T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

RATLARDA OVALBUMİN İLE İNDÜKLENEN ALERJİK RİNİTE KARŞI NARİNGENİN'İN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdulkadir ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Sedat SAKAT

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ: 14.06.2018 tarih ve 1800181535 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Abdulkadir ŞAHİN'in **"Ratlarda Ovalbumin İle İndüklenen Alerjik Rinite Karşı Naringenin'in Koruyucu Etkisinin Araştırılması"** konulu tezini incelemek üzere tez jürisi 25.06.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili tez öğrencisinin tez savunmasını almıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz. 25.06.2018

Prof. Dr. Bülent AKTAN
Atatürk Üniversitesi Kulak,Burun ve Boğaz
Hastalıları Öğr. üye
Jüri Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul ERHAN
Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Öğr. Üye
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Sedat SAKAT
Atatürk Üniversitesi
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Öğr. Üye
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TABLOLAR LİSTESİ iii
ŞEKİLLER LİSTESİ iv
KISALTMALAR v
TEŞEKKÜR vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Alerjik Rinit 2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 2
2.1.2.Sınıflandırma 3
2.1.3. Etyoloji 4
2.1.3.1. Genetik Yatkınlık 4
2.1.3.2 Çevresel Maruziyet 5
2.1.4. Patofizyoloji 10
2.1.5. Tanı 12
2.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene 12
2.1.5.2. Alerji Testleri 12
2.1.6. Tedavi 15
2.1.6.1. Hasta Eğitimi 15
2.1.6.2. Alerjenlerden Korunma 15
2.1.6.3. Medikal Tedaviler 16
2.1.6.4. İmmünoterapi 18
2.1.6.5. Cerrahi Tedavi 19

2.1.6.6. Bitkisel Tedaviler 19
2.2. Naringenin 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1. Ratlarda Alerjik Rinit Modelinin Oluşturulması 21
3.2. Çalışma Grupları 22
3.3. Çalışma Gruplarındaki Ratların Klinik olarak değerlendirilmesi 24
3.4. Ratlara Anestezi Uygulama Protokolü 24
3.5. Ratlardan İn-Vivo Kan Alma İşlemi ve nazal yapının eksizyonu 25
3.6. Biyokimyasal Değerlendirme 25
3.7. Histopatolojik Değerlendirme 26
3.8. İstatistiki Değerlendirme 26
4. BULGULAR 27
4.1. Klinik Bulgular 27
4.2. Biyokimyasal ve Moleküler Bulgular 27
4.3. Histopatolojik Bulgular 29
5. TARTIŞMA 34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 41
7. KAYNAKLAR 42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmamızda oluşturduğumuz gruplar ……...…22

Tablo 2: Biyokimyasal test sonuçları …….……...…….27

Tablo 3: Histopatolojik değerlendirme tablosu ……...…...30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kullanılan ovalbumin (OVA) ……22

Şekil 2: Kullanılan Naringin ve içerdiği metaboliti olan Naringenin ……..23

Şekil 3: Genel anestezi altındaki rat ……24

Şekil 4: Ratlardan kan alma işlemi ve nazal bölgenin eksizyonu ……25

Şekil 5: Grupların nazal semptom skorları ……27

Şekil 6: Grupların Ig-E seviyesi dağılımı ……28

Şekil 7: Grupların IL-4 seviyesi dağılımı ……28

Şekil 8: Grupların IL-5 seviyesi dağılımı ……29

Şekil 9: Kontrol grubu histopatolojisi ……31

Şekil 10: AR grubu histopatolojisi ……31

Şekil 11: AR grubu histopatolojisi ……32

Şekil 12: AR grubu histopatolojisi ……32

Şekil 13: AR-H grubu histopatolojisi ……33

Şekil 14: AR-NAR grubu histopatolojisi ……34

KISALTMALAR

AR : Alerjik rinit

IgE : İmmünoglobulin E

P.o. : Per oral

OVA : Ovalbumin

Th : T-helper

ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

SO2 : Sülfür dioksit

VOC : Uçucu organik bileşen

NO : Nitrik oksit

IL : İnterlökin

TNF α : Tümör nekröz faktör alfa

PGD2 : Prostoglandin D2

İNS : İntranazal steroid

FDA : Food and Drug Administration

LTRA : Lökotrien reseptör antagonisti

SIT : Alerjen spesifik immünoterapi

SLIT : Sublingual immünoterapi

SCIT : Subkutan immünoterapi

ATADEM : Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi

AR-H : Antihistaminikle tedavi edilen alerjik rinit grubu

AR-NAR : Naringenin ile tedavi edilen alerjik rinit grubu

H&E : Hematoksilen-eosin

IFN γ : İnterferon gama

NF-κB : Nükleer faktör-kappa B

TSLP : Timik stromal lenfopoetin

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli tecrübe, bilgi ve becerilerini aktaran ve yetişmemizde büyük katkıları olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Bülent AKTAN'a, Prof. Dr. Enver ALTAŞ'a, Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ'ye, Prof. Dr. Özgür YÖRÜK'e, Doç. Dr. Arzu TATAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Vahit MUTLU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sıtkı GÖZELER'e, Dr. Öğr. Üyesi Korhan KILIÇ'a, ve Dr. Öğr. Üyesi Zülküf KAYA'ya,

Asistanlığım süresince bana her türlü desteğini esirgemeyen, tez çalışmamda bilgi ve yardımını her zaman yanımda hissettiğim değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Sedat SAKAT'a,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilimdalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Elif ÇADIRCI'ya, Veteriner Fakültesi Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Fatih KANDEMİR'e ve Dr. Öğr. Üyesi Serkan YILDIRIM'a,

Asistanlığım boyunca birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter, odyometrist ve personellerine,

Hayatım boyunca yanımda olan ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan aileme ve sevgili eşim Arş. Grv. Dr. Hatice ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulkadir ŞAHİN

ÖZET

Ratlarda Ovalbumin İle İndüklenen Alerjik Rinite Karşı Naringenin'in Koruyucu Etkisinin Araştırılması

Amaç: Alerjik rinit (AR) dünya çapında oldukça yaygın görülen ve görülme sıklığı giderek artan bir kronik hastalıktır. Tedavi maliyeti ve mevcut tedaviler ile görülebilen yan etkiler nedeniyle farklı tedavi yöntemleriyle ilgili çalışmalar günümüzde oldukça yoğun şekilde yapılmaktadır. Bizde çalışmamızda Naringenin'in ratlar üzerinde oluşturduğumuz AR'ye karşı koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 32 adet sprague-dawley cinsi rat kullanarak her bir grupta 8'er hayvan olacak şekilde 4 farklı grup oluşturduk. 1. grup kontrol grubu olarak ele alındı. Diğer 24 ratta AR oluşturabilmek için intraperitoneal 0.3 mg ovalbumin (OVA)ve 30mg alüminyum hidroksit gün aşırı 14 gün boyunca verilerek duyarlandırıldı. Daha sonra 7 gün boyunca her gün her bir nostrile inhalasyonla 10µl OVA verilerek AR provoke edildi. 3. grup p.o. 5mg/kg desloratadin ile 15-21. Günler arası hergün tedavi edildi. 4. grup ise 100mg/kg p.o Naringenin ile 15-21. Günler arası hergün tedavi edildi. 22. gün tüm grupların klinik olarak hapşırma ve burun kaşıma skorları kaydedildi. Daha sonra ratlar sakrifiye edilerek intrakardiyak kan örneklerinden serum total IgE, IL4 ve IL5 değerleri çalışıldı ve nazal yapıları blok şeklinde çıkarılarak histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamız neticesinde Naringenin ile tedavi ettiğimiz grupta klinik olarak belirgin iyileşme sağlandı. Naringenin alan grupta serum total IgE, IL4 ve IL5 değerleri AR grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak tespit edildi ve histopatolojik olarak AR grubuna göre belirgin olarak iyileşme gösterildi.

Sonuç: Naringenin AR oluşturulan ratlar üzerinde klinik, biyokimyasal ve histopotolojik olarak belirgin düzelme sağlamıştır. Bu etkileri ile Naringenin AR tedavisi için umut verici bir antioksidan ajandır.

Anahtar kelimeler: Naringenin, Alerjik rinit, Ovalbumin

ABSTRACT

Investigation of the Protective Effect of Naringenin Against Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis in Rats

Objective: Allergic rhinitis (AR) is a chronic disease which is widespread worldwide and its incidence is increasing. Because of the cost of the treatment and the side effects of the current treatment modalities, studies about the different treatment methods are intensely being performed nowadays. In this study, we aimed to evaluate the protective effect of Naringenin against AR which we induced on rats.

Methods: We formed 4 groups with 8 rats in each group by using 32 sprague-dawley rats. The first group was accepted as control group. Other 24 rats were sensitized with 0.3 mg ovalbumin (OVA) and 30 mg aluminum hydroxide which were administered intraperitoneally for 14 days on every other day. On the next 7 days, AR was provoked with administration of 10 µl OVA to both nostrils of the rats. 3rd group was treated with oral administration of desloratadine at a dose of 5 mg/kg for 7 consecutive days between 15th and 21st days. 4th group was orally treated with 100 mg/kg Naringenin between 15th and 21st days. At 22nd day, nasal symptom scoring was recorded by counting the number of sneezing and nasal rubbing of all rats. Then the rats were sacrificed and serum total Ig-E, IL-4 and IL-5 levels were measured from intracardiac blood samples and histopathologic examination was performed by en-bloc excision of nasal tissues.

Results: A significant clinical healing was provided in rats treated with Naringenin. In Naringenin group, the serum levels of total Ig-E, IL-4 and IL-5 were decreased compared to the allergy group and a significant histopathological healing was shown compared to AR group.

Conclusion: Naringenin provided a significant clinical, biochemical and histopathological healing on rats with allergic rhinitis. With these effects, Naringenin is a promising antioxidant agent for treatment of AR.

Key words: Naringenin; Allergic rhinitis; Ovalbumin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal mukozanın tip-1 alerjik hastalığı olan alerjik rinitte (AR) karakteristik olarak tekrarlayıcı hapşırma, sulu burun akıntısı ve nazal tıkanıklık görülür(1). AR sıklıkla aeroalerjenlere bağlı immünoglobulin E (IgE) aracılı yaygın görülen non-enfekte rinit türüdür ve meydana gelen nazal inflamasyon tekrarlayan veya kronik sinüzite yol açar(2). AR hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen yaşam kalitesini bozar ve yol açtığı klinikten dolayı ekonomik yük oluşturur(3).

Alerjik rinit tedavisinde antihistaminik, steroid, immünoterapi, lökotrien reseptör antagonistleri verilmesi gibi çeşitli tedavi yaklaşımları mevcuttur. Bunun yanısıra alternatif tıpta antialerjik etkisi mevcut olan maddeler bulunmaktadır. Bu maddelerin modern tıp alanında AR oluşturulan hayvan modellerinde çeşitli deneyleri yapılmaktadır(4).

Bitki metaboliti olan flavonoidler çiçeklere, meyvelere ve tohumlara oluşturduğu pigmentasyon sayesinde çekiciliğini vermede, çevresel etkenlere karşı koruyuculukta, çoğalmada ve sinyal molekülü olarak rol alırlar(5). Flavonoid grubundan bir flavanon olan Naringenin'in güçlü süperoksit temzileyici ve antioksidan etkileri mevcuttur(6). Naringenin başta greyfurt olmak üzere turunçgillerde ve düşük miktarda olmak üzere domates ve domates ürünlerinde bulunmaktadır(7). Domates ekstresi kullanılarak japon sedir polinozlu hastalarda yapılan çalışmada antialerjik aktivite saptanmış ve nazal semptomlarda iyileşme sağladığı görülmüştür(8).

Desloratadin ise ikinci kuşak antihistaminiktir ve alerjik rinitte görülen hapşırma, burun kaşıntısı ve akıntısı gibi nazal bulguları hızlıca iyileştirir ve santral sinir sistemi depresyonu çok az oluşturur veya hiç oluşturmaz(9).

Bu çalışmada deneysel hayvan modeli üzerinde ovalbumin (OVA) ile indüklenen alerjik rinite karşı Naringenin'in koruyucu etkisinin klinik, biyokimyasal ve patolojik düzeyde değerlendirilmesi amaçlandı. Alerjik rinit tedavisinde kullanılan desloratadin ile kıyaslanan Naringenin'in alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliği değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik Rinit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Burun veya geniz akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı ve burun tıkanıklığı bulgularının bir veya daha fazlasının olması klinik olarak rinit adını alır(10).

Nazal kavitenin inflamasyonu olarak tanımlanan rinit sulu burun akıntısı, hapşırma ve burun tıkanıklığıyla seyreder. AR'de bu durum IgE aracılı tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonu ile meydana gelir. AR dünya çapında en sık görülen hastalıklar arasında yer almaktadır ayrıca Avrupa toplumlarında birinci sırada görülen hastalıktır. Avrupa nüfusunun %25'inden fazlası bu hastalıktan etkilenmiştir. Tüm yaş gruplarında görülmekle beraber genel olarak erken yaşlarda başlar ve hayat boyu devam eder(11).

Alerjik rinit erişkinlerin %10 ile %30 unu etkilerken çocukların %40'ını etkilemektedir. Dünya çapında AR tanısı alan hasta sayısı giderek artmaktadır. Birçok çalışmada AR'nin, non-AR'ye oranı 3/1 olarak gösterilmiştir. Ön veriler rinitli hastaların %44-%87'sinin alerjik ve non-alerjik rinitin karşımı olan mikst tip rinit olabileceğini düşündürmektedir(10).

Tedavide yapılan tıbbi harcamalar, okula devamlılığın azalması ve iş verimliliğinin düşmesi ile AR önemli bir morbidite sebebidir. Genellikle önemli bir hastalık olarak görülmeyen AR, halsizlik, uyku bozukluğu, baş ağrısı, algının azalması gibi klinik bulgularıyla yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. AR'nin topluma doğrudan ve dolaylı olarak maliyeti oldukça büyüktür. Rinitin uygun şekilde kontrolü beraberinde ortaya çıkabilecek uyku apnesi, astım, sinüzit gibi hastalıkların yönetiminde oldukça önemlidir(12).

Alerjik rinit tanılı hasta sayısının artmasında bildirimin artmasının yanı sıra hastalığın görülme sıklığının da artması söz konusudur. Görülme sıklığının artmasında kesin bir sebep olmamakla beraber son yıllarda artan hava kirliliği, kapalı ve havasız ev ve ofis ortamındaki akarlar, sedanter yaşam ve klimalar etkilidirler.

Son 40 yıldaki AR prevalansında ki artışta ayrıca şu iki tartışmalı teori öne sürülmüştür:

1-Değişen diyet, artan antibiyotik kullanımı, bağışıklama geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı T-helper (Th) 2 yanıtının Th1 yanıtına göre artmasına aynı zamanda inhâler alerjenlere karşı IgE üretiminin artışına yol açar.

2-İyileştirilmiş sanitasyon sağlanan tipik batılı yaşam tarzını tanımlayan 'hijyen hipotezi'(13, 14).

Birleşik devletlerde 2422 çocuk üzerinde yapılan ve 2002 de sonuçlanan sekiz yıllık bir çalışmada AR görülme sıklığının 13-14 yaş grubundaki çocuklarda bu sekiz yılda %13'ten %19'a yükseldiği görülmüştür. Bu durum AR'nin yaygın ve büyümekte olan küresel bir problem olduğunu göstermektedir(15).

Türkiye'de tüm bölgelerden 44 merkezin katıldığı, yetişkin 2200 bayan ve 1925 erkek gönüllünün dâhil edildiği, hasta beyanlı ve doktor teşhisli olarak yapılan AR tarama çalışmasında bölgeler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Türkiye'de AR oldukça yaygın görülmektedir ve Avrupa toplumlarına benzer şekilde yaklaşık beş kişiden biri AR'den etkilenmiştir(16).

Yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada çeşitli bölgelerden 14 şehirde yetişkin 25843 kişi üzerinde yapılan taramada AR sıklığı ortalama olarak erkeklerde %14, kadınlarda %18.7 olarak bulunmuştur(17).

