

## HAFİF ASTİM VE RİNİTLİ OLGULARDA NAZAL LAVAJ SIVISI EOZİNOFİLİK KATYONİK PROTEİN VE TRİPTAZ DEĞERLERİNE HEPARİN VE İZOTONİK SODYUM KLORÜRÜN ETKİSİ

**Bülent TUTLUOĞLU\***

**Bilun GEMİCİOĞLU\***

**Nail YILMAZ\***

**Ahmet Rasim KÜÇÜKUSTA\***

**Günseli KILINÇ YILMAZ\***

**Mustafa YAMAN\***

### ÖZET

Allerjik inflamatuvar hastalıklar esnasında salgılanan mediatörler allerjik hastalığın klinik semptomlarını oluştururlar. Allerjik rinitli hastalarda nazal lavaj sıvılarında mast hücrelerinden salgılanan triptaz ve eozinofillerden salgılanan eozinofilik katyonik proteinin (ECP) seviyelerinin yükseldiğine dair çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın amacı astım ve rinit yakınmaları olan hastalarda allerjen provakasyonu olmaksızın nazal lavaj ECP ve triptaz düzeylerini normallerle karşılaştırmak, antiallerjik ve hipertonic bir solüsyon olan heparin ve izotonik sodyum klorür uygulanmasının ECP ve triptaz seviyelerine etkisini araştırmaktır. Çalışmaya 39 bronş astım ve rinitli hasta ve 15 nonallerjik nonsemptomatik kontrol alınmıştır. Hastalardan 19 unun (Grup A) bir burun deliğine kg başına 1000 U heparin (Liquemine,Roche ) diğer burun deliğine aynı miktarda izotonik Na Cl Rhinoflow cihazı ile uygulandıktan 30 dakika sonra her iki burun boşluğundan nazal lavaj sıvısı alınmıştır. Grup B 20 astım ve rinitli hastadan oluşmuş, Grup C ise (kontrol grubu) 15 kişiden oluşmuş olup, bu gruplara nazal lavaj öncesi hiçbir madde uygulamadan sadece bir burun deliğinden lavaj yapılmıştır. Nazal lavaj öncesi izotonik NaCl uygulanan burunda ECP  $5.67\pm 4.78$ mcg/l, triptaz  $1.80\pm 1.3$  mcg/l iken heparin

\*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

### Yazışma adresi:

Dr.Bülent Tutluoğlu. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 34303 İSTANBUL  
Tel:0212-5884800/1294  
Email:bulentt@bilcomer.com.tr

uygulanan burunda ECP  $3.74\pm 2.48$ , triptaz  $1.83\pm 1.3$  olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamsızdır ( $p>0.05$ ). Grup B'de nazal lavaj ECP seviyeleri  $14.78\pm 11.4$  mcg/L olarak bulunmuş olup triptaz seviyeleri ise  $1.74\pm 1.2$  mcg/L olarak ölçülmüştür. Grup B'nin nazal lavaj ECP düzeyleri gerek Grup A'nın her iki nazal lavaj değerinden , gereksede kontrol grubunun nazal lavaj değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu grubun da nazal lavaj triptaz düzeyleri diğer gruplarla anlamlı fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak nazal lavaj ECP ölçümlerinin havayollarındaki inflamasyonu göstermede yararlı bir kriter olabileceğini, lavaj öncesi uygulanan heparinin , ECP ve triptaz seviyelerine izotonik NaCl'den farklı bir etki yapmadığı kanaatine vardık.

**Anahtar kelimeler:** Nazal Lavaj, ECP, triptaz.

### SUMMARY

#### EFFECTS OF HEPARINE AND NAACL ON NASAL LAVAGE ECP AND TRYPTASE LEVELS IN PATIENTS WITH MILD ASTHMA AND RHINITIS

Mediators secreted during allergic inflammatory process generates clinical symptoms of allergic disease. There are a number of studies showing the increase in levels of tryptase and eosinophilic cationic protein (ECP) , secreted from mast cells and eosinophils respectively in nasal lavage fluid of patients with allergic rhinitis. The purpose of our study was to compare nasal lavage ECP and tryptase levels in patients with bronchial asthma and rhinitis with healthy controls and to investigate the effects of heparin as a hypertonic and antiallergic solution and physiologic saline administration on basal nasal lavage ECP and tryptase levels. 39 patients with bronchial asthma and rhinitis and 15 non allergic asymptomatic control subjects enrolled in the study. In a group of 19 patients (group A) 1000U /kg of heparin to one nasal cavity and the same amount of isotonic sodium chloride to other was applied and nasal lavage was performed half an hour later. Group B consisted of 20 patients with asthma and rhinitis and 15 healthy controls included in group C. Nasal lavage was performed to these two groups from one nasal cavity without prior application any other material. ECP and tryptase levels in nasal lavage were  $5.67\pm 4.78$  mcg/dl and  $1.83\pm 1.3$  mcg/dl respectively after NaCl application and these levels were  $3.74\pm 2.48$ mcg/dl and  $1.80\pm 1.3$  mcg/dl respectively after heparin application. The difference was statistically nonsignificant ( $p>0.05$ ). Nasal lavage ECP levels in group B were  $14.78\pm 11.4$  mcg/l and  $1.74\pm 1.2$  respectively.

ECP values were significantly higher compared to both group A and healthy controls ( $p<0.05$ ). But the difference of tryptase levels were not significant. In conclusion we decided that, nasal lavage ECP levels can be a good inflammation marker in airways of asthmatic patients and preperformed heparin has no different affect from isotonic NaCl on nasal lavage ECP and tryptase levels.  
**Key words:** nasal lavage, ECP, heparine,

## GİRİŞ

Gerek bronşiyal astım gereksede allerjik rinitin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Astımla rinitin sıklıkla birlikte görüldüğü birçok araştırmada ortaya konmuştur. Nazal hastalık ile astım arasındaki ilişkiler nazal bronşial refleksin varlığına, nazal obstrüksiyon sonucu ağızdan nefes alınmasına veya nazal içeriğin akciğerlere aspirasyonuna bağlı olabilir(1). Allerjik inflamatuvar hastalıklar esnasında salgılanan mediatörler, allerjik hastalığın klinik semptomlarını oluştururlar. Mast hücrelerinden salgılanan triptaz ve eozinofillerden salgılanan eozinofilik katyonik proteinin (ECP) allerjik rinitli hastalarda nazal lavaj sıvılarında seviyesinin yükseldiğine dair çalışmalar mevcuttur(2,3). Bir mast hücre ürünü olan heparinin allerjene karşı mast hücre cevabını düzenlediği bildirilmektedir. Son yıllarda heparinin değişik bronkokonstriktör stimuluslara karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir(4,5,6). Çalışmanın amacı, astım ve rinit yakınmaları olan hastalarda allerjen provakasyonu olmaksızın bazal nazal lavaj sıvısı ECP, triptaz seviyelerini non allerjik kişilerle karşılaştırarak havayolu inflamasyonun belirlenmesindeki yerinin ve antiallerjik ve hipertonic bir solüsyon olan heparin veya izotonik sodyum klorür (NaCl) uygulamasının bazal ECP ve triptaz seviyelerine etkisini incelemektir

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 39 bronş astımlı hasta ve 15 nonallerjik nonsemptomatik kontrol alınmıştır. Astımlı hastaların hepsi hafif astmatik olup beraberinde eşlik eden rinitte mevcuttu. Gerek astım gerekse de rinit açısından kontrol edilemeyen semptomları bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Hastaların hepsinin, allerji deri testleri, solunum fonksiyon testleri, paranazal sinus ve akciğer grafileri, total IgE ölçümleri, tam kan sayımları ve lökosit formülleri yapıldı. Akciğer grafilerinde aktif bir infiltrasyon bulunan ve paranazal sinus grafilerinde akut sinüzit bulguları saptanan hastalar

çalışmaya alınmadı. Eşlik eden rinit açısından, hayatının herhangi bir döneminde hapşırık, burunda tıkanıklık, akıntı ve kaşıntı şikayetlerinden en az ikisi mevcut olan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Kontrol grubundaki kişiler ise herhangi bir allerjik yakınması olmayan, atopi öyküsü bulunmayan kişilerden oluşmuştur. Bu gruba nazal lavaj öncesi allerji deri testleri, solunum fonksiyon testleri ve lökosit formülleri yapılmıştır.

Hastaların hiçbirisi nazal topikal kortikosteroid veya en az bir aydır antihistaminik kullanmıyordu. Hastalardan 19 unun (Grup A) bir burun deliğine kg başına 1000 U heparin (Liquemine,Roche) diğer burun deliğine aynı miktarda izotonik NaCl Rhinoflow cihazı(Mefar ,Brescia ,İtalya) ile uygulandıktan 30 dakika sonra her iki burun boşluğundan nazal lavaj sıvısı alınarak -20 C de saklanmıştır. Grup B 20 hastadan oluşmuş, bu gruba nazal lavaj öncesi hiçbir bir madde uygulamadan sadece bir burun deliğinden lavaj yapılmıştır. Grup C ise (kontrol grubu) 15 kişiden oluşmuştur ve bu grubada sadece bir burun deliğinden lavaj yapılmıştır.

Vakaların karakteristik özellikleri Tablo1'de görülebilir.

**Tablo 1:** Olgularımızın karakteristik özellikleri

	Grup A N=19	Grup B N=20	Grup C N=15
Cins			
E	7	8	6
K	12	12	9
Yaş	32.4±9.65	30.3±7.44	33.1±6.49
Astım başlangıç süresi (yıl)	9.8±3.4	8.4±2.8	-
Rinit başlangıç süresi?	8.1±2.7	8.6±2.5	-
Son 2 haftada astım atağı	-	-	-
Son haftada kısa etkili beta mimetik kullanımı	< 2	< 2	-
Nazal atopik semptomlar	+	+	-
Allerji deri testleri pozitifliği (en az bir allerjen)	+	+	-
Düzenli inhalasyon steroidi kullanımı (olgu R)	9	10	-
Periferik eozinofil sayısı%	6.3±1.7	6.7±1.4	3.2±1.1
FEV1 (% Beklenen değer)	92.3±7.3	93.8±7.9	95.1±8.6

Bu çalışmada izotonik Na Cl ve heparin uygulaması Rinoflow isimli cihazla yapılmıştır. Rinoflow nazal kaviteye ve istenirse sinuzal boşluklara yönelik aerosol uygulaması yapan üst solunum yollarının irrigasyonu ve humidifikasyonuna yarayan bir cihazdır. Bazı merkezlerde kronik rinit ve sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. Nazal lavaj hastanın başı arkaya doğru atılarak, burun deliğine 5 ml serum fizyolojik bir pipet vasıtası ile uygulanarak yapılmıştır. Serum fizyolojik uygulandıktan sonra hastanın burun deliği kapatılarak 10 saniye kadar o pozisyonda kalması istenmiş daha sonra alınan sıvı incelenmeye yollanmıştır.

Allerji prick testleri önkol ön yüzünden en çok karşılaşılan 24 allerjene karşı ALK (Kopenhag, Danimarka) firmasının

ekstreleri kullanılarak yapılmıştır.

Solunum fonksiyon testleri V max 22 cihazı ile (Sensormedics,Hollanda) en az üç kez çizdirilen eğrilerden en iyi olanı seçilerek yapılmıştır. Nazal lavaj ECP ve triptaz seviyeleri ölçümü: Nazal lavaj sıvısı ECP ve triptaz düzeyleri enzim fluoro immunoassay metodu ile (Pharmacia ECP CAP System FEIA,Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala,Sweden) ölçülmüştür. Nazal lavaj sıvıları toplandıktan sonra üreticinin önerileri doğrultusunda ECP ve triptaz seviyeleri belirleninceye kadar – 20C de derin dondurucuda saklanmıştır.

İstatistiksel değerlendirme ANOVA testi kullanılarak bilgisayar yardımı ile yapılmış  $p<0.05$  olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

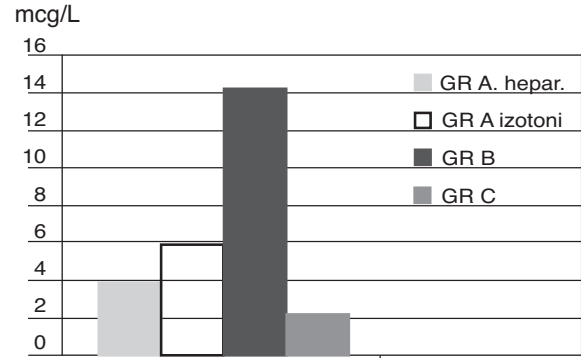
Grup C (kontrol grubu)'de nazal lavaj ECP düzeyleri  $2.23\pm 1.7$  mcg/L, triptaz düzeyleri ise  $1.56\pm 1.4$  mcg/L olarak bulunmuştur. Grup A'da nazal lavaj öncesi izotonik NaCl uygulanan burunda ECP  $5.67\pm 4.78$  mcg/L, triptaz  $1.80\pm 1.3$  mcg/L iken heparin uygulanan burunda ECP  $3.74\pm 2.48$ , triptaz  $1.83\pm 1.3$ mcg/L olarak bulunmuştur. Heparin uygulanan burun deliğinden alınan lavajdaki ECP düzeyleri izotonik NaCl uygulanan gruba göre daha düşük olmakla beraber aradaki fark anlamsızdır ( $p>0.05$ ). Triptaz düzeyleride her iki burun deliğinden alınan lavajlar arasında bir fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

Bu grubun değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gerek heparin uygulanan burundan gereksede izotonik NaCl uygulanan burundan alınan lavajlarda ECP düzeyleri anlamlı yükselme gösterirken ( $p<0.05$ ), triptaz düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Grup B'de nazal lavaj ECP seviyeleri  $14.78\pm 11.4$  mcg/L olarak bulunmuş olup triptaz seviyeleri ise  $1.74\pm 1.2$  mcg/L olarak ölçülmüştür. Grup B'nin nazal lavaj ECP düzeyleri gerek Grup A'nın her iki nazal lavaj değerinden, gereksede kontrol grubunun nazal lavaj değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu grubun da nazal lavaj triptaz düzeyleri diğer gruplarla anlamlı fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

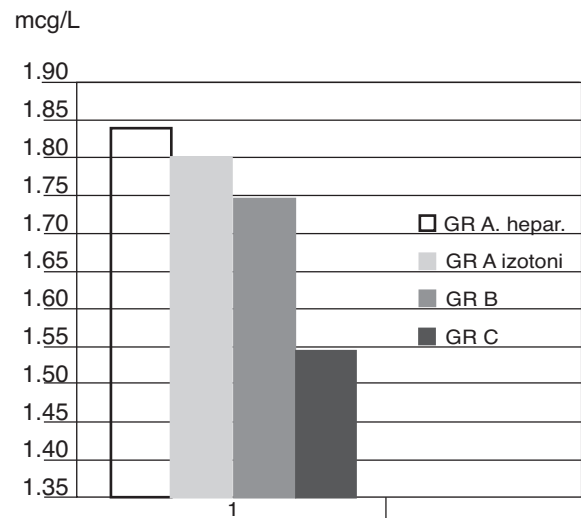
Bulgular Şekil 1 ve 2'de görülebilir.

**TABLO 2:** Olgularımıza ait ECP ve triptaz değerleri (g/l)

	ECP	TRİPTAZ
GRUP A - HEPARİN	$3.47\pm 2.48$	$1.83\pm 1.3$
GRUP A - NaCl	$5.67\pm 4.78$	$1.80\pm 1.3$
GRUP B	$14.78\pm 11.4$	$1.74\pm 1.2$
GRUP C	$2.23\pm 1.7$	$1.56\pm 1.4$



**Şekil 1:** Olguların nazal lavaj ECP seviyeleri



**Şekil 2:** Olgularda nazal lavaj triptaz seviyeleri

## TARTIŞMA

Nazal mukozanın inflamasyonu inflamatuvar hücrelerin özellikle mast hücreleri ve eozinofillerin aktivasyonu ile karakterizedir. Bu hücrelerin histolojik ve sitolojik değerlendirilmesi mukozanın inflamatuvar durumunun değerlendirilmesi açısından önemlidir (7,8). İnflamatuvar hücrelerin spesifik salgısal proteinleri bu hücre popülasyonlarının varlığını ve aktivasyonunun belirlemede bir alternatif olarak kullanılabilir (9). Bu proteinler arasında ECP eozinofillerin en iyi standardize edilen proteinlerden biri olup, kanda ve lokal vücut salgılarında ölçülebilir.

Serum ECP seviyeleri özellikle kişideki eozinofillerin aktivasyonunu gösterir. Bronşial astımda serum ECP seviyeleri PEF veya FEV1 ile ifade edilebilen solunum fonksiyon testleri , bronş provokasyon testleri , geç astmatik cevap veya egzersizle indüklenen astımla ilişki göstermektedir(10,11).Serum ECP seviyeleri kortikosteroid tedavisinin monitorize edilmesinde de

kullanılır. ECP, kullanılan klinik parametrelerden daha erken ve daha hassas bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (9).

Astımda olduğu gibi atopik dermatitte de serum ECP seviyeleri hastalığın aktivitesi ile ilişki gösterirken(12),allerjik rinitte hastalığın ciddiyeti ile serum ECP seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır(13,14). Serum analizi ile karşılaştırıldığında lokal vücut sıvılarında ECP ölçümünün inflamatuvar özellikleri daha direkt olarak yansıttığı düşünülmektedir(9).Allerjik rinitte nazal sekresyonlarda ECP seviyeleri serum seviyelerinden 10-60 misli daha fazladır ve klinik semptomlar ve hastalık aktivitesi ile daha çok korelasyon gösterdiği için serum ECP seviyelerine tercih edilmektedir(13,14). Nazal sekresyonlarda ECP ölçümünün allerjen uyarısı ile yapılan çalışmalar veya doğal polen teması ile yükselmesinin eozinofil aktivasyonunun hassas bir göstergesi olduğunu göstermiştir(8,15,16). Nazal sekresyonlarda ECP seviyeleri eozinofillerin katıldığı değişik rinit tiplerinde eozinofilik inflamasyonun aktivitesini monitorize edilmesinde kullanılabilir.Bundan başka nazal sekresyonlarda ECP seviyeleri steroidler ve antihistaminlerle tedavide etkinliğin değerlendirilmesinde belirteç olabilir. (13,14,17,18,19) Lateks hipersensitivitesi olan 22 işçide yapılan bir çalışmada mediatör ve hücresele birleşimin incelenmesi amacıyla temastan önce ve sonra nazal lavaj ve fırçalama yapılmıştır.Temas sonrası tüm hastalarda nazal lavaj ECP düzeylerinde artma gözlenirken, triptaz seviyeleri sadece 7 hastada 30.dakikada artma göstermiştir. Çalışmada nazal lavaj ECP ölçümlerinin lateks allerjenine karşı artmış havayolu hiperreaktivitesine eşlik eden nazal lavaj ECP yükselmelerinin ,nazal inflamasyonu monitorize etmekte yararlı bir belirteç olduğu kanısına varılmıştır(20).Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise nazal provokasyondan 24-48 saat sonra bile nazal lavaj ECP düzeylerinde artmalar görüldüğü tesbit edilmiştir(21).

Bu çalışmada nazal lavaj ECP seviyeleri her iki grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumludur(8,13-21 ). Böylece çalışmamızda da nazal lavaj ECP seviyelerinin herhangi bir uyarı yapılmaksızın havayollarının inflamasyonunu izlemede önemli olabilecek bir kriter olduğu görüşü vurgulanmıştır. Nazal sıvıda histamin ölçümü mast hücre aktivasyonu için güvenilir bir belirteç olmakla birlikte hızlı metabolizması ve sadece mast hücrelerine spesifik olmaması nedeniyle doğal mast hücre aktivasyonunu belirlemede değeri yoktur. Mast hücrelerinin aynı zamanda tripsine benzer aktivasyon gösterdiği,bu

aktivitenin triptaz ismi verilen triptik proteinazdan kaynaklandığı bildirilmiştir. Uzun süreli biyolojik yarılanması nedeniyle belirlenmesi histaminden daha kolay ve güvenilir(22). Triptaz mast hücrelerinden degranülasyon esnasında salgılanır. Triptazın allerjik inflamasyondaki rolü tam olarak belirlenmiş olmamasına rağmen doku tahribatında rol oynaması muhtemeldir.Triptaz aynı zamanda hücreleri örneğin epitelyal hücreleri aktive edebilir(23), ICAM-1 ekspresyonunu düzenleyebilir, IL-8 salınımını ve epitelyal hücre proliferasyonunu uyarabilir.Buna ek olarak triptazın hayvan modellerinde vasküler permeabiliteyi arttırdığı gösterilmiştir (24).

Perennial ve mevsimsel allerjik rinitte nazal lavaj triptaz seviyelerinde artma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(25). Nazal lavaj triptaz seviyeleri mast hücre degranülasyonun iyi bir belirteçidir. (26) Çalışmamızda nazal lavaj triptaz seviyeleri astımlı her iki grupta kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Nazal lavaj triptaz seviyelerinin ölçülebilir düzeylerin altında olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(22 ). Bizim çalışmamızda da nazal lavaj triptaz düzeyleri çok düşük bulunmuştur.Ancak çalışmada provakasyon testi uygulanmadığı ,sadece bazal nazal lavaj triptaz düzeyleri tayin edildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Heparin antikoagulan olarak uzun yıllardan beri kullanılmasına rağmen biyolojik fonksiyonları uzun süreden beri tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda bronşial astım patogeneğinde rol oynayan mekanizmalar aydınlanmaya başlanmasına rağmen mast hücre ürünleri olan heparin ve proteoglikanların rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan araştırmalar heparinin allerjene karşı mast hücre cevabını düzenlediğini düşündürmektedir (27).

Heparin klinikte antikoagulan olarak kullanılmakla beraber lipoprotein lipazını aktive etmek, yerleşiminin mast hücrelerinin içinde olması nedeniyle daha önceden oluşmuş mediatörlere sıkı olarak bağlanarak anti inflamatuvar cevaplarda engelleyici rol oynamak gibi etkileri vardır(28). Çalışmalar heparinin allerjene karşı mast hücre cevabını değiştirdiğini ve diğer inflamatuvar ve immunolojik fonksiyonlar üzerine büyük etkiler gösterdiğini bildirmektedir(5,29). Bu çalışmalara dayanarak Page heparinin astıma eşlik eden allerjik inflamatuvar olayları önleyici etkisi olduğunu düşünmüştür(30).

Heparinin hangi mekanizma ile astımda rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir. Heparinin değişik proteazların modülasyonu ve mast hücre triptazının düzenlenmesi gibi özelliklerinin yanısıra , lenfosit aktivasyonu ve lenfosit aracılığıyla olan hipersensitivite reaksiyonlarının inhibisyonu gibi durumları da

önlemektedir(4,31,32). Heparinin aynı zamanda hem eozinofiller hemde nötrofiller üzerine etkisi vardır(33,34). Major bazik protein ve eozinofil peroksidaz gibi katyonik peroksidazlar anyonik heparin tarafından nötralize edilmektedir ve böylece bu katyonik proteinler tarafından oluşturulan epitelyal hasar inhibe edilmektedir (35). Endojen heparinin eozinofillerin allerjik inflamasyon bölgesine çekilmesini engelleyerek katyonik proteinlerle oluşan hasarı engellediği bildirilmiştir(30). Heparinin histamin ve karbakol ile oluşan bronkokonstriksiyonu engellemediği buna karşılık spesifik bronşial cevabı ve cilt testleri cevabını engellediği (36), egzersize bağlı astımı (5) ve metakoline bağlı bronkokonstriksiyonu önlediği ve bununla heparinin düz kaslar üzerine olan etkisi ile olabileceğini bildirmişlerdir(6).

Literatürde nazal mukozaya heparin uygulaması ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda heparin uygulanan burun deliğinde ECP seviyeleri izotonik NaCl uygulanan gruba göre daha düşük bulunmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildir. Gerek heparin gerekse NaCl uygulanan burun deliğinden elde edilen değerler ise herhangi bir sıvı uygulamadan direkt lavaj yapılan hastalara göre daha düşüktür. Bu durum uygulanan her iki sıvının fiziksel etkisi ile mediatörleri nazal mukozadan uzaklaştırmış olmasına bağlanabilir.

Klinik belirtilerle nazal lavaj ECP ve triptaz düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir(37). Çalışmada klinik semptomlarla nazal lavaj ECP ve triptaz düzeyleri arasında bir ilişki araştırılmamış olmasına rağmen çalışmaya alınan hastaların hepsinin asemptomatik olması ve herhangi bir provakasyon testi yapılmaksızın nazal lavaj sıvısı ECP düzeylerinin yüksek bulunması, hafif dereceli hastalığı olan astım ve rinitli hastalarda süregelen inflamasyonun bir belirteci olarak ECP'nin yararlı olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak çalışmada bazal nazal lavaj ECP ölçümlerinin, allerjenle provakasyon testi uygulanmaksızın havayollarındaki inflamasyonu yansıtan etkili bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Nazal lavaj triptaz seviyelerinin ise havayollarındaki inflamasyonu ortaya koymakta yeterli olmadığı gözlenmiştir. Lavaj öncesi uygulanan heparin veya izotonik Na Cl'ün birbirinden farksız olarak ECP seviyelerinde düşmelere neden olduğu ,bu noktada heparinin koruyucu bir üstünlüğü olmadığı kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Reed CE. New insights into allergic rhinitis: Quality of life, associated airway diseases, and antihistamine potency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997;99:781-785
2. Svensson C, Grönneberger R, Andersson M, Alkner U, Andersson O et al. Allergen challenge induced entry of alfa-2 macroglobulin and tryptase into human nasal and bronchial airways. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1995;96:239-246
3. Wilson SJ, Lau L ,Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy* 1998;28:220-227
4. Schwartz LB, Bradford TRB. Regulation of tryptase from human lung mast cells by heparin: stabilisation of the active tetramer .*J Biol Chem.* 1986;261:7372-7379
5. Ahmed T,Garrigo J,Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercise induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med.* 1993; 329:90-95
6. Ceyhan B, Çelikel T. Effect of Inhaled heparin on methacholine induced bronchial hyperreactivity. *Chest.* 1995;107;1009-1012
7. Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P, Inflammatory cells and eosinophil activity in asthmatics investigated by BAL. *Am Rev Resp Dis* 1990;142:91-99
8. Bascom R, Pipkorn U, Gleich GJ, Lichenstein IM, Naclerio RM. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:406-412
9. Venge P. Soluble markers of allergic inflammation. *Allergy* 1994;49:1-8
10. Griffiin E, Hakansson L, Formgren H, Jörgenssen K, Peterson CGB,Venge P. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in asthmatic patients with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:548-557
11. Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:699-704
12. Czech W, Krutmann J, Schöpf E, Kapp A. Serum ECP is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992 ;126:351-355
13. Rasp G, Thomas BA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic rhinitis and non-allergic rhinitis measured by ECP levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy*

- 1994;24:1151-1156
14. Klimek L, Riechelmann H, Amadee R. ECP in nasal secretions and blood serum in grass pollen allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 1996;10:319-323
  15. Meyer P, Persson CG, Andersson M, Wollmer P, Linden M, Svensson C, Greiff L. Alpha2-macroglobulin and ECP in the allergic airway mucosa in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1999;13:633-637
  16. Svensson C, Andersson M, Persson CGA, Venge P, Alkner U, Pipkorn U. Albumin bradykinins and ECP on the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:699-704
  17. Bisgaard H, Gronborg H, Mygind N, Lindquist N, Venge P. Allergen induced increase of ECP in nasal lavage fluid. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:891-895
  18. Nishioka Ksaito C, Nagano T, Okano M, Masuda Y, Kuriyama T. ECP in the nasal secretions of patients with mite allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1993;103:189-192
  19. Klimek L, Eggers G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:158-164
  20. Heimsoth R, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy* 2000;30:110-121
  21. Miadonna A, Milazzo N, Gibelli S, Salmaso C, Lorini M, Tedeschi A. Nasal response to a single antigen challenge in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:941-949
  22. Klimek L, Wolf H, Mewes T, Dormann D, Kunz AR, Schnitker J, Mann W. The effect of short term immunotherapy with molecular standardised grass and rye allergens on ECP and tryptase in nasal secretions. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999;103:47-53
  23. Walls AF. The roles of neutral proteases in asthma and rhinitis. Eds: HolgateST; Busse W: Blackwell Scientific Publications London 1994:801-824
  24. ShirasakiH, Kojima T, Asakura K, Kataura A, Shimamoto K, Limura O. The pathophysiological role of kinin and chemical mediators in experimental allergic rhinitis. *Adv Exp Med Biol* 1989;247:371-378
  25. Rasp G, Hochstrasser K. Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy* 1993; 48:72-74
  26. Naclerio RM, Proud D, Togias AG et al. Inflammatory mediators in late antigen induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985;313:65-70
  27. Riedler J, Reade T, Robertson CF. Repeatability of response to hypertonic saline aerosol in children with mild to severe asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18(5):330-336
  28. Metcalfe DD, Lewis RA, Silbert JE, Rosenberg RD. Isolation and characterisation of heparin from human lung. *J Clin Invest.* 1979;64:1537-1543
  29. Ahmed T, Syrسته T, Mendelssohn R, Sorace D, Mansour E, Lansing M, Abraham W, Robison MJ. Heparin prevents antigen induced airway hyperresponsiveness: Interference with IP3 mediated mast cell degranulation. *J Appl Physiology.* 1994; 76(2):893-901
  30. Page CP. One explanation of the asthma paradox: inhibition of natural antiinflammatory mechanisms by beta agonists. *The Lancet .* 1991;337:717-720
  31. Jaques LB: Heparins-anionic polyelectrolyte drugs. *Pharmacol Rev.*1979;31;99-166
  32. Hans JG, Woods MA, Coyle AJ, et al. The Influence of heparin and related molecules on PAF induced bronchial hyperreactivity and eosinophil infiltration in the guinea pig. *Am Rev Resp Dis.* 1989 139: A135
  33. Matzner Y, Marx G, Drexler R. et al. The Inhibitory Effect heparin and related glycosaminoglycans on neutrophil chemotaxis. *Thromb Haemost.* 1984;52:134-137
  34. Carr J. The Antinflammatory action of heparins: Heparins as an antagonist to histamine, bradykinin and prostaglandin E. *Thromb Res* 1979;16: 507-516
  35. Motojima S, Frigas E, Loegering DA et al. Toxicity of eosinophilic cationic proteins from guinea pig tracheal epithelium in Vitro. *Am Rev Resp Dis* 1989;139:801-805
  36. Bowler SD, Smith SM, Lavercombe PS. Heparin inhibits the immediate responses to antigen in the skin and lungs of allergic subjects. *Am Rev Resp Dis.*1993;147:160-163
  37. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Candore G, Colombo A, Pelliteri ME, Drago A, Potestio M, Caruso C. Allergic rhinitis to grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:832-837