



# Alerjik rinitli çocuklarda nazal sıvı $\beta$ -defensin 2 düzeylerinin incelenmesi

Evaluation of nasal fluid  $\beta$ -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis

Fatih Dilek<sup>1</sup>, Özkaya Emin<sup>1</sup>, Bilge Gültepe<sup>2</sup>, Mebrure Yazıcı<sup>1</sup>, Erkan Çakır<sup>3</sup>, Ahmet Hakan Gedik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Son yıllarda doğal immün sistemin alerjik hastalıkların patogene-  
zindeki rolü konusunda bilgi birikimi artmaktadır. Antimikrobiyal  
peptidlerden olan defensinler doğal immün sistemin önemli bileşen-  
lerindedir. Defensinler bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonlarına kar-  
şı güçlü etkinlik gösterirler. Ayrıca; antitümoral immünite, kemotaksi,  
enflamasyon ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik süreçte düzen-  
leyici işlevleri vardır. Bu çalışmamızda alerjik rinitli çocukların nazal  
sıvılarındaki  $\beta$ -defensin 2 düzeylerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma ve kontrol grupları; 28 yeni tanı konul-  
muş, hiç tedavi almamış alerjik rinit tanılı hasta ve 23 sağlıklı çocuktan  
oluşturuldu. Alerjik rinit tanılı hastalara alerjenlerle deri testleri yapıldı  
ve hastalığın şiddeti toplam belirti puanı kullanılarak değerlendirildi.  
Hasta ve kontrol grubunun nazal sıvıları değiştirilmiş bir poliüretan  
sünger absorpsiyon yöntemi ile toplandı ve  $\beta$ -defensin 2 düzeyleri  
ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Alerjik rinit tanılı hastaların nazal sıvı  $\beta$ -defensin 2 düzey-  
lerinin ortanca değeri 173,8 pg/mL (çeyrekler aralığı; 54,8-205,9) iken  
kontrol grubunun ortanca  $\beta$ -defensin 2 değeri 241,6 pg/mL (163,5-  
315,2) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı  
( $p=0,01$ ). Ayrıca, nazal sıvı  $\beta$ -defensin 2 düzeyleri ve toplam belirti pu-  
anı arasında anlamlı bir negatif korelasyon izlendi ( $\rho=-0,78$ ,  $p<0,001$ ).

**Çıkarımlar:** Alerjik rinit tanılı çocuk hastaların nazal sıvı  $\beta$ -defensin  
2 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşüktür ve  
 $\beta$ -defensin 2 düzeyleri hastalık şiddeti ile negatif olarak koreledir. De-  
fensinler ve diğer antimikrobiyal peptidlerin alerjik enflamasyondaki  
rollerinin daha iyi anlaşılması bu yaygın hastalıkların yönetimi ve tedavisi  
konularında yeni ufuklar açabilir. (Türk Pediatri Ars 2017; 52: 79-84)

**Anahtar Kelimeler:** Alerjik rinit, çocuk, defensin, hastalık ağırlığı,  
nazal sıvı, poliüretan

## Abstract

**Aim:** Knowledge about the role of the innate immune system in the  
pathogenesis of allergic diseases has been expanding in recent years.  
Defensins are antimicrobial peptides that are components of the in-  
nate immune system. Defensins have strong efficacy against bacterial,  
viral, and fungal infections. Moreover, they have regulatory functions in  
many physiologic processes such as antitumoral immunity, chemotaxis,  
inflammation, and wound healing. In this study, we aimed to investigate  
 $\beta$ -defensin 2 levels in the nasal fluids of children with allergic rhinitis.