2.1.2.Sınıflandırma

Rinitler alerjik ve non-alerjik rinitler olarak ayrılır fakat bu tüm rinitleri kapsamamaktadır örneğin mesleksel rinitlerde alerjik ve non-alerjik rinit bileşenleri birlikte olabileceği için farklı bir grup olarak sınıflandırılır. Yine benzer şekilde rinit bulgularını taklit eden durumlarda ayrı olarak sınıflandırılır(10).

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) kılavuzunda önerilen sınıflama şekli ise kalıcı (persistan) AR semptomların haftada dört günden fazla ve ardışık dört haftadan uzun sürdüğü, aralıklı (intermitan) AR ise semptomların haftada dört günden az ve dört haftadan kısa süren rinit türüdür. Her iki grup içinde semptom skorlaması Hafif (1-Normal uyku 2-Günlük aktiviteler, eğlence, spor normal 3-Okul

veya iş normal 4-Rahatsız edici bulgu yok) ve Orta-Ağır (1-Anormal uyku 2-Günlük aktiviteler, eğlence, spor anormal 3-Okul veya iş problemli 4-Rahatsız edici bulgu mevcut) şeklindedir. Orta-Ağır denebilmesi için bulgulardan en az birisinin olması yeterlidir(18).

Alerjik rinit örneğin polenlere bağlı mevsimsel ve örneğin toz akarlarına bağlı sürekli (perennial) veya sürekli (perennial) AR'nin mevsimsel alevlenmeleri şeklinde görülebilir. Farklı bir grup olarak Epizodik AR ise hastanın kendi iç ve dış ortamında genellikle karşılaşmadığı ve sporadik olarak maruz kalmasının neticesinde oluşan rinittir. Örneğin bir çiftlik ziyaretinde atlara veya bir ev ziyaretinde evcil hayvanlara maruziyet sonucu oluşabilir(10, 15).

Bunların yanı sıra ARIA sınıflamasında önerildiği gibi semptom skorlamasının bazı eksiklikleri mevcuttur. Örneğin semptomları haftada üç gün süren ve yıl boyu devam eden AR sürekli (perennial) alerjik rinite benzese de aralıklı (intermitan) olarak sınıflandırılabilir. Bu tanımlara dayanarak hastalar intermittan semptomlu perennial AR'ye veya sürekli semptomlu mevsimsel AR'ye sahip olabilirler(15).

2.1.3. Etyoloji

Alerjik rinit genetik yatkınlık ve en önemlisi alerjenler olmak üzere çevresel maruziyet arasındaki karmaşık etkileşimle medyana gelir(19). Atopi her yerde bulunabilen ve zararsız çevresel alerjenlere özel IgE yanıtı oluşturmaya anormal yatkınlıktır. AR, astım, atopik dermatit, ve besin alerjileri ailesel geçişi de olabilen atopik hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda atopi 2, 5, 6, 7, 11, 13, 16 ve 20. kromozomun birçok bölgesi ile ilişkili bulunmuştur(20).

2.1.3.1. Genetik Yatkınlık

Alerjik rinit genetik tabanı da olan kronik inflamatuar bir hastalıktır(21). Son yıllarda artan yüksek verimli gen sekanslama ve genotipleme yöntemleri klinik çalışmalarla birleşince alerji genetiği hakkında önemli miktarda veri elde edilmesini sağlamıştır. Bu çalışmalar genel olarak alerji patogenezinde genetiğin oynadığı önemli rolü yinelemiştir(22).

Alerjik rinit'in mendelian kalıtım paterni olmadığı bilinse de ikizlerde yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi kalıtsal bir bileşeni de vardır. Bu çalışmada tek yumurta ikizlerinde %45-60'lık çift yumurta ikizlerinde ise %25'lik bir uyum vardır(19).

Atopik ailelerin çocuklarında artmış olarak görülen AR insidansı ve prevalansı açık bir genetik etki olduğunu gösterir(23).

Danimarka'lı AR fenotipine uyan 100 aile dahil edilerek 2001 yılında yapılan ve 446 adet mikrosatellit markır kullanılan tam bir genom araştırmasında 33 aile etkilenmiş olarak bulunmuştur. Bu ailelerde 4q24-q27 bölgesinde ana aday bölge olmak üzere sekiz tanede farklı bölgede minör aday bölge tanımlamıştır ve bu bölgelerin AR için duyarlılık genleri içerdiği düşünülmüştür(24).

2005 yılında yapılan bir başka araştırmada en az bir tane astımlı üyesi olan 295 Fransız ailede AR veya astımla bağlantılı olabilecek bölgeleri içeren tam bir genom çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 1p31 bölgesinin AR ve astım için ortak genetik bölge bulundurabileceği ve bunun yanısıra 2q32, 3p24-p14, 9p22 ve 9q22-q34 kromozom bölgelerinin AR'e özel genetik faktörleri içerme ihtimalinin daha fazla olduğu neticesine varılmıştır(25).

2.1.3.2 Çevresel Maruziyet

Erken Çocukluk Dönemi

Yaşamın ilk altı ayı nadir olmak üzere altı ay ile iki yaş arasında aeroalerjen duyarlılığı başlayabilir. Atopik aile çocukları yaşamın ilk yılında polenlere, kapalı ortam alerjenlerinden daha fazla duyarlıdır(10). Çoklu gebelik, düşük doğum ağırlığı, perinatal asfiksi, genç anne yaşı, prematürite ve hamilelik sırasındaki hormonlar alerjik hastalıklar veya AR ile ilişkilidir(26).

Alerjik rinit gelişimine karşı uzun süre anne sütü alımının, kardeşlerin bir arada yaşıyor olması ve sık enfeksiyon geçiriyor olmalarının ilerleyen dönemlerde koruyucu olduğu gösterilmiştir(27, 28).

580 bebek incelenerek yapılan bir başka çalışmada ilk dört-altı ay boyunca anne sütü alımının desteklenmesi ile 14. ayına kadar oluşabilecek alerji belirtilerinin yükünün azaltılabileceği gösterilmiştir(29).

Alerjenler

Birçok çeşit hayvan, bitki, böcek ve mantarlardan köken alan alerjenler özel IgE antikorları üretirler. Bu alerjenler protein, proteoglikan ve glikan yapıdadırlar(30).

Birçoğu güçlü biyolojik işlevlere sahip proteinleri sayesinde de birkaç gruba ayrılabilen alerjenler genel olarak minör ve majör olarak ayrılır ve eğer alerjene özgü IgE hasta grubunun % 50'sinden fazlasında mevcutsa majör alerjen olarak adlandırılır(31).

1-İnhaler Alerjenler

Sıklıkla alerjik rinite sebebiyet veren aeroalerjenler başlıca akarlar olmak üzere, bitkiler, böcekler, evcil hayvanlar gibi iç ortam, polenler, küf mantarları gibi dış ortam ve mesleksel sebepler olarak sınıflandırılır. Genel olarak iç ortam alerjenleri yıl boyu süren alerjik rinite sebep olurken dış ortam alerjenleri mevsimsel rinite sebep olur(32-34). Son yıllarda iç mekân alerjenleri ile sensitizasyonun dış mekân alerjenlerine göre daha yaygın olduğu bilinmektedir(35).

Ev tozu alerjenlerinin büyük kısmını oluşturan ev tozu akarları Pyroglyphidae ailesine aittir. En önemli türleri Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides Pteronyssinus, Euroglypus maynei, Lepidoglypus destructor ve Blomia tropicalis'tir. İnsan deri döküntüleri ile beslenen Dermatophagoides ve Euroglypus özellikle yataklarda, yastıklarda, halılarda, kaplamalı mobilyalarda, tüylü yapılı oyuncaklarda bolca bulunur. Akarların ideal yaşam koşulları ortalama 20 derece sıcaklık ve %80'lik nem oranıdır bunun yanında nem oranının %50'nin altına düşmesi halinde ölürler(26).

İnhaler alerjenlerden olan polenler bitkinin erkek üreme hücresidir ve entomofil ve anemofil olarak taşınma şekline göre ayrılır. Entomofil erkek çiçeklerden dişi çiçeklere böcekler tarafından yayılan polenler iken anemofil polenler rüzgârlar tarafından kilometrelerce uzağa taşınabilirler ve kaynağa en yakın yerde poleni soluyan AR hastaları daha ciddi semptomlar gösterir(36).

Kediler, köpekler, kuşlar ve kemirgenler AR'ye, alerjik konjuktivite ve astıma neden olabilmektedir. Başlıca kedi ve köpek alerjenleri kıl, kepek döküntüleri ve salgılarında bulunduğundan epitelyal alerjenler olarak düşünülebilir. Rastgele olarak değerlendirilen kişilerde kedi alerjenlerine karşı yaklaşık %20 oranında pozitif cilt

reaksiyonları gösterilmiştir. Yine rastgele ele alınan topluluklarda %4-15 arası köpek alerjisi görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca kedi ve köpek alerjenlerinin genellikle birbiriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Atopik bireylerin yaklaşık %30'u kedi veya köpek alerjenleriyle karşılaşmaları halinde tip-1 alerjik semptomlar gösterirler. Kedilerden izole edilen karakteristik ana alerjen Fel d 1 iken köpeklerden izole edilen Can f 1'dir(35, 37).

Bir diğer alerjen olan küf mantarları potansiyel olarak irritasyon oluşturan uçucu organik bileşikler ve partiküller üretir. Sporlar, hif parçaları ve yapısal maddeler gibi partiküller uçucu değildir. İrritasyona verilen cevap dokuların duyarlılığına, irritan maddeye maruz kalma süresine ve irritan maddenin kendi özelliklerine bağlıdır. Yapısal küf bileşenlerinin sahip oldukları glukan ve mannanlar ile müköz membranlar üzerinde birikerek inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir(38). Küf sporları 3-10 µm (mikrometre) boyutlarındadır ve solunum yollarına derinlemesine nüfuz edebilir. AR'yi tetikleyebilen küf sporlarına sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte çocuklar erişkinlerden daha hassastırlar(39).

Böcek atıklarının solunması solunumsal alerjiyi ve buna bağlı olarak IgE yanıtını tetikler. Diptera tropomiyozini veya hemoglobin gibi belirli böcek alerjenleri mevcuttur. Farklı böcek alerjenlerine karşı farklı düzeyde serum IgE seviyeleri oluşabilmektedir, 2005 yılında AR, astım ve böcek alerjilerinde total ve spesifik serum IgE seviyeleri belirlenen çalışmada böcek alerjileri dışında diğer hastalarda ortalama IgE seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ve böcek alerjenlerinden arı spesifik IgE seviyesi, eşek arısı spesifik IgE seviyesinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur(26, 40).

2-Gıda Alerjenleri

IgE aracılı besin alerjisi prevalansı son yıllarda giderek artmaktadır ve bebeklerin %5 ile %7'sinin, erişkinlerin de %1 ile %2'sinin etkilendiği tahmin edilmektedir. Bebeklikte genellikle inek sütü ve yumurta alerjisi görülürken okul çağında çok daha çeşitli alerjenler buna eklenir. Kesin bir tedavisi olmayan gıda alerjisi hastalarının hayat boyu bu gıdalardan kaçınmaları gerekir ve ciddi reaksiyon riski taşıyorlarsa yanlarında acil müdahale için ilaç taşımalıdırlar. Alınan ciddi önlemlere rağmen görülebilen bu durumda üretici firma ve restoranların da sorumluğu

bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık olarak 15 milyon gıda alerjisi olan insan vardır ve bazı restoranlar bu müşterilerin ihtiyaçlarına özen göstermektedir. Gıda üreticileri ve restoranların tüketicilere güvenli gıda sunmasının bir takım zorlukları vardır ve gıda alerjisi risklerini azaltmak için bilimsel destekle beraber eğitim, iletişim ve planlama gerekmektedir(41, 42).

3-Mesleksel Alerjenler

Alerjenlere bağlı duyarlanma sonucu oluşan mesleksel AR ve astım, artan prevalansı nedeniyle sosyoekonomik etkileri olan halk sağlığı sorunudur. Mesleksel AR veya astımı tetikleyebilen bu maddeler yüksek ve düşük molekül ağırlıklı olarak sınıflandırılabilir ve literatürde mesleksel astıma neden olan tanımlanmış 400'den fazla madde vardır.

Yüksek molekül ağırlıklı mesleksel alerjenler protein veya glikoprotein yapıdadırlar ve oluşturdukları AR ve astımın genel olarak alerjenlere karşı oluşan AR ve astıma benzer olarak IgE aracılı olduğu düşünülmektedir. Un, tahıl, balık ve deniz ürünleri, küfler, laboratuar hayvanları ve enzimlerde bulunan protein veya glikoproteinler yaygın yüksek molekül ağırlıklı maddeler iken düşük molekül ağırlıklı maddeler metaller, amonyum persulfat, temizlik ürünleri, dezenfektanlar ve ilaçlardır. Düşük molekül ağırlıklı maddelerin neden olduğu mesleksel AR ve astım patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(43).

Hava Kirliliği

Yakın geçmişte batı ülkelerinde kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıklarına bağlı akut ölümlerin sebebi olarak hava kirliliği görülüyordu ve bu olumsuz etkilerden şehirlerin durgun havasından kaynaklı yüksek miktarda sülfür dioksit (SO2) ve partikül maddeler sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kömür yerine elektrik ve petrol ürünleri kullanılması, filtreler gibi alınan önlemler neticesinde kirlilik önemli ölçüde azaltılmıştır fakat otomobil sayısının artması ve buna bağlı oluşan kirlilik hala endişe kaynağıdır. Alerjenlere karşı oluşan cevap hem AR hem de Non-AR'in özelliğidir ama hava kirliliğinin rolü AR'de hala daha tartışmalıdır(26).

Şehirlerde bulunan araçların yüksek emisyonları ve kentsel yaşam tarzının alerjik hastalıklardaki yükselme eğilimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Araç

emisyonları gibi giderek artan açık hava kirleticilerinin alerjik solunum yolu hastalıklarının morbiditesindeki artışta rolü mevcuttur. Kentsel hava kirliliği ile çocuklarda görülen solunum semptomları arasında anlamlı bir ilişki vardır. Çalışmalar neticesinde yoğun trafik olan bölgelere yakın yaşamakta olan çocuklarda, egzoz dumanı ile akut veya kronik solunum yolu hastalıkları arasındaki ilişki raporlanmıştır(44).

ABD'de yapılan bir çalışmada dizel egzoz parçacıklarının IgE üretimine katkıda bulunduğu bu mekanizmayla astım ve AR'nin artan prevalansına ve morbiditesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(45). Açık hava kirliliği AR'li hastalarda semptomlara yol açmakta, meteorolojik faktörlerle birlikte alerjik ve enfektif olmayan sürekli (perennial) AR'li hastaların yakınmalarını artırmaktadır(46, 47).

İnsanlar zamanının çoğunu kapalı mekânlarda geçirdiğinden iç mekân havası son yıllarda bilim adamlarının ilgi odağı olmuştur. Kapalı mekân kirleticileri başta sigara dumanı olmak üzere, inşaat malzemeleri, temizlik ürünleri, pişirme ve ısıtmada oluşan maddeler olarak sayılabilir. Araştırmacılar gelişen teknoloji ile birlikte kapalı mekân hava kirliliği ile solunumsal semptomlar arasındaki ilişkiyi analiz edebilmiştirler. Diğer taraftan kapalı ortam kirleticilerinden olan uçucu organik bileşenlerin (VOC) ise solunumsal semptomlardan bağımsız olarak tahriş edici etkisi olduğundan şüphelenilmiştir(48).

Bazı çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde evde odun ve kömür sobası kullanımı sonucu okside karbonlar, nitrik oksit (NO), partikül maddeler, VOC, SO2 salınımı çocukluk döneminde atopik duyarlılık ve AR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Yine gelişmekte olan ülkelerde kadınlar ve küçük çocuklar her gün yüksek düzeyde kapalı mekân hava kirliliğine maruz kalmaktadır, bunun sonucunda tahmini olarak 1,5-2 milyon erken ölüm ve artan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) görülmektedir(49, 50).

Sigara içiciliği önemli bir sağlık sorunu ve maliyet oluşturan modern bir salgındır. Dünyada 1 milyardan fazla sigara içicisi vardır ve tütün kullanımı erken ölüm ve hastalıkların kaçınılmaz olarak ana sebebidir. Tüm bunlara rağmen sigara

içiminin solunumsal alerjilerdeki rolü hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Sigara içiminin kronik rinit ile belirgin şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir(51).

Prenatal ve postnatal dönemde tütün dumanına maruz kalmanın yaşamın ilk üç yılında alerjik duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Adolesan dönemi kapsayan bir çalışmada sigara içiminin rinokonjoktivit sıklığını arttırdığı bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise pasif sigara içiciliğinin AR ve alerjik duyarlanma üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(26, 52, 53).

2.1.4. Patofizyoloji

Alerjik rinit'e karşı duyarlanma için çeşitli diyatezler mevcuttur fakat mekanizmaları büyük ölçüde çözülememiştir. Bunlar içerisinde genetik diyatezler en önemlileridir(54).

Atopik bireyler dendritik hücrelerin ve T lenfositlerin aktivasyonu sonucu zararsız alerjenlere karşı duyarlanmaya genetik olarak yatkındırlar. Alerjenleri yakalamak ve antijen sunmak için dendritik hücreler mukozal yüzeylerde konumlanmışlardır. Bu şekilde drene oldukları lenf nodundaki T lenfosite antijeni sunarlar. Yapılan gözlemler neticesinde dendritik hücrelerin, bulunduğu ortam tarafından, stromal lenfopoetin gibi maddeler aracılığıyla, yardımcı T2 (Th2) alerjik cevabını oluşturduğu düşünülmektedir. CD4 T hücreler alerjik immün yanıtın başlatılmasında ve kontrolünde rol oynayan interlökin 4 (IL4), IL5, IL10, IL13 gibi sitokinleri salgılar. Neticesinde kan dolaşımına IgE molekülleri salınır ve IgE molekülleri bazofillerin reseptörleri ile bağlanırlar. IL4 IgE sentezini sağlayarak alerjik duyarlılığı indükleyen ana sitokindir.

Duyarlanmış bireylerin burun mukozasında alerjenler mast hücre yüzeyine bağlanarak histamin gibi depolanmış mediatörlerin hızla salınımına neden olurlar ve burun kaşıntısı, sulu burun akıntısı, hapşırma gibi erken faz yanıtı meydana gelir. AR'nin erken faz reaksiyonuna IgE antikor aracılı tip-1 antijen antikor reaksiyonu neden olmaktadır.

Histamin nazal mukoza damarlarına doğrudan etki ederek plazma sıvısı sızıntısına neden olur fakat bu mekanizma ile %10'luk burun akıntısını oluşturur geriye kalan kısım ise nazal glandlardan salgılanır.

Hapşırma refleksi, nazal mukozada histamin ile trigeminal sinirin parasempatik olarak uyarılması sonucu medulla oblangatadaki hapşırma merkezinin tetiklenmesiyle meydana gelir. Histaminin uyarıcı etkisi hapşırmaya neden olan alerjenler tarafından arttırılabilmektedir.

Alerjik yanıtın geç fazında ise endotel adezyon moleküllerinin üretilmesiyle depolanmış olan histamin ve tümör nekröz faktör alfa (TNFα)'nın yanı sıra lökotrien C4 (LTC4) ve prostoglandin D2 (PGD2) gibi yeni üretilen lipit yapılı maddeler eozinofil, bazofil ve CD+ T lenfosit gibi hücrelerden salınır.

İnterlökin 5, eozinofil sayısının artmasında, dokuda eozinofil ömrünü uzatmada ve eozinofilik salgıların boşalmasında etkili olarak AR inflamasyonunda çok önemli rol üstlenir ve IL5'in ana kaynağı CD4 lenfositlerdir.

Alerjinin geç fazının ana belirtisi burun tıkanıklığıdır. Nazal mukozal şişlik histamin, platelet aktive edici faktör (PAF), PGD2, kinin ve lökotrienlerin etkisiyle mukozada interstiyel ödem, mukoza damar tıkanıklığı ve plazma sızıntısından kaynaklanmaktadır. Özellikle eozinofiller olmak üzere inflamatuar hücrelerden salınan lökotrienler geç fazda gözlenen burun mukozası şişmesinde başlıca rol oynar.

IgE'nin ana üretim yeri olan lenf nodları ve kemik iliği dışında nazal mukozadaki B lenfositlerde de üretimi olmaktadır. AR'nin karakteristik özelliği olan eozinfilik inflamasyon ve alerjene spersifik IgE artışı alerjiyi diğer rahatsızlıklardan ayırır.

Alerjik rinit'li kişilerde nazal alerjen maruziyeti sonucu bazı eozinofillerden sinir büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salgısı artar ve bu faktörler üretildiği eozinofiller üzerinde immünmodulatör etki gösterir. Bu salgı artışı nazal semptomların artışıyla ilişkilidir ve bu mekanizma AR'de sıklıkla görülen non-alerjik nöronal mekanizmalar olarak bilinir(20, 54).

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastalar uygun bir hikâye ve fizik muayeneyle en az bir tane hapşırma, burun akıntısı veya kaşıntısı ve burun tıkanıklığı gibi semptomlarla başvurduklarında AR klinik teşhisi alırlar. AR fizik muayene belirtilerinden birçok bulgu olmakla beraber başlıcaları burun mukozasının soluklaşması, berrak burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kızarmış ve sulanmış gözlerdir. Doğru bir öykü alınması AR'de en iyi tanı aracı olmaya devam etmektedir ve sorulacak sorular hastanın başlıca sıkıntı ve semptomlarını, sıklığını, mevsimselliğini, kronikliğini, tetikleyicisi olup olmadığını, kullandığı ilaçları, aile öyküsünü, eskiden uygulanan tedavilere cevap verip vermediğini, mesleki maruziyet varlığını ve detaylı çevresel öyküyü içermelidir(10, 15).

Alerjik rinit'in sürekli (perennial) formunda toz akarları, hayvan döküntüleri, küfler, hamamböcekleri gibi kapalı mekân alerjenleri sebepken, mevsimsel AR'de açık havada olan mantar sporları ve mevsimsel olarak oluşan bitki polenleri maruziyeti etkendir. Tek taraflı burun tıkanıklığı, şiddetli baş ağrısı, burun kanaması, koku alamama gibi öyküsü olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) rinoresi, sinonazal tümör, kronik sinüzit gibi hastalıklar akla gelebileceği gibi üst solunum yolu enfeksiyonları da düşünülmelidir. Çocuk hastalar halsizlik, yorgunluk ve öksürük gibi şikayetlerle geldiği zaman burun akıntısı, göz ve burun kaşıntısı AR tanısı için sorgulanmalıdır(55-57). Bunlar ve benzeri birçok durumda alınan öykü tanı koyma ve tedaviyi yönlendirmede oldukça önemlidir.

2.1.5.2. Alerji Testleri

Alerjik rinit tanılı, ampirik tedaviye yanıt vermeyen, tanının belirsiz olduğu yada spesifik olarak belli bir alerjene dair bilgi gerektiğinde deri veya kandan spesifik IgE alerji testi yapılabilir(15).

Dünya sağlık örgütü (WHO) kılavuzlarına göre iki-dört haftalık süre ile verilen antihistaminik ve ortalama doz intranazal steroid (İNS) tedavisinin semptomları kontrol altına almada yetersiz kalması durumunda immünoterapi gibi diğer tedavi

yöntemlerinin düşünülmesi için spesifik alerji testleri de yapılabilir. AR IgE aracılı bir hastalık olduğundan diğer Ig'lerin çalışılması yararlı olmaz ve dahası total IgE ölçümü bile sınırlı değere sahiptir(15, 26, 58).

Deri Testleri

Deri testi ve test için kullanılacak alerjenlerin sayısı; hastanın yaşına, öyküsüne, mesleğine, aktivitelerine, ülkesine, yaşam koşullarına göre belirlenmelidir(58). Deri testi ile spesifik IgE'nin belirlenmesi yardımıyla semptomların alerjik zeminden kaynaklanıp kaynaklanmadığı, şüpheli nedenler ve immünoterapi için alerjene spesifik duyarlılık anlaşılabilir(10).

Deri testinde hastanın cildine spesifik alerjen tatbik edilir ve antijene karşı vücudun gösterdiği tepki gözlemlenir. Antijenler hücre yüzeyinde IgE antikorlarıyla birleşerek mast hücrelerinden histamin gibi maddelerin açığa çıkmasına neden olur ve 15-20 dk sonra ciltte kabarma ve belirginleşme ile sonuçlanır(59).

Deri testi öncelikle deri prick/delme veya intradermal/intrakutan teknikle yapılır. Deri prick testi bunlar arasında %80 oranında duyarlı ve özgündür. Scratch (kazıma) testi ise hassasiyet ve özgünlüğün azlığı, tekrarlama güçlüğü ve hastayı rahatsız etmesi nedeniyle pek yapılmamaktadır. İntradermal ve intradermal dilüsyon testleri ise spesifik IgE alerjenleri belirlemek için kullanılır.

Hastanın yaşı, kullanılan alerjenin özelliği, ilaç hikâyesi, alerjinin mevsimsel olarak değişim göstermesi deri testini etkileyen faktörlerdir. Kontrol altında olmayan astım, egzama gibi cilt hastalıkları, anafilaksi gelişme riski deri testinin kontrendikasyonlarıdır. Deri prick testi diğer kan testlerine göre oldukça erken sonuç verir ve maliyet etkindir(15, 26, 60).

Kan Testleri

Hasta serumu in vitro test edilerek alerjene spesifik IgE belirlenebilir. İmmünoassay yöntemiyle serumdaki alerjene özgü IgE, üzerinde serum bulunan plastik disk veya boncuk gibi katı bir maddeye ekilir ve tespiti mümkün olan bir enzim içeren anti IgE antikoru eklenerek ölçülür(15).

Kan testlerinin avantajları arasında anafilaksi riski oluşturmadan spesifik alerjen tespiti, ilaç kullanımına ara vermeden sonuç vermesi, dermatografizm ve egzama gibi dermatolojik problemlerden etkilenmemesi sayılabilir(58, 60).

Deri testlerinde olduğu gibi serumda spesifik IgE tespiti alerji semptomlarıyla bağlantılı değildir. Bir çok hastada serum spesifik IgE tespit edilmesine rağmen alerji sepmtomları görülmez. Deri prick testleri genel olarak serum spesifik IgE ölçümünden daha hassastır. Serum spesifik IgE değerinin pozitif olması için sınır değer 0,35 kU/l olarak kabul edilmekle beraber bazı duyarlı bireylerde hastalık durumunda sınır değerin altında IgE seviyeleri ölçülebilir(61).

Deri prick testi genellikle kan testlerine göre daha hassas kabul edilse ve ucuz olmasının yanı sıra hastanın sonuçları görmesi avantaj olsa da bir testin diğeri üzerine üstünlüğünü gösteren kesin kanıtlar yoktur. Eğer bir teste karşı belirli bir kontrendikasyon yoksa kan veya deri testi seçilirken hastanın tercihi de göz önüne alınmalıdır(15).

Diğer Testler

Nazal provokasyon testi belirli bir alerjene karşı duyarlılığın tespiti için kullanılır, belirli bir doz nazal cevabı gösterebilirken artan dozlarla verilmesi duyarlılığın değerlendirilmesi için gereklidir(62).

Rinomanometri mesleki rinitte, ameliyat sonrası sonucun değerlendirilmesinde, anatomik bozuklukların derecesini belirlemede, obstrüktif uyku apne sendromunda (OSAS) kullanılan ve fonksiyonel tıkanıklığı ölçen bir testtir. Akustik rinometri ise bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans imagination (MRI) ile birlikte burun boşluğuna gönderilen akustik sinyallerin burun boşluğundaki kesitsel farklılıklardan görüntü oluşturur(10).

Nazal provokasyon veya alerjik reaksiyonlar sırasında burun sekresyonlarında, kanda ve idrarda araştırma amaçlı histamin, PGD2, sisteinil lökotrienler (CysLTs), kininler, eozinofilik katyonik protein (ECP) ve triptaz gibi mediatörler ölçülebilir. Solunum havasındaki nazal NO seviyesi AR'de değişkenlik gösterebildiğinden AR teşhis ve tedavisinde kullanılabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır(26).

Alerjik rinit tanı kriterlerini taşıyan hastalarda radyolojik görüntüleme gereksizdir dahası grafi ve BT'lerin radyasyona bağlı kanser yapıcı etkisi ve iyotlu kontrast maddelerinde anafilaksi ve nefrotoksisite gibi riskli yan etkileri bulunur(63, 64).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Hasta Eğitimi

Hastalara verilen tedavinin güvenilirliği ve hastalığın seyri hakkında eğitim verilmelidir. Beklentileri karşılayacak şekilde ilaçların kullanım şekilleri, olası etkileri ve yan etkileri anlatılmalıdır çünkü bu eğitimler tedaviye uyumu da arttırır. Hastalara AR semptomlarını artırıcı etkenler hakkında da bilgi vermek gerekir, bunlardan kaçınması semptomları hafifletir(20).

2.1.6.2. Alerjenlerden Korunma

Alerjenlerden kaçınma, polen alerjisi olan birinde AR klinik belirtilerini durdurabilir. Yapılan bir çalışmada nazal filtre kullanımı polen alerjisi olan kişilerin semptomlarını azaltmıştır. Alerjen miktarını azaltmaya yönelik çalışmalarda tamamen alerjenler yok edilemediği için daha az fayda sağlamıştır(65, 66).

Korunma için alınacak önlemler duyarlılığın gelişmesini, hastalığın ilerlemesini, semptomları ve ilaç kullanımını azaltmaya yöneliktir(67). Yapılan bir çalışmada high efficacy particulate air (HEPA) filtre etkinliği randomize ve çift kör olarak değerlendirilmiş AR semptomlarını ve ilaç kullanımını azalttığı gösterilmiştir(68). Başka bir çalışmada tüm duvarların ve zeminin yıkanması, yatak odasından halıların çıkarılması, yorgan ve yastıkların değiştirilmesi ve geçirgen olmayan kılıf takılması, tannik asit uygulanması ve yatakların yıkanması gibi bir takım koruma önlemi alınması ile nazal semptomlarda belirgin azalma ve nazal hava akışında belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir(69).

2.1.6.3. Medikal Tedaviler

Oral Antihistaminikler

H1 antihistaminikler veya H1 blokerler histamini H1 reseptör birleşim noktasında bloke eden ilaçlardır. İlaç çalışmaları neticesinde 1. kuşağın aksine çok düşük seviyede sedatize edici etkisi olan 2. kuşak H1 antihistaminikler üretilmiştir. Bu antihistaminikler histamin aracılı hapşırma, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve göz semptomlarına karşı etkiliyken burun tıkanıklığına karşı daha az etkilidir(70, 71).

Eski form olan 1. kuşak ilaçlar lipofilik yapıda olduklarından kan beyin bariyerini geçebilirler ve antimuskarinik etkiler oluştururlar. Yeni form 2. kuşak ilaçlar ise H1 reseptörü için oldukça seçicidirler ve santral sinir sistemine çok az etki ederler. Difenhidramin, hidroksizin, klorfeniramin gibi 1. kuşağa örnek ilaçlar sedasyon ve ağız kuruluğu yaparlar. Günümüzde tercih edilen 2. kuşak antihistaminikler arasında setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin ve fenoksifenadin bulunur(15).

İntranazal Antihistaminikler

İntranazal antihistaminikler AR tedavisinde İNS'lerden daha az etkili olsa bile mevsimsel AR'de oral 2. kuşak antihistaminiklerden daha etkili veya aynı etkide bulunmuştur. Non-AR'de görülen burun tıkanıklığında belirgin olarak etkili olduğu düşünülmektedir. Aşağı yukarı eşit etkinliğe sahip 2. kuşak antihistaminik olan azelastin ve olopatadin Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almış iki intranazal antihistaminiktir(10, 15).

İntranazal antihistaminik uygulamanın avantajları hedeflenen burun dokularına artmış dozda ilaç verilirken sistemik etkilerden oldukça kaçınılmış olunmasıdır.(72).

Sistemik Steroidler

Diğer tedavilere cevap vermeyen veya verilen ilaçları tolere edemeyen nadir AR hastalarının kısa süreli sistemik steroidlerle tedavi edilmesi gerekebilir(73).

İntranazal Steroidler

Alerjik rinit tedavisinde çok etkili olan İNS'ler güçlü antiinflamatuar özellikleri sayesinde AR patofizyolojisini kontrol edebilir. Nazal provokasyon

testlerinde İNS tedavisi bazofil, eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücrelerden sitokin ve mediatör salınımını belirgin olarak azaltır(74, 75).

Tedaviye verilen yanıt mevcut İNS'ler arasında değişim gösterse de İNS'ler AR'yi tedavi etmek için en etkili ilaçlardır. Tedavi edici etkileri 3 ila 12 saat arasında değişmektedir. Birçok çalışmada İNS'ler bir antihistaminik ve lökotrien (LT) antagonistinin birlikte kullanıldığı kombine tedaviden daha etkili olarak bulunmuştur(10). İNS tedavisine erişkinlerin %79'u cevap vermiştir ve orta-şiddetli AR mevcudiyetinde çocuklarda uzun süreli kullanımın güvenli olduğu verileri yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiştir(76). Uzun süreli oral steroid kullanımının endişe verici yan etkileri İNS'lerin uzun süreli kullanımında görülmemektedir. Bunların yanısıra bazı çalışmalarda inhale glukokortikosteroidlerin çocuklarda büyümeyi etkileyebileceği düşünülmüştür ve bir yıldan fazla düzenli olarak intranazal beklometazon kullanan çocuklarda büyüme oranlarının bir miktar azaldığı görülmüştür(77).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) mevsimsel AR'de yetişkinlerde ve iki yaş ve üstü çocuklarda, sürekli (perennial) AR'de yetişkinlerde ve altı ay ve üstü çocuklarda FDA onaylıdır ve ayrıca AR tedavisi için FDA onayı olan tek ilaç montelukasttır. Plasebodan daha etkili olan LTRA'lar, oral antihistamiklere eşit etkiye sahipken İNS'lerden daha düşük etkiye sahiptir(15, 26). Yapılan bir çalışmada nazal konjesyona karşı psödoefedrinin daha etkili olmasına karşın AR'nin diğer etkilerine karşı psödoefedrinin LTRA'larla benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(78).

Anti-IgE tedavisi

Anti-IgE monoklonal antikorları ciddi astım için lisanslıdır ve bu hastaların AR'li olanlarına yarar sağlayabilir. Yapılan bir çalışmada omalizumab'ın mevsimsel ve perennial AR'li hastaların burun ve göz semptomlarında iyileştirme potansiyeli olduğu gösterilmiştir(79, 80).

Kromolinler

Mast hücre degranülasyonunu inhibe ederler, AR ve diğer rinit tiplerinde semptomları azaltarak tedavide kullanılırlar. Epizodik AR'de etkenle maruziyetten

önce kullanılması daha hızlı etki başlangıcı oluşmasını sağlar. Özellikle güçlü bir güvenlik profiline sahip cromoglycate ve nedocromil burun içi ve göze uygulanan preparatlardır(10, 26). Yapılan bir çalışmada kromolinlerin AR tedavisinde İNS'den daha az etkili olduğu gösterilmiştir(81).

2.1.6.4. İmmünoterapi

Alerjen spesifik immünoterapi (SIT) öykü ve spesifik testlerle tanısı konan IgE aracılı AR'de alerjene karşı toleransı artırmak için kontrollü bir şekilde tekrarlayan dozlarda alerjen uygulanmasıdır. SIT, AR tedavisinde hastalığın doğal oluşum seyrini değiştiren kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. Yapılan kontrollü çalışmalarla AR tedavisinde SIT'ın etkinliği gösterilmiştir ve medikal tedavinin aksine tedavi kesilse bile klinik yararlar yıllar boyu devam edebilir. SIT'ın polen, ev tozu akarı, hamamböceği, mantar ve hayvan alerjenlerine karşı etkinliği onaylanmıştır ve hem erişkin hem de çocuklarda etkilidir(10, 15). Subkutan (SCIT) ve sublingual immünoterapi (SLIT) olmak üzere klinik kullanımda iki tür immünoterapi vardır(82).

Öykü ve spesifik alerji testleriyle doğrulanan IgE aracılı alerji olması SCIT veya SLIT yapılabilmesi için gereklidir ve her iki yöntemde de genel olarak tedavi süresi üç ila beş yıldır(83, 84). Fakat hangi tedavinin daha üstün olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır. Yapılan bir çalışmada çimen alerjisine karşı mevsimsel AR semptomları ve ilaç skorlarında SCIT, SLIT'e göre anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur(85).

Hastanın SIT ihtiyacı olup olmadığı değerlendirilirken hastanın verilen tedavilere cevap vermemesi, hastalığın şiddeti, tedaviler sonucu oluşan yan etkiler göz önüne alınmalıdır ve SIT'ın etkili olması durumunda tedaviye en az üç veya daha fazla yıl devam edilir. SIT kontrendikasyonları arasında kontrolsüz ciddi astım ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda oluşabilecek sistemik reaksiyonları tolere edememe bulunur. SIT yan etkileri ise enjeksiyon bölgesinde şişme, gerginlik gibi lokal reaksiyonlar ve daha nadir durumlarda hayatı tehdit eden anafilaksi gibi sistemik reaksiyonlardır(86, 87).

2.1.6.5. Cerrahi Tedavi

Alerjik rinit'de cerrahi, tedavi edici değildir ve nazal tıkanıklığa sebep olan konka hipertrofisi, kıkırdak ve kemik deformiteleri veya sinüslerin hastalığı durumlarında kullanılır(26). 382 hastanın değerlendirildiği ve turbinektomi, lazer koter, elektrokoter, krioterapi, submüköz rezeksiyon ve alt konka lateralizasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada submükoz rezeksiyonun en az komplikasyonla en etkili yöntem olduğu bulunmuştur(88). Yapılan başka bir çalışmada polen sezonu öncesi japon sedir polinozisi için lazer ameliyatı yapıldığı fakat etkileri sadece o sezon için görüldüğü ve sonraki sezonlarda etkili olmadığı gösterilmiştir(89).

2.1.6.6. Bitkisel Tedaviler

Tüm tedavilere rağmen atopik hastalıklardan muzdarip olan dikkate değer sayıda hasta alternatif tedavilere yönelmektedir. Geleneksel Çin tıbbında bitkisel ilaçlar kullanılarak yüzyıllardır AR ve benzeri hastalıklar tedavi edilmiştir ve hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Batı dünyasındaki bazı çalışmalar geleneksel Çin tıbbının faydalı olduğunu gösterse de sağlam kontrollü çalışmalar eksiktir(90).

Geleneksel Çin tıbbı ilaçları 13000'den fazla bitkiyi ve 100000'den fazla bitkisel ilaç kombinasyonunu içermektedir. Kanıta dayalı tıpta randomize olmayan, kontrolsüz, nicel olmayan çalışmaların neticesinde bulunan tedavilerin uygulanması zordur(26, 91).

Amerika'daki doktorlar AR tedavisinde kullanılan ilaçlara şüpheyle yaklaşsa da son 40 yılda ABD'de geleneksel Çin tıbbı ilaçlarına bağlı ölüm görülmemiştir. Fakat yine de bu ilaçların tedavide fayda sağladığını gösteren çalışmalar bulunsa da hiçbir ilaç FDA onayı alamamıştır(15).

2.2. Naringenin

Naringenin flavanon grubunda bulunan bir flavonoiddir ve en fazla greyfurtta olmak üzere portakal ve mandalina gibi turunçgillerde bulunur. Domates kabuğunda daha yoğun olmakla beraber, domates ve ketçap gibi domates bazlı ürünlerde de düşük miktarlarda mevcuttur(7). Naringenin, Naringin'in bir aglikonudur ve oral alım sonrası

sindirim siteminde emilimden önce enterobakterler tarafından Naringin'in Naringenin'e dönüşmesiyle oluşan aktif metabolittir. Naringenin (4',5,7 thrihydroxyflavanone), Naringin'in (4',5,7 thrihydroxyflavanone-7-rhamnoglucoside) naringinaz enzimiyle hidrolizinden elde edilebilir.

Naringenin araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz yollarını inhibe ederek serbest radikal temizleyici, lipit peroksidasyonunu düşürücü ve antiinflamatuar etkiler gösterir(92, 93).

Turunçgillerde bulunan bu flavonoidler ve metabolitleri güçlü antioksidan etkilerinden dolayı reaktif oksijenler aracılı mekanizmalar sonucu ortaya çıkan inflamatuar ve tümorojenik olayları azaltabilirler. Naringenin'in meme kanseri oluşumunu ve meme kanseri ilerleyişini geciktirici ve ülser oluşumunu önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir(93-95). Naringenin içeren bir madde olan domates ekstresi kullanılarak japon sedir polinozlu hastalarda yapılan bir çalışmada antialerjik aktivite saptanmış ve nazal semptomlarda iyileşme sağladığı görülmüştür(8).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (AÜHADYEK) 15.11.2017 tarihli başvuruya binaen, 30.11.2017 tarih ve 13 sayılı oturumunda 157 nolu kararı ile verdiği etik onayının ardından başlatıldı. Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (ATADEM) alınan 32 adet, dişi, sağlıklı, ortalama 250-300 gr ağırlığında, Sprague-Dawley cinsi rat kullanılarak ATADEM laboratuvarında yapıldı.

Ratlar ATADEM'de 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, ortalama 23 C^{o} sıcaklık ve ortalama %42'lık nem oranı sağlanmış ortamda şeffaf plastik kafesler içerisinde saklandı. Standart yem ile beslenen ratlarda çalışma süresi boyunca herhangi bir kilo kaybı veya ölüm görülmedi. Çalışmamız süresince deney hayvanlarının bakımı ve kullanımıyla alakalı Helsinki deklarasyonunda belirtilen kurallara özenle uyuldu.

Her bir grupta sekizer tane olmak üzere ratlar rastgele dört gruba ayrıldı. Gruplar Tablo 1'de özetlenmiştir. Hayvanların yapılan gözlemsel muayenesinde herhangi bir alerjik veya enfektif bulgu yoktu.

3.1. Ratlarda Alerjik Rinit Modelinin Oluşturulması

Alerjik rinit modeli oluşturabilmek için 8 ratlık kontrol grubu dışındaki 24 ratı antijen ile duyarlandırma amaçlı her bir rata 0,3 mg OVA (Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis) (Şekil 1) ile birlikte 30 mg alüminyum hidroksit %0,9'luk serum fizyolojik (SF) içerisinde çözündürülüp 1 ml karışım hazırlandı. Hazırlanan bu karışım 14 gün boyunca gün aşırı olacak şekilde ve günün aynı saatinde enjektör yardımıyla intraperitoneal yoldan verildi. Daha sonra alerjiyi tetiklemek için 15. günden itibaren 20 mg/ml oranında OVA %0,9'luk SF ile hazırlanıp her bir rata 7 gün boyunca her gün ve günün aynı saatinde intranazal her bir nostrile mikropipet yardımıyla inhalasyonla 10µl uygulandı. OVA ile AR modeli oluşturmak için literatürde benzer şekilde yapılmış birçok örnek çalışma mevcuttur(96-98).



Şekil 1: Kullanılan ovalbumin (OVA)

3.2. Çalışma Grupları

Tablo 1: Çalışmamızda oluşturduğumuz gruplar

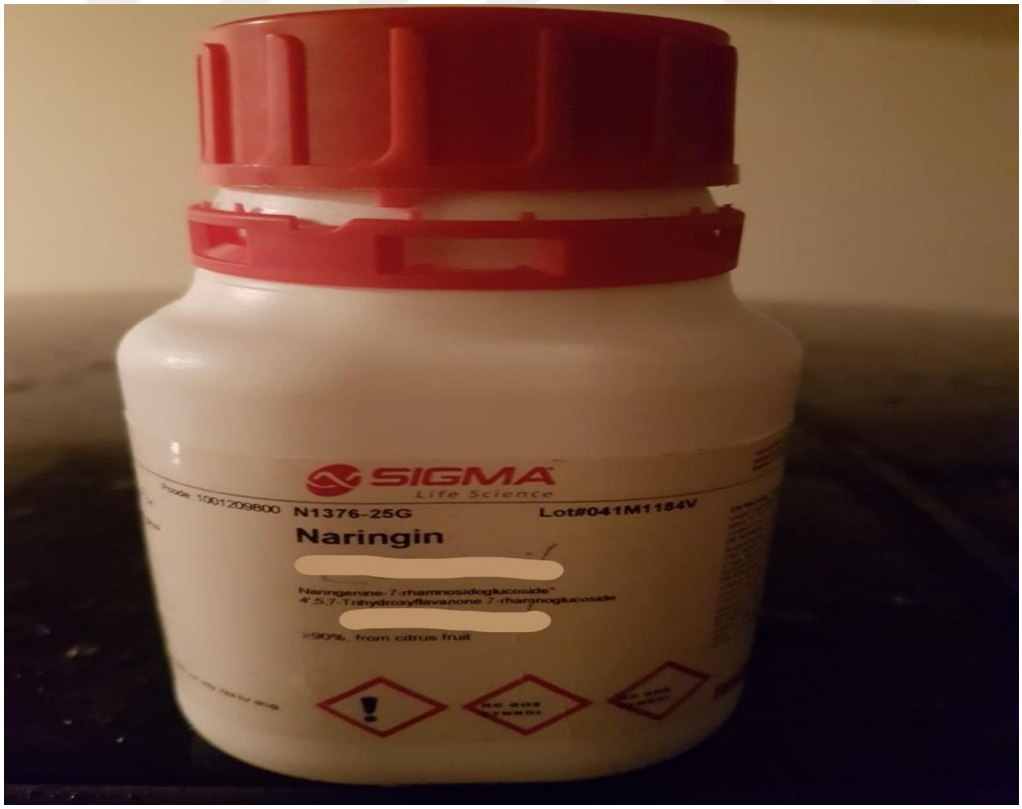
1.grup	İlaç uygulaması yapılmayan kontrol grubu	8 adet rat
2.grup	Alerjik rinit oluşturulan grup	8 adet rat
3.grup	Alerjik rinit oluşturulup antihistaminik ile tedavi edilen grup	8 adet rat
4.grup	Alerjik rinit oluşturulup Naringenin ile tedavi edilen grup	8 adet rat

1. Grup: Kontrol grubu olarak değerlendirildi (Kontrol). Sekiz rat içeren bu gruptaki hayvanlara çalışma süresince deney protokolüne uygun salin verildi.

2. Grup: Alerjik rinit grubu olarak değerlendirildi (AR). Alerjik rinit oluşturulan ve sekiz rat içeren bu gruba deney protokolüne uygun salin verildi.

3. Grup: Alerjik rinit oluşturulup antihistaminik ile tedavi edilen grup olarak değerlendirildi (AR-H). Alerjik rinit oluşturulan ve sekiz rat içeren bu gruptaki her bir rata çalışmanın 15 ila 21. günleri arasında OVA uygulamasından bir saat önce yedi gün boyunca her gün 10mg/kg desloratadin (AERIUS 5mg tb Schering Pluough) 2 ml %0,9'luk SF içinde çözündürülüp gavaj yardımı ile intragastrik yoldan verildi.

4. Grup: Alerjik rinit oluşturulup Naringenin ile tedavi edilen grup olarak değerlendirildi (AR-NAR). Alerjik rinit oluşturulan ve sekiz rat içeren bu gruptaki her bir rata çalışmanın 15 ila 21. günleri arasında, ovabumin uygulamasından bir saat önce, yedi gün boyunca her gün 100 mg/kg Naringenin (Şekil 2) 2 ml SF içinde %1'lik (1mg/kg) carboxy methyl cellulose (CMC) yardımıyla çözündürülüp gavaj yardımı ile intragastrik yoldan verildi.



Şekil 2: Kullanılan Naringin ve içerdiği metaboliti olan Naringenin

3.3. Çalışma Gruplarındaki Ratların Klinik olarak değerlendirilmesi

Ratların klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla, son ilaç uygulamasından 24 saat sonra tüm ratlara nazal semptom skorlaması yapıldı. Bunun için tüm ratlar ayrı ayrı kafeslere alınarak 15 dakikalık bir uyum süreci ardından gruplardan habersiz sekiz gözlemci tarafından gözlemlendi. 15 dakikalık gözlem süresi boyunca burun kaşıma hareketi ve hapşırma sayıları kaydedildi. Gözlemcilerin ortalama nazal semptom skorları her rat için alındı.

3.4. Ratlara Anestezi Uygulama Protokolü

Klinik değerlendirmenin ardından ratlara ketamin hidroklorür (Ketalar flakon, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg + xylazine hidroklorür (Rompun flakon, Bayer, İstanbul) 10 mg/kg intraperitoneal (i.p) yoldan verilerek genel anestezi sağlandı (Şekil 3).



Şekil 3: Genel anestezi altındaki rat

3.5. Ratlardan İn-Vivo Kan Alma İşlemi ve nazal yapının eksizyonu

Genel anestezi altındaki ratlara batından kesiye başlanarak diagfragma dikkatli bir şekilde geçildi. Çalışır vaziyetteki kalpten intrakardiyak olarak enjektör yardımıyla kan alındı (Şekil 4). Ratlar kan alınma işlemi sonucunda sakrifiye edilmiş oldu. Daha sonra nazal bölge blok şeklinde çıkarıldı.



Şekil 4: Ratlardan kan alma işlemi ve nazal bölgenin eksizyonu

3.6. Biyokimyasal Değerlendirme

Ratlardan intrakardiyak olarak alınan kan hemen 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Ayrılan plazma -80^{0}C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Plazma total Ig-E seviyesi ELISA yöntemi ile belirlendi. Bunun için ratlara özel olarak üretilmiş 201-11-0453 kodlu kit kullanıldı (Sunredbio, Çin). Ig-E seviyesi KU/L olarak verildi.

Plazma IL-4 seviyesi 201-11-0134 kodlu kit kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi (Sunredbio, Çin). IL-4 seviyesi pg/mL olarak verildi.

Plazma IL-5 seviyesi de 201-11-0135 kodlu kit ile ELISA yöntemi ile belirlendi (Sunredbio, Çin). IL-5 seviyesi de pg/mL olarak verildi.

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Yapılan nekropsi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan nazal kemik dokuları %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildikten sonra, dekalsifikasyon için dekalsifikasyon solüsyonu olan osteosot (Merc, HC313331, made in Germany) içerisinde 96-120 saat bekletilerek yumuşatıldı. Daha sonra akan çeşme suyunda 24 saat yıkandı. Doku takibinde % 80 lik alkolde (12 saat x 2 defa), % 90 lik alkolde (12 saat x 2 defa), % 96 lik alkolde (12 saat x 2 defa), % 100 lik alkolde (12 saat x 2 defa), kloroform (5 saat x 3 defa), sıvı parafinde (12 saat) işlemlenerek parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 mm kalınlığında kesitler alınıp lam üzerinde preparatlar hazırlandı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilen-eosin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Işık mikroskobunda incelenen kesitler lezyonlara göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirilip resimler çekildi.

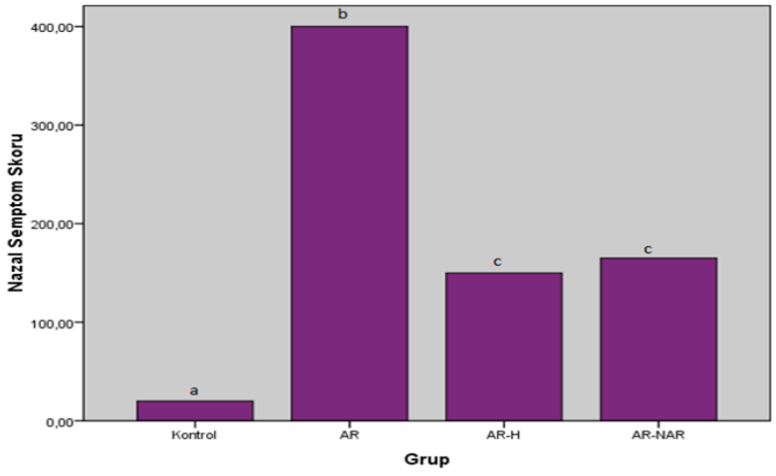
3.8. İstatistiki Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Nazal semptom skorları ve biyokimyasal verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Dağılım normal olduğundan analiz için One-way ANOVA testi kullanıldı. Post-hoc Tukey testi ile ikili değerlendirmeler yapıldı. $P<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Nazal semptom skorlaması sonucundan en yüksek skor AR grubunda elde edildi ($p<0.05$). İki tedavi grubunda da nazal semptom skorları AR grubuna göre anlamlı derece düşük iken, AR-H ve AR-NAR gruplarının nazal semptom skorları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (Şekil 5)



Şekil 5: Grupların nazal semptom skorları

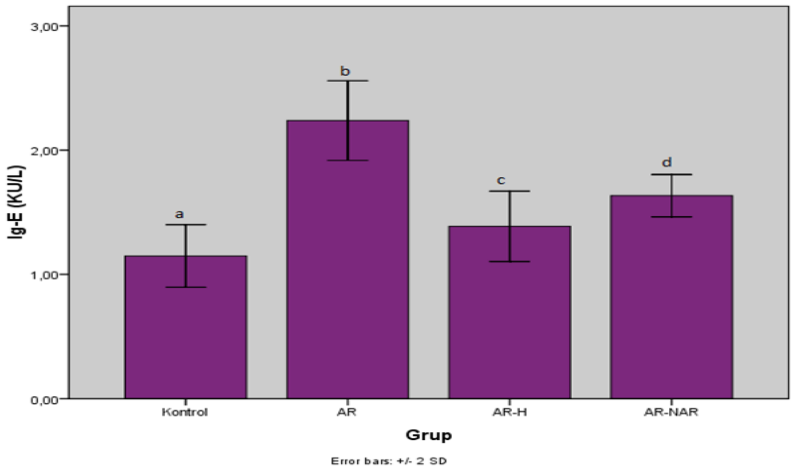
4.2. Biyokimyasal ve Moleküler Bulgular

Çalışma grubunun biyokimyasal test sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Biyokimyasal test sonuçları. Tüm sütunlar için üst simge olarak verilen harfler istatistiksel analiz sonuçlarını göstermektedir. Aynı olan harfler arasında 0.05 düzeyinde anlamlı farklılık yok iken farklı olan harfler arasında anlamlı farklılık mevcuttur.

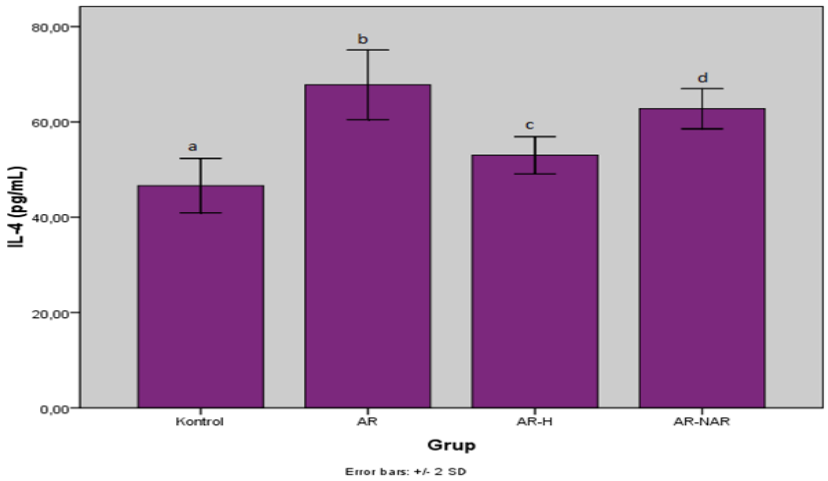
	Ig-E	IL-4	IL-5
Kontrol	1.14 ± 0.1^{a}	46.6 ± 2.8^{a}	21.7 ± 1.7^{a}
AR	2.23 ± 0.1^{b}	67.7 ± 3.6^{b}	34 ± 2^{b}
AR-H	1.38 ± 0.1^{c}	52.9 ± 1.9^{c}	$24.7\pm1.2^{a,c}$
AR-NAR	1.63 ± 0.08^{d}	62.7 ± 2.1^{d}	27.7 ± 2.8^{c}

AR grubunda Total Ig-E seviyesi anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$). Hem AR-H hem de AR-NAR gruplarında Ig-E seviyesi, AR grubuna göre anlamlı derecede düşük idi. Naringenin ile tedavi edilen ratlarda total Ig-E seviyesi AR grubundan anlamlı derecede düşük ($p<0.001$), ancak antihistaminik ile tedavi edilen AR-H grubundaki ratlardan anlamlı derece yüksek idi ($p<0.05$).(Şekil 6)



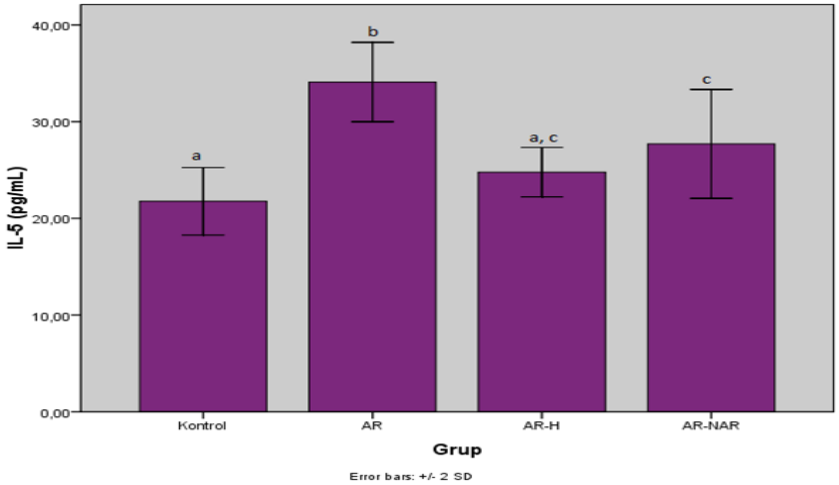
Şekil 6: Grupların Ig-E seviyesi dağılımı

Plazma IL-4 seviyesi AR grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi. Naringenin ile tedavi edilen ratlarda plazma IL-4 seviyesi AR grubunda göre anlamlı derecede düşük iken ($p<0.05$), desloratadin ile tedavi edilen ratlardan anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$) (Şekil 7).



Şekil 7: Grupların IL-4 seviyesi dağılımı

Plazma IL-5 seviyesi AR grubunda tüm gruplardan anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.001$). IL-5 seviyesi bakımından desloratadin alan ratlar ile Naringenin alan ratlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.09$) (Şekil 8).



Şekil 8: Grupların IL-5 seviyesi dağılımı

4.3. Histopatolojik Bulgular

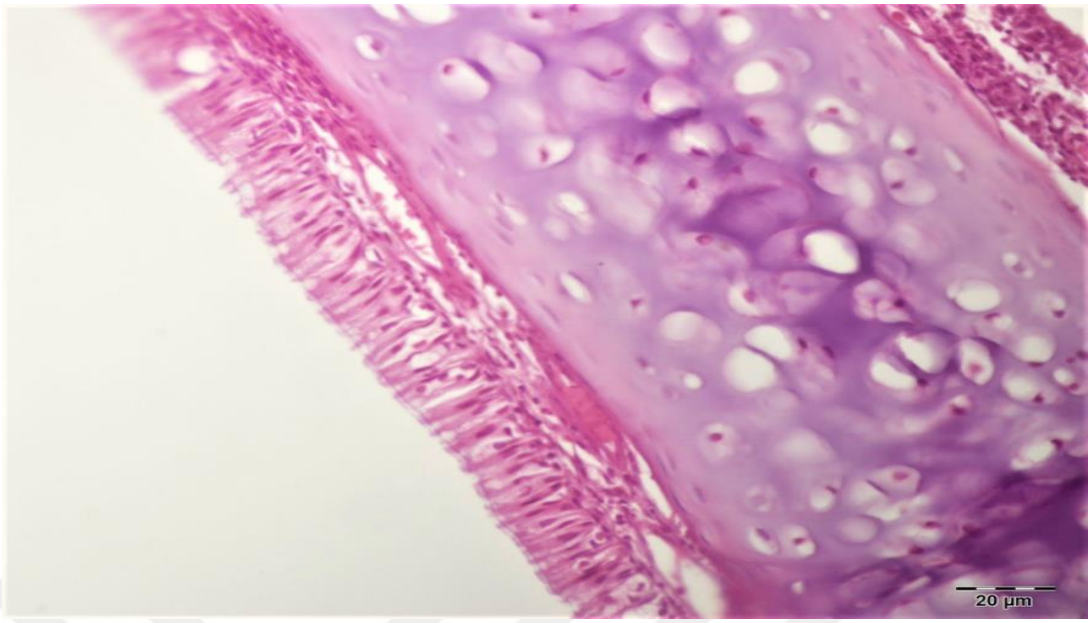
1. **Grup (Kontrol):** Bu grupta bulunan ratların nazal boşluğunun histopatolojik olarak incelenmesinde, mukozanın ve submukozanın normal histolojik yapıda olduğu görüldü (Şekil 9).
2. **Grup (AR):** Bu grupta bulunan ratların nazal boşluğunun histopatolojik olarak incelenmesinde, nazal boşluğun mukozal epitelinde deskuamasyon, erezyon eozinfilik hücre infiltrasyonu ve nazal kavitede nekrotik kitle görüldü. Submukozada şiddetli ödem, damarlarda dilatasyon ve şiddetli konjesyon belirlendi (Şekil 10-12).
3. **Grup (AR-H):** Bu grupta bulunan ratların nazal boşluğu histopatolojik olarak incelendiğinde, lamina epitelyaliste çok hafif deskuamasyon, erezyon, lamina propriada hafif ödem, damarlarda hiperemi ve eozinofilik hücre infiltrasyonu belirlendi (Şekil 13)
4. **Grup (AR-NAR):** Bu grupta bulunan ratların nazal boşluğu histopatolojik olarak incelendiğinde, lamina epitelyaliste hafif erezyon, lamina propriada

ödem, damarlarda hiperemi ve orta düzeyde eozinofilik hücre infiltrasyonu belirlendi (Şekil 14).

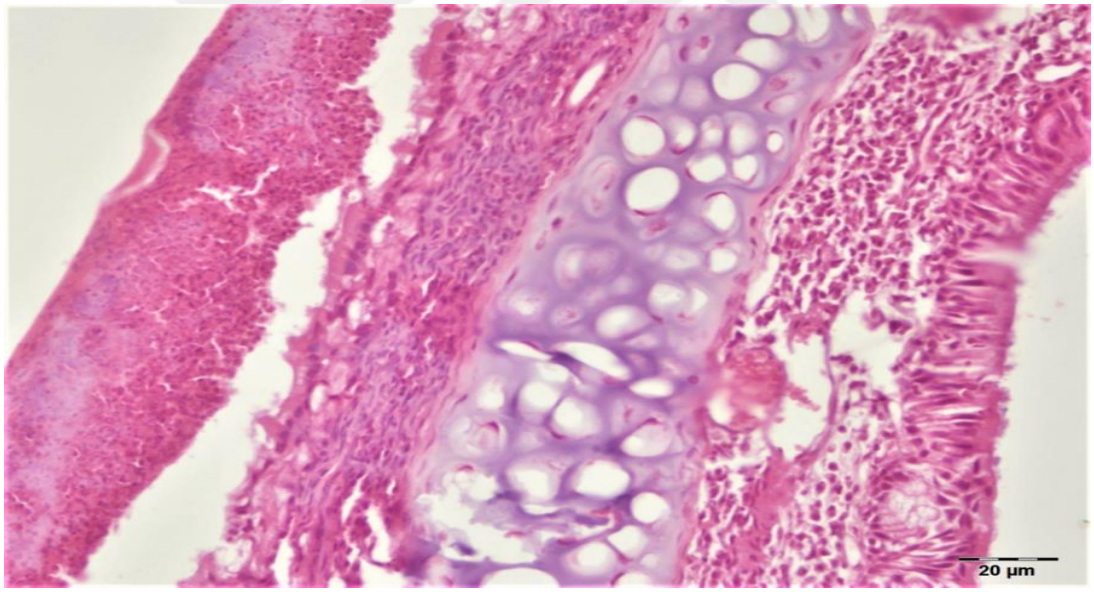
Histopatolojik bulgular tablo 3'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 3: Histopatolojik değerlendirme tablosu

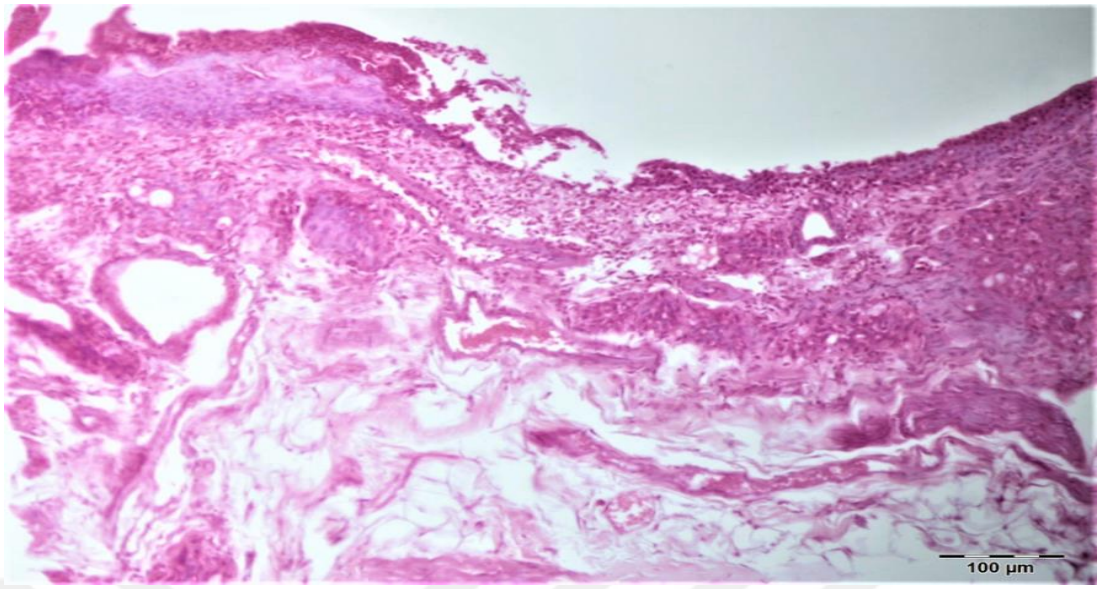
	Kontrol	AR	AR-H grup	AR-NAR grup
Epitelde deskuamasyon	-	+++	++	++
Epitelde erezyon ve lümende nekrotik kitle	-	+++	+	+
Lamina propriada ödem	-	+++	++	++
Lamina propriada Mononükleer hücre infiltrasyonu	-	+++	++	++
Damarlarda dilatasyon ve hiperemi	-	+++	++	++



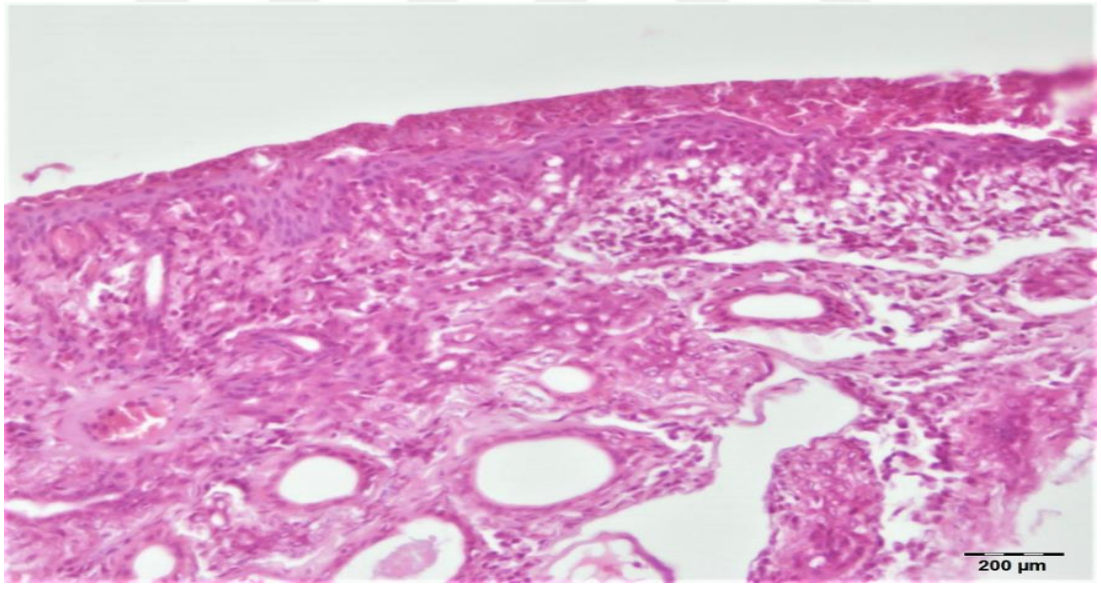
Şekil 9: Kontrol grubu, Nazal boşluk, epitel ve lamina proprianın normal histolojik görünümü, H&E, Bar: 20 µm.



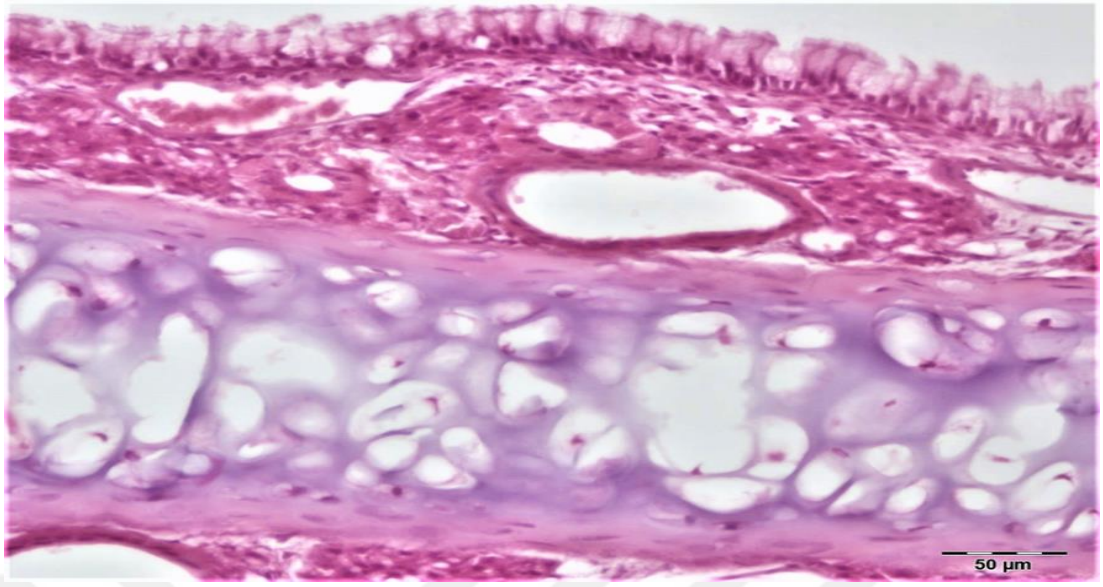
Şekil 10: AR grubu, Nazal boşluk, lamina epitelyaliste deskuamasyon, erezyon, epitellerde dejenerasyon ve nekroz, lümende eozinofilik hücre infiltrasyonu ve nekrotik kitle, H&E, Bar: 20 µm.



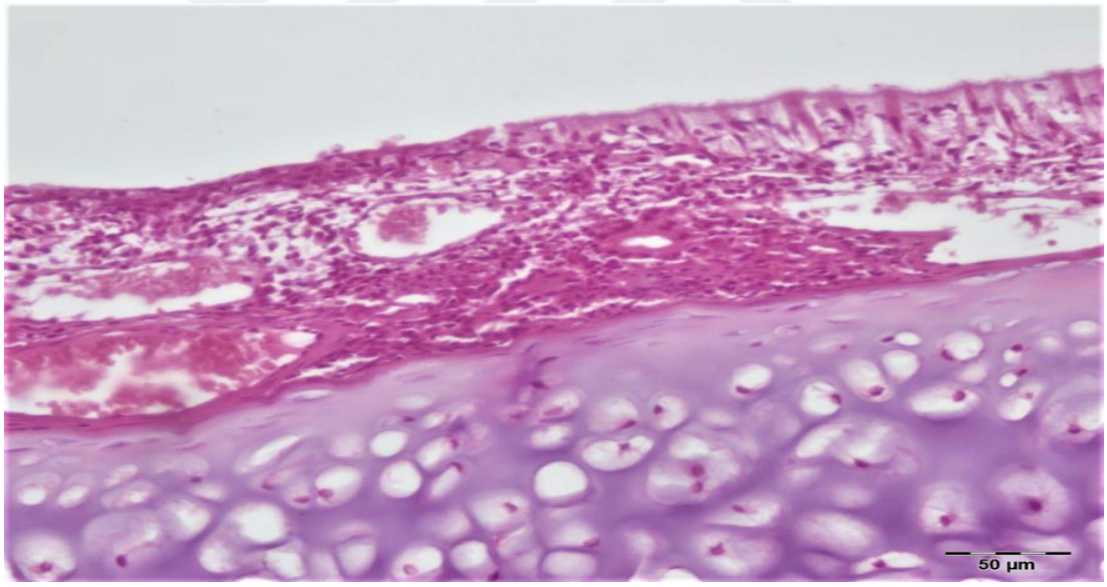
Şekil 11: AR grubu, Nazal boşluk, lamina epitelyaliste deskuamasyon, erezyon, lamina propriada şiddetli ödem, eozinofil ve lökosit infiltrasyonu, damarlarda dilatasyon ve şiddetli konjesyon, H&E, Bar: 20 µm.



Şekil 12: AR grubu, Nazal boşluk, lamina epitelyaliste deskuamasyon, erezyon, lamina propriada şiddetli ödem, eozinofil ve lökosit infiltrasyonu, seröz bezlerde dilatasyon, H&E, Bar: 200 µm.



Şekil 13: AR-H grup, Nazal boşluk, lamina epitelyaliste hafif düzeyde deskuamasyon, erezyon, lamina propriada çok hafif düzeyde ödem, bezlerde dilatasyon ve damarlarda hiperemi, H&E, Bar: 50 µm.



Şekil 14: AR-NAR grup, Nazal boşluk, lamina epitelyaliste hafif düzeyde deskuamasyon, erezyon, lamina propriada çok hafif düzeyde ödem, bezlerde dilatasyon ve damarlarda hiperemi, H&E, Bar: 50 µm.

5. TARTIŞMA

Alerjik rinit hapşırma, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığıyla karakterize nazal mukozanın inflamatuar bir hastalığıdır. IgE aracılı oluşan bu inflamasyonda CD4+ lenfositler anahtar rol oynar ve Th2 hücrelerden IL 4, 5, 10, 13 gibi sitokinler salınır. IL 4, B lenfositlerden IgE salınımını sağlayarak alerjenlere karşı duyarlılığı tetikleyen ana sitokindir. IL 5 ise eozinopoezin uyarılmasında ve AR'de eozinofilik inflamasyonda anahtar rol oynar. Bilimsel ve epidemiyolojik çalışmaların bulguları sonucunda AR'nin sistemik inflamatuar sürecin bir parçası olduğu ve başta astım olmak üzere rinosinüzit ve alerjik konjoktivit gibi mukoza zarlarının diğer inflamatuar bozuklukları ile de ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Çevresel alerjenler AR'de alerjik astımdakine benzer olarak erken ve geç faz yanıtlarına aracılık eder(20).

Alerjik rinit dünya çapında oldukça yaygındır ve sanayileşmiş ülkelerde daha fazla olmakla birlikte yaklaşık 400 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir. AR, ABD'de çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıktır ve yaklaşık olarak her yaştan 6 kişiden 1'ini etkilediği düşünülmektedir. AR tanılı ve özellikle şiddetli hastalığı olanlarda sosyal hayat, okul performansı ve iş verimliliği olumsuz yönde etkilenir. Ayrıca rinitin akademik performansı da belirgin derecede olumsuz etkilediği gösterilmiştir. AR'de kullanılan özellikle sedasyona daha fazla neden olan antihistaminikler okul başarısını ve benzer şekilde diğer alanları etkilemektedir. Verimlilik kaybı, işe veya okula gidememe, tedavi için yapılan harcamalar önemli miktarda toplumsal maliyet oluşturmaktadır. ABD'de AR için yılda 2 ila 5 milyar dolarlık sağlık harcaması yapıldığı tahmin edilmektedir. Okul ve iş günü kaybından dolayı ise 2 ila 4 milyar dolarlık kayıp mevcuttur. AR'nin tüm bu sonuçlarından dolayı hastalığın kontrolünde çok fazla sayıda tanı ve tedavi yöntemi kullanılmaktadır(15, 20).

Günümüzde H1 antihistaminikler, intranazal kortikosteroidler ve bunlarla kombine edilen immünoterapi AR tedavisinde kullanılan popüler tedavilerdir. Fakat bu tedaviler sırasında hafif uyuşukluk, baş dönmesi, derin uyku, konsantrasyon bozukluğu, aritmi gibi yan etkiler oluşabilir. Bu yan etkiler göz önüne alınarak birçok hasta daha az yan etki oluşturmaları nedeniyle geleneksel Çin tıbbı ve akupunktur gibi

alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini kullanmaktadır. Ayrıca bitkisel kaynaklı ilaçları da içerisinde barındıran alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri ve diyet takviyeleri birçok hastalığı iyileştirmesinin yanı sıra AR için genel tedavi yöntemi olarak da kabul edilmektedir. Bunların yanı sıra hastalar, tıp ve beslenme uzmanları, sağlık ve gıda araştırmacıları tükettiğimiz gıdaların ve ilaçların tıbbi etkilerini ilgiyle takip etmektedirler(99, 100). Literatürde bitkisel ilaçlar ve alternatif tedavi yöntemleri kullanılarak AR tedavisi için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların son yıllarda giderek artan şekilde ilgi görmesi dikkati çekmektedir.

Sagit ve arkadaşları Quercetin'in AR tedavisindeki etkinliğini araştırmışlardır. OVA ile ratlarda AR modeli oluşturdukları çalışmada Quercetin'in histopatolojik ve serolojik açıdan AR'ye karşı koruyucu olduğuna dair bilgiler elde etmişlerdir(101).

Xu ve arkadaşları geleneksel Çin tıbbında kullanılan Tong Qiao nazal damlanın AR tedavisindeki etkinliğini araştırmışlardır. OVA ile ratlarda AR modeli oluşturdukları çalışmada nazal mukozadan elde edilen eotaxin, IL5 ve IL13 seviyelerini Tong Qiao nazal damla ile tedavi edilen grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak AR' de iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir(102).

Wagner ve arkadaşları OVA ile duyarlaştırılan ratlarda oluşan nazal ve pulmoner cevaplara karşı γ-tokoferolün koruyuculuğunu araştırmışlardır. E vitamininin ana formu olan γ-tokoferol ile yapılan akut tedavide inflamatuar hücreler azalmış, akciğerlerde üretilen PGE2, LTB4 ve sisteinil lökotrienler ve nazal kaynaklı IL4, IL5, IL13 ve interferon gama (IFN- γ) üretimi inhibe edilmiştir. Neticede γ-tokoferolün alerjik hava yolu hastalıklarında tedavi edici olabileceği gösterilmiştir(103).

Vishnu ve arkadaşları gine piglerini kullanarak oluşturdukları OVA ile indüklenmiş AR modelinde Curcumin'in koruyucu etkisini araştırmışlardır. Curcumin hapşırma, burun kaşıma, lakrimasyon ve nazal konjesyon skorlarını anlamlı derecede azaltmıştır ve nazal mukozadaki eozinofil ve nötrofil sayısını ve epitel hasarını azaltarak histopatolojik değişiklikleri önlemiştir. Ayrıca nazal lavajdaki IgE, IL4 ve NO miktarını anlamlı seviyede azaltmıştır(104).

Bozdemir ve arkadaşları ratlarda oluşturulan deneysel AR modelinde Resveratrol'ün koruyucu etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın neticesinde Resveratrol'ün deneysel AR modelinde alerjik semptomları, total IgE değerlerini ve nazal mukozada doku reaksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir(105).

Bir başka çalışmada ise geleneksel Çin tıbbında kullanılan Shenqi'nin OVA ile indüklenen rat modelinde etkinliği araştırılmıştır. Shenqi'nin antialerjik etki gösterdiği, histopatolojik değişiklikleri önlediği, IgE ve IL4 seviyelerinde düşmeye ve IFN-γ seviyelerinde artışa sebep olarak Th1 ve Th2 arasındaki dengeyi koruduğu gösterilmiştir(106). Bunların yanısıra literatürde tüm bu çalışmalara benzer şekilde OVA kullanılarak oluşturulmuş AR'li hayvan modelinde çok sayıda tedavi araştırmaları mevcuttur.

Ovalbumin AR'li hayvan modeli oluşturmak için çok yaygın şekilde kullanılan bir maddedir. Çünkü AR'nin hapşırma, burun kaşıma gibi ana semptomlarını oldukça iyi bir şekilde ortaya çıkarmasının yanı sıra nazal mukozada histopatolojik değişikliklerde oluşabilmektedir. Ayrıca IgE, histamin, IL4 gibi AR'de yükselmesi beklenen parametrelerde tespit edilebilmektedir(97, 98). Bizde OVA kullanarak ratlarda oluşturduğumuz AR modelinde klinik, histopatolojik ve serolojik açıdan Naringenin'in koruyucu etkinliğini araştırmayı amaçladık. Literatüre baktığımız zaman antiinflamatuar, antioksidan, anti-tümör etki gibi özellikleri bulunan Naringenin'nin AR'ye karşı etkinliğinin çalışıldığı bir araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız özgün bir araştırma özelliği taşımaktadır.

Naringenin (4,5,7-trihidroksiflavanon), Naringin'in aglikon şeklidir. Genel olarak turunçgillerde olmak üzere domates ve kirazda da bulunan doğal olarak oluşan bir flavanondur. Naringenin göreceli toksisite sınıflandırılmasına göre zararsız olarak kabul edilen bir maddedir ve 100 mM seviyesine kadar iyi tolere edilebilir ve toksik etki göstermez. ABD'de ortalama günlük diyette birkaç yüz mg ile 68 gr arasında flavonoid alındığı tahmin edilmektedir. Son zamanlarda bu maddenin sağlık durumunu düzenleyici, hastalık önleyici, farmakolojik ve nutrisyonel etkileri büyük ilgi görmüştür. (107, 108). Naringenin'in etkilerini araştıran literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur.

Koçak ve arkadaşları ratlarda gentamisin ile indükledikleri ototoksisite modelinde Naringenin'in koruyucu rolünü araştırmışlardır. İntraperitoneal yolla 14 gün 120 mg/kg gentamisin ve eş zamanlı p.o. 50 mg/kg Naringenin vermişlerdir. Odyolojik, biyokimyasal, ve histopatolojik değerlendirme sonucu gentamisin'in ototoksik etkilerine karşı eş zamanlı olarak verilen Naringenin'in ototoksik etkileri sınırlandırdığını göstermişlerdir(109).

Wang ve arkadaşları ratlarda orta serebral arteri tıkayarak beyinde oluşturdukları nörolojik hasarı Naringenin'in önleyip önlemediğini araştırmışlardır. Naringenin'in kortikal nöronların proliferasyonunu desteklediğini, beyin ödemini azalttığını, nörolojik defektleri düzeltebildiğini, apoptoz ve oksidatif stresi azaltabildiğini göstermişlerdir. İskemik inme vakalarında Naringenin'in sağlığı düzeltici özelliği olduğu kanaatine varmışlardır(110)

Zhang ve arkadaşları osteosarkomlu 95 hasta üzerinde Naringenin'in etkilerini araştırmıştır. Naringenin'in antioksidan kapasiteyi, glutatyon ve süperoksit dismutaz seviyelerini arttırarak, IL1 ve IL6 seviyelerini azaltarak ameliyat edilen osteosarkom hastalarındaki progresyonu ve hastalık nüksünü azalttığını göstermişlerdir(111).

Parashar ve arkadaşları akciğer kanserli ratlarda Naringenin'in etkilerini araştırmışlardır. Üretan ile ratlarda oluşturdukları akciğer kanserine karşı hyalüronik asit kaplı nanopartiküllerle uyguladıkları Naringenin'in tümör gelişimine karşı inhibitör etki gösterdiğini bulmuşlardır(112). Bir başka çalışmada ise Naringenin'in akciğer kanseri hücrelerinin migrasyonunu azalttığı gösterilmiştir(113).

Da pozzo ve arkadaşları Naringenin'in kardiak hücrelere olan etkisini araştırmışlardır. Oluşturdukları yaşlanmış kardiak hücre modeline karşı Naringenin'in serbest oksijen radikalleri, mitokondrial aktivite, östrojenik sinyal fonksiyonu ve kalsiyum tamponlama kapasitesi gibi yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan kardiak belirteçleri düzenlediğini ve Naringenin'in yaşa bağlı hasara karşı miyokard hücrelerini koruduğunu bulmuşlardır(108). 2010 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada Naringenin'in aterosklerozu azalttığı, hiperlipidemiye ve ateroskleroza bağlı oluşabilecek artmış insülin rezistansına karşı tedavi edici etkisi olduğu bulunmuştur(114). Başka bir çalışmada ise normoglisemik ve insüline bağımlı olmayan diyabetli rat modelinde Naringenin'in etkileri araştırılmıştır. İntragastrik

yoldan 5 ve 50 mg/kg dozunda Naringenin uygulamışlardır ve pankreatik etki dışında antidiyabetik özellik gösterebileceğini ve postprandial artmış glukoz düzeyini azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca Naringenin'in ortalama ölümcül dozunun (LD50) 5000 mg/kg olduğunu tespit etmişlerdir(115).

Assini ve arkadaşları fareler üzerinde Naringenin'in obezite, hepatosteatoz ve glukoz intoleransına karşı koruyuculuğunu araştırmışlardır. Naringenin'in lipid düşürücü ve insülin duyarlaştırıcı etkilerinin yanısıra enerji dengesi ve açlığa karşı metabolik adaptasyonda rolü olan fibroblast growt faktör 21'den (FGF21) bağımsız olarak yüksek yağlı diyete karşı oluşabilecek metabolik düzensizlikten koruyabileceği bulunmuştur(116). Yapılan bir başka çalışmada ise ratlarda hepatit B virüsü X proteini ile oluşturulan (HBx-transgenic mice) hepatosteatoza karşı Naringenin'in etkisi araştırılmıştır. Naringenin'in adipojenik ve lipojenik genleri azalttığı ve erken hepatosteatozda tedavi edici etki oluşturabileceği bulunmuştur(117).

Manchope ve arkadaşları 2017 yılında yaptığı araştırmada Naringenin'in analjezik, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri olduğunu belirtmiştir(118). Jayamaran ve arkadaşları etanol verilerek ratlarda oluşturulan karaciğer hasarına karşı Naringenin'in antiinflamatuar etkilerini araştırmışlardır. Otuz gün boyunca 50 mg/kg'dan oral yoldan verilen Naringenin'in aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), demir, ferritin, transforming growth faktör alfa (TNF-α), IL6, siklooksijenaz-2 (COX-2), nükleer faktör-kappa B (NF-κB), makrofaj inflamatuar protein-2 (MIP-2), indüklenebilir nitrik oksit (İNOS) ve CD14 inhbisyonu ile antiinflamatuar etki gösterdiğini bulmuşlardır(119). Yapılan diğer bir çalışmada da diyabetik farelerde meydana gelen nefropatiye karşı Naringenin'in antiinflamatuar ve antifibrotik özelliği aracılığıyla koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur(120).

Yapılan başka bir çalışmada ise ısıtılmış Naringenin'in antiinflamatuar gücünü korumasının yanı sıra belirgin olarak dalak hücrelerinin antiinflamatuar etkinliğini, natural killer (NK) hücrelerin sitotoksik aktivitesini arttırdığı ve T hücrelerin sitotoksisitesini azalttığı gösterilmiştir(121). Bir diğer çalışmada ise ratlarda deneysel olarak oluşturulan artrit modelinde Naringenin'in etkileri araştırılmıştır. Naringenin'in NF-κB inhibisyonu ile antiinflamatuar ve anti-artritik etki gösterdiği bulunmuştur(122).

Naringenin'in tüm bu etkilerini uzun yıllardan beri araştıran çok sayıda çalışmanın yanı sıra son yıllarda antialerjik etkilerini de araştıran sınırlı miktarda çalışma bulunmaktadır.

Shi ve arkadaşları farelerde OVA ile indükledikleri astım modelinde Naringenin'in etkilerini araştırmışlardır. İntraperitonel olarak 100 mg/kg dozda uyguladıkları Naringenin'in belirgin olarak hava yolu aşırı duyarlılığını azalttığını, serum total IgE ve bronkoalveolar lavaj sıvısında IL4 veIL13 seviyesini düşürdüğünü ve alerjik inflamasyonu tetikleyen NF-κB'nin artmış etkisini iyileştirdiğini göstererek alerjik astımda Naringenin'in koruyucu rolü olduğunu belirtmişlerdir(123). Bu çalışmayı destekler nitelikte olan yine aynı yazar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da Naringenin'in OVA ile indüklenen fare modelinde oluşabilecek yapısal değişiklikler üzerine etkisini araştırmışlar ve Naringenin'in hücresel düzeyde koruma sağladığını, kas tabakasında etkilenen bölgeleri ve oluşan fibrozisi azalttığını göstermişlerdir(124).

Moon ve arkadaşlarının 2011 yılında hücre kültüründe yaptığı çalışmada Naringenin'in alerjik hastalıklarda önemli rol oynayan timik stromal lenfopoetin'i (TSLP) NF-κB, kaspaz 1 ve reseptör etkileşimli protein 2'yi inhibe ederek azalttığını göstermişlerdir(125). Bu bağlamda yapılan başka bir çalışmada ise human mast cell line (HMC-1) hücre kültüründe TLSP'nin oluşturduğu etkilere karşı Naringenin'in koruyuculuğu araştırılmış ve Naringenin'in IL13, TNF-α, TSLP reseptör ve IL7 reseptör α'nın mRNA ekspresyonlarını azaltma gibi etkilerle mast hücre aracılı alerji oluşumuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(126).

Iwamura ve arkadaşları farelerde OVA ile oluşturdukları alerjik hava yolu inflamasyonunda Naringenin'in hava yolunun aşırı duyarlılığını azalttığını, bronkoalveolar lavaj'da (BAL) lökosit ve eozinofil sayılarında anlamlı düşme sağladığını, histolojik olarak akciğerlerinde mononükleer inflamatuar hücre sayısını ve mukus hipersekresyonunu azalttığını, dalaktaki CD4 T hücrelerinden salgılanan IL4, IL5 ve IL13 gibi TH2 türü sitokin konsantrasyonunu düşürdüğünü göstermişlerdir(127).

Başka bir çalışmada da domates ekstresi ve içerdiği bileşenlerin etkinliği araştırılmıştır. Domates ekstresi içerisindeki aktif komponentin Naringenin olduğu

tespit edilmiştir. Domates ekstresi içinde bulunan Naringenin'in rat peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımını doza bağımlı olarak azalttığı, farelerde oluşturulan alerjik kulak şişmesi reaksiyonunu güçlü şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir(127). Yoshimura ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü çift-kör çalışmada ise perennial AR'li 33 hastada günlük 360 mg oral olarak verilen ve %0,2 oranında Naringenin içeren domates ektresinin etkinliği araştırılmıştır ve herhangi bir yan etki olmamakla beraber nazal semptomlarda iyileşme olduğu tespit edilmiştir(8).

Bizim çalışmamızda Naringenin ile tedavi ettiğimiz grupta belirgin şekilde hapşırma ve burun kaşıma klinik skorlarında düzelme tespit ettik. Biyokimyasal değerlendirmede ise Naringenin ile tedavi edilen grupta serum total IgE ve TH2 türü sitokinlerden IL4 ve IL5 seviyelerinde OVA verilen gruba göre anlamlı derecede düşme tespit ettik. Histopatolojik değerlendirmede ise Naringenin'in nazal mukoza üzerindeki etkisini doku kesitlerinde H&E boyama ile tespit ettik. OVA ile AR modeli oluşturduğumuz grubun nazal mukozasında meydana gelen nazal mukozal epitelde deskuamasyon, erezyon, eozinfilik hücre infiltrasyonu, submukozada şiddetli ödem, damarlarda dilatasyon ve şiddetli konjesyon gibi bulguların Naringenin ile tedavi edilen grupta belirgin derecede iyileşme gösterdiğini tespit ettik. Naringenin tedavisi ile elde ettiğimiz iyileşme skorları kontrol grubu ve desloratadin ile tedavi edilen gruba göre farklı değildi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada literatürde ilk defa ratlarda OVA ile indüklenen AR modelinde Naringenin'in koruyucu etkilerini klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırdık. Naringenin'in AR'nin klinik semptomlarında iyileşme sağladığını, biyokimyasal ve histopatolojik olarak belirgin derecede düzelme meydana getirdiğini tespit ettik. Mevcut bulgular ışığında Naringenin'in AR tedavisinde yararlı olabilecek ümit verici antialerjik bir madde olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, et al. Japanese guideline for allergic rhinitis 2014. Allergology International. 2014;63(3):357-75.
2. Nuhoglu C, Nuhoglu Y, Bankaoglu M, Ceran O. A retrospective analysis of adenoidal size in children with allergic rhinitis and nonallergic idiopathic rhinitis. Asian Pacific journal of allergy and immunology. 2010;28(2-3):136.
3. Kashiwabara M, Asano K, Mizuyoshi T, Kobayashi H. Suppression of neuropeptide production by quercetin in allergic rhinitis model rats. BMC complementary and alternative medicine. 2016;16(1):132.
4. Yasar M, Savranlar Y, Karaman H, et al. Effects of propolis in an experimental rat model of allergic rhinitis. American journal of otolaryngology. 2016;37(4):287-93.
5. Olsen KM, Hehn A, Jugdé H, et al. Identification and characterisation of CYP75A31, a new flavonoid 3'5'-hydroxylase, isolated from Solanum lycopersicum. BMC plant biology. 2010;10(1):21.
6. Yuting C, Rongliang Z, Zhongjian J, Yong J. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. Free Radical Biology and Medicine. 1990;9(1):19-21.
7. Erlund I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. Nutrition Research. 2004;24(10):851-74.
8. Yoshimura M, Enomoto T, Dake Y, et al. An evaluation of the clinical efficacy of tomato extract for perennial allergic rhinitis. Allergology International. 2007;56(3):225-30.
9. Valovirta E, Myrseth S-E, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2008;8(1):1-9.
10. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. Journal of allergy and clinical immunology. 2008;122(2):S1-S84.
11. Bousquet J, Schunemann H, Fonseca J, et al. MACVIA- ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASK- rhinitis): the new generation guideline implementation. Allergy. 2015;70(11):1372-92.
12. Schoenwetter WF, Dupclay L, Appajosyula S, et al. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. Current medical research and opinion. 2004;20(3):305-17.
13. Platts-Mills T, Carter MC, Heymann PW. Specific and nonspecific obstructive lung disease in childhood: causes of changes in the prevalence of asthma. Environmental health perspectives. 2000;108(Suppl 4):725.
14. Marshall A, Owen V, Jones N. More siblings, less hay fever: more evidence. Clinical Otolaryngology. 2002;27(5):352-8.
15. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2015;152(1_suppl):S1-S43.
16. Cingi C, Topuz B, Songu M, et al. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. Acta oto-laryngologica. 2010;130(5):600-6.

17. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. European Respiratory Journal. 2009;33(4):724-33.
18. Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update (ARIA 2008) The Perspective From Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18(5):327-34.
19. Davila I, Mullol J, Ferrer M, et al. Genetic aspects of allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(Suppl 1):25-31.
20. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. The Lancet. 2011;378(9809):2112-22.
21. Joki-Erkkilä V-P, Karjalainen J, Hulkkonen J, et al. Allergic rhinitis and polymorphisms of the interleukin 1 gene complex. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2003;91(3):275-9.
22. Vercelli D. Genetic polymorphism in allergy and asthma. Current opinion in immunology. 2003;15(6):609-13.
23. Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. BMC medical genomics. 2014;7:48.
24. Haagerup A, Bjerke T, Schøitz PO, et al. Allergic rhinitis–a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. European Journal of Human Genetics. 2001;9(12):945.
25. Dizier M-H, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, et al. Genome screen in the French EGEA study: detection of linked regions shared or not shared by allergic rhinitis and asthma. Genes and immunity. 2005;6(2):95.
26. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008;63(s86):8-160.
27. Bernstein DI. Diesel exhaust exposure, wheezing and sneezing. Allergy, asthma & immunology research. 2012;4(4):178-83.
28. Kulig M, Klettke U, Wahn V, et al. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. Journal of allergy and clinical immunology. 2000;106(5):832-9.
29. Morales E, García- Esteban R, Guxens M, et al. Effects of prolonged breastfeeding and colostrum fatty acids on allergic manifestations and infections in infancy. Clinical & Experimental Allergy. 2012;42(6):918-28.
30. Savolainen J, Viander M, Koivikko A. IgE- , IgA- and IgG- antibody responses to carbohydrate and protein antigens of Candida albicans in asthmatic children. Allergy. 1990;45(1):54-63.
31. Stewart G, Thompson P. The biochemistry of common aeroallergens. Clinical & Experimental Allergy. 1996;26(9):1020-44.
32. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. Current opinion in immunology. 1998;10(6):634-9.
33. Marogna M, Massolo A, Berra D, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. Allergy. 2006;61(10):1209-15.
34. Braun- Fahrländer C, Wüthrich B, Gassner M, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. Pediatric allergy and immunology. 1997;8(2):75-82.

35. Carrer P, Maroni M, Alcini D, Cavallo D. Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects. Science of the Total Environment. 2001;270(1-3):33-42.
36. Bousquet J, Dhivert H, Clauzel A-M, et al. Occupational allergy to sunflower pollen. Journal of allergy and clinical immunology. 1985;75(1):70-4.
37. Spitzauer S, Pandjaitan B, Mühla S, et al. Major cat and dog allergens share IgE epitopes. Journal of allergy and clinical immunology. 1997;99(1):100-6.
38. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, et al. The medical effects of mold exposure. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;117(2):326-33.
39. Tariq S, Matthews S, Stevens M, Hakim E. Sensitization to Alternaria and Cladosporium by the age of 4 years. Clinical & Experimental Allergy. 1996;26(7):794-8.
40. Mediaty A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. Immunity & Ageing. 2005;2(1):9.
41. Eisenberg M, Delaney N. Allergen Management in Food Service. Food Allergens: Springer; 2018. p. 167-80.
42. Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015;135(4):964-71.
43. Raulf M, Quirce S, Vandenplas O. Addressing Molecular Diagnosis of Occupational Allergies. Current allergy and asthma reports. 2018;18(1):6.
44. D'Amato G, Cecchi L, D'amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2010;20(2):95-102.
45. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. The Journal of Immunology. 1997;158(5):2406-13.
46. Braat J, Mulder P, Duivenvoorden H, et al. Pollutional and meteorological factors are closely related to complaints of non- allergic, non- infectious perennial rhinitis patients: a time series model. Clinical & Experimental Allergy. 2002;32(5):690-7.
47. Keleş N, Ilicali C, Değer K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. American journal of rhinology. 1999;13(3):185-90.
48. Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. Environmental Research. 2011;111(3):425-34.
49. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. Bulletin of the World Health organization. 2000;78(9):1078-92.
50. Von Mutius E, Illi S, Nicolai T, Martinez FD. Relation of indoor heating with asthma, allergic sensitisation, and bronchial responsiveness: survey of children in south Bavaria. Bmj. 1996;312(7044):1448-50.
51. Polosa R, Knoke JD, Russo C, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology.121(6):1428-34.

52. Topp R, Thefeld W, Wichmann HE, Heinrich J. The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults. Indoor Air. 2005;15(4):222-7.
53. Annesi- Maesano I, Oryszczyn M, Raherison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? Clinical & Experimental Allergy. 2004;34(7):1017-23.
54. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. Allergology International. 2017;66(2):205-19.
55. McCrory DC, Williams JW, Dolor RJ, et al. Management of allergic rhinitis in the working-age population. Evidence report/technology assessment (Summary). 2003(67):1.
56. Varghese M, Glaum M, Lockey R. Drug- induced rhinitis. Clinical & Experimental Allergy. 2010;40(3):381-4.
57. Pekel G, Firinci F, Acer S, et al. Optical densitometric measurements of the cornea and lens in children with allergic rhinoconjunctivitis. Clinical and Experimental Optometry. 2016;99(1):51-5.
58. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Annals of allergy, asthma & immunology. 2008;100(3):S1-S148.
59. Kim B-J, Mun S-K. Objective measurements using the skin prick test in allergic rhinitis. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2010;136(11):1104-6.
60. Hamilton RG, Adkinson NF. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;114(2):213-25.
61. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. Clinical and Molecular Allergy. 2005;3(1):4.
62. Schumacher MJ, Pain MC. Nasal challenge testing in grass pollen hay fever. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1979;64(3):202-8.
63. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. The Lancet. 2012;380(9840):499-505.
64. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology. 1990;175(3):621-8.
65. Eggleston PA. Methods and effectiveness of indoor environmental control. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2001;87(6):44-7.
66. O'meara T, Sercombe J, Morgan G, et al. The reduction of rhinitis symptoms by nasal filters during natural exposure to ragweed and grass pollen. Allergy. 2005;60(4):529-32.
67. Portnoy JM, Kennedy K, Sublett JL, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter—furry animals. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2012;108(4):223. e1-. e15.
68. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, et al. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1990;85(6):1050-7.
69. Björnsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2003;91(2):189-94.

70. Bousquet J, Cauwenberge P, Bachert C, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. Allergy. 2003;58(3):192-7.
71. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. New England Journal of Medicine. 2004;351(21):2203-17.
72. Nickels AS, Dimov V, Wolf R. Pharmacokinetic evaluation of olopatadine for the treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2011;7(12):1593-9.
73. Plaut M, Valentine MD. Allergic rhinitis. New England Journal of Medicine. 2005;353(18):1934-44.
74. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, et al. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1988;81(3):580-9.
75. Erin E, Leaker B, Zacharasiewicz A, et al. Single dose topical corticosteroid inhibits IL- 5 and IL- 13 in nasal lavage following grass pollen challenge. Allergy. 2005;60(12):1524-9.
76. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002;109(4):636-42.
77. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. Pediatrics. 2000;105(2):e23-e.
78. Mucha SM, Naclerio RM, Baroody FM. Comparison of montelukast and pseudoephedrine in the treatment of allergic rhinitis. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2006;132(2):164-72.
79. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy. 2006;61(9):1086-96.
80. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1997;100(1):110-21.
81. WELSH PW, STRICKER WE, Chu C-P, et al., editors. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. Mayo Clinic proceedings; 1987: Elsevier.
82. Sikora JM, Tankersley MS. Perception and practice of sublingual immunotherapy among practicing allergists in the United States: a follow-up survey. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2013;110(3):194-7. e4.
83. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(1):S1-S55.
84. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. Jama. 2013;309(12):1278-88.
85. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis–based comparison. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012;130(5):1097-107. e2.

86. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007;120(3):S25-S85.
87. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. Journal of allergy and clinical immunology. 2006;117(1):169-75.
88. Passàli D, Passàli FM, Passàli GC, et al. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2003;112(8):683-8.
89. Imamura S-I, Honda H. Carbon dioxide laser vaporization of the inferior turbinate for allergic rhinitis: short-term results. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2003;112(12):1043-9.
90. Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kohnen R, et al. Acupuncture and Chinese herbal medicine in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized- controlled clinical trial. Allergy. 2004;59(9):953-60.
91. Chen K, Yu B. Certain progress of clinical research on Chinese integrative medicine. Chinese medical journal. 1999;112(10):934-7.
92. Hsiu S-L, Huang T-Y, Hou Y-C, et al. Comparison of metabolic pharmacokinetics of naringin and naringenin in rabbits. Life sciences. 2002;70(13):1481-9.
93. Ribeiro IA, Rocha J, Sepodes B, et al. Effect of naringin enzymatic hydrolysis towards naringenin on the anti-inflammatory activity of both compounds. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic. 2008;52:13-8.
94. So FV, Guthrie N, Chambers AF, et al. Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. 1996.
95. Parmar N. The gastric anti-ulcer activity of naringenin, a specific histidine decarboxylase inhibitor. International journal of tissue reactions. 1983;5(4):415-20.
96. Wen W-D, Yuan F, Wang J-L, Hou Y-P. Botulinum toxin therapy in the ovalbumin-sensitized rat. Neuroimmunomodulation. 2007;14(2):78-83.
97. Tatar A, Parlak SN, Yayla M, et al., editors. Effects of allergic rhinitis and desloratadine on the submandibular gland in a rat allergy model. International forum of allergy & rhinology; 2015: Wiley Online Library.
98. Günel C, Demirci B, Eryılmaz A, et al. Inhibitory Effect of Pycnogenol® on Airway Inflammation in Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis. Balkan medical journal. 2016;33(6):620.
99. Ren M, Tang Q, Chen F, et al. Mahuang Fuzi Xixin Decoction Attenuates Th1 and Th2 Responses in the Treatment of Ovalbumin-Induced Allergic Inflammation in a Rat Model of Allergic Rhinitis. Journal of immunology research. 2017;2017.
100. Park YK, Jung HW, Jung JK. Antiallergic effect of Ostericum koreanum root extract on ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse model and mast cells. Asian Pacific journal of allergy and immunology. 2011;29(4):338.
101. Sagit M, Polat H, Gurgen SG, et al. Effectiveness of quercetin in an experimental rat model of allergic rhinitis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2017;274(8):3087-95.
102. Xu Y-Y, Liu X, Dai L-B, Zhou S-H. Effect of Tong Qiao drops on the expression of eotaxin, IL-13 in the nasal mucosa of rats with allergic rhinitis. Journal of the Chinese Medical Association. 2012;75(10):524-9.

103. Wagner J, Jiang Q, Harkema J, et al. γ- Tocopherol prevents airway eosinophilia and mucous cell hyperplasia in experimentally induced allergic rhinitis and asthma. Clinical & Experimental Allergy. 2008;38(3):501-11.
104. Thakare VN, Osama M, Naik SR. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. International immunopharmacology. 2013;17(1):18-25.
105. Bozdemir K, Şahin E, Altintoprak N, et al. Is resveratrol therapeutic when used to treat allergic rhinitis in rats? Clinical & Investigative Medicine. 2016;39(2):63-72.
106. Shao Y-Y, Zhou Y-M, Hu M, et al. The Anti-Allergic Rhinitis Effect of Traditional Chinese Medicine of Shenqi by Regulating Mast Cell Degranulation and Th1/Th2 Cytokine Balance. Molecules. 2017;22(3):504.
107. Rehman MU, Rahman Mir MU, Farooq A, et al. Naringenin (4, 5, 7- trihydroxyflavanone) suppresses the development of precancerous lesions via controlling hyperproliferation and inflammation in the colon of Wistar rats. Environmental toxicology. 2018.
108. Da Pozzo E, Costa B, Cavallini C, et al. The citrus flavanone naringenin protects myocardial cells against age-associated damage. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017.
109. Koçak İ, Sarac S, Aydogan E, et al. Evaluation of the possible protective role of naringenin on gentamicin-induced ototoxicity: A preliminary study. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2017;100:247-53.
110. Wang K, Chen Z, Huang J, et al. Naringenin prevents ischemic stroke damage via anti- apoptotic and anti- oxidant effects. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2017.
111. Zhang L, Xu X, Jiang T, et al. Citrus aurantium Naringenin Prevents Osteosarcoma Progression and Recurrence in the Patients Who Underwent Osteosarcoma Surgery by Improving Antioxidant Capability. Oxidative medicine and cellular longevity. 2018;2018.
112. Parashar P, Rathor M, Dwivedi M, Saraf SA. Hyaluronic Acid Decorated Naringenin Nanoparticles: Appraisal of Chemopreventive and Curative Potential for Lung Cancer. Pharmaceutics. 2018;10(1):33.
113. Chang HL, Chang YM, Lai SC, et al. Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and-9. Experimental and therapeutic medicine. 2017;13(2):739-44.
114. Mulvihill EE, Assini JM, Sutherland BG, et al. Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-fat–fed low-density lipoprotein receptor–null mice. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2010;30(4):742-8.
115. Ortiz- Andrade R, Sánchez- Salgado J, Navarrete- Vázquez G, et al. Antidiabetic and toxicological evaluations of naringenin in normoglycaemic and NIDDM rat models and its implications on extra- pancreatic glucose regulation. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008;10(11):1097-104.
116. Assini JM, Mulvihill EE, Burke AC, et al. Naringenin prevents obesity, hepatic steatosis, and glucose intolerance in male mice independent of fibroblast growth factor 21. Endocrinology. 2015;156(6):2087-102.
117. Lin H-J, Ku K-L, Lin I-H, Yeh C-C. Naringenin attenuates hepatitis B virus X protein-induced hepatic steatosis. BMC complementary and alternative medicine. 2017;17(1):505.

118. Manchope MF, Casagrande R, Verri Jr WA. Naringenin: an analgesic and anti-inflammatory citrus flavanone. Oncotarget. 2017;8(3):3766.
119. Jayaraman J, Jesudoss VAS, Menon VP, Namasivayam N. Anti-inflammatory role of naringenin in rats with ethanol induced liver injury. Toxicology mechanisms and methods. 2012;22(7):568-76.
120. Tsai S-J, Huang C-S, Mong M-C, et al. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. Journal of agricultural and food chemistry. 2011;60(1):514-21.
121. Maatouk M, Elgueder D, Mustapha N, et al. Effect of heated naringenin on immunomodulatory properties and cellular antioxidant activity. Cell Stress and Chaperones. 2016;21(6):1101-9.
122. Fan R, Pan T, Zhu A-L, Zhang M-H. Anti- inflammatory and anti- arthritic properties of naringenin via attenuation of NF- κB and activation of the heme oxygenase(HO)- 1/related factor 2 pathway. Pharmacological Reports. 2017;69(5):1021-9.
123. Shi Y, Dai J, Liu H, et al. Naringenin inhibits allergen-induced airway inflammation and airway responsiveness and inhibits NF-κB activity in a murine model of asthma. Canadian journal of physiology and pharmacology. 2009;87(9):729-35.
124. Shi Y, Tan Y, Mao S, Gu W. Naringenin inhibits allergen- induced airway remodeling in a murine model of asthma. Molecular medicine reports. 2014;9(4):1204-8.
125. Moon P-D, Choi I-H, Kim H-M. Naringenin suppresses the production of thymic stromal lymphopoietin through the blockade of RIP2 and caspase-1 signal cascade in mast cells. European journal of pharmacology. 2011;671(1-3):128-32.
126. Han NR, Moon PD, Ryu KJ, et al. Inhibitory effect of naringenin via IL- 13 level regulation on thymic stromal lymphopoietin- induced inflammatory reactions. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2018;45(4):362-9.
127. Iwamura C, Shinoda K, Yoshimura M, et al. Naringenin chalcone suppresses allergic asthma by inhibiting the type-2 function of CD4 T cells. Allergology International. 2010;59(1):67-73.