**Material and Methods:** Study and control groups consisted of 28 pa-  
tients with newly diagnosed allergic rhinitis who were not taking any  
medication, and 23 healthy children. Skin prick tests were performed  
on patients with allergic rhinitis and disease severity was assessed us-  
ing the total symptom score. Nasal fluid samples were obtained using  
a modified polyurethane sponge absorption method from patients and  
control subjects. Nasal fluid  $\beta$ -defensin 2 levels were determined  
using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** The median value of nasal fluid  $\beta$ -defensin 2 levels were  
173.8 pg/mL (interquartile range; 54.8-205.9 pg/mL) in allergic rhini-  
tis group and 241.6 pg/mL (163.5-315.2 pg/mL) in the control group.  
There was a statistically significant difference between the two groups  
( $p=0.01$ ). Moreover, nasal fluid  $\beta$ -defensin 2 levels showed a significant  
negative correlation with total symptom scores ( $\rho=-0.78$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusions:** Children with allergic rhinitis have reduced nasal fluid  
 $\beta$ -defensin 2 levels compared with controls, and  $\beta$ -defensin 2 levels were  
negatively correlated with disease severity. A more definite understand-  
ing of the roles of defensins and other antimicrobial peptides in allergic  
inflammation can open up new horizons in the management and treat-  
ment of these common diseases. (Türk Pediatri Ars 2017; 52: 79-84)

**Keywords:** Allergic rhinitis, children, defensin, disease severity, nasal  
fluid, polyurethane

## Giriş

Alerjik rinit (AR); hapşırık, burun tıkanıklığı, burunda  
kaşıntı ile belirgin dünya nüfusunun %20-40'ını etki-

leyen oldukça yaygın bir hastalıktır (1). Çok merkezli,  
geniş çaplı çalışmalar değerlendirildiğinde; çocukluk  
çağındaki sıklık dünya genelinde %8,5-14,6 aralığın-  
da, ülkemizde ise %17,2 olarak belirtilmektedir (2, 3).

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Fatih Dilek E-posta / E-mail: drfatihdilek@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 15.06.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 22.02.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4497

Hastalığın temelinde inhale edilen alerjene karşı gelişen tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonu bulunmaktadır ve patogeneze anahtar rolü bölgesel olarak nazal mukozada veya sistemik olarak sentezlenen alerjene özgün immünglobulin E'ler oynamaktadır (1).

Doğal immün sistem yıllarca; sadece dış ortamdaki patojenlere karşı bariyer görevi gören, adaptif immün sisteme göre nispeten "ilkel" ve sadece adaptif immün sistem devreye girinceye kadar mikroplara karşı ilk immün cevabı oluşturan sistem olarak değerlendirilmiştir (4). Bu yüzden, AR patogeneziyle ilgili çalışmalarda uzun yıllar sadece adaptif immün sisteme yoğunlaşmıştır. Fakat son yıllarda doğal immün sistemin adaptif immün sistem üzerinde kritik noktalarda düzenleyici ve yönlendirici etkilerinin bulunduğu, antiinfeksiöz özelliklerinin yanında birçok proenflamatuvar, antienflamatuvar ve immünregülatuar rollerinin olduğu anlaşılmıştır (4).

Antimikrobiyal peptidler (AMP) küçük moleküler ağırlıklı, pozitif yüklü moleküllerdir ve doğal immün sistemin önemli elemanlarından (5). Günümüzde tanımlanmış olan AMP'lerin sayısı 100'den fazladır (6). Bunlardan en iyi bilinenleri lizozim, katelisin ve defensinlerdir (5). Defensinler tüm canlı türlerinde bulunan ve olağanüstü çeşitlilikte biyolojik işlevleri olan AMP'lerdir (7). Defensinler öncelikle bakteri, virüs ve mantar-enfeksiyonlarına karşı güçlü etkinlik gösterirler. Ayrıca; antitümoral immünite, sitokin salınımı, kemotaksi, histamin üretimi, inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi birçok fizyolojik süreçte düzenleyici işlevleri olduğu gösterilmiştir (7). Literatürde erişkin yaş grubunda yapılan birkaç çalışma bulunmasına rağmen, defensinlerin çocukluk yaş grubunda AR patogeneziindeki rollerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır (8, 9). Biz bu çalışmada, AR tanılı çocuk hastalarda solunum yollarında sentezlenen bir AMP olan  $\beta$ -defensin 2'nin (BD-2) nazal sıvı örneklerindeki düzeylerini araştırmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza Eylül 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde yeni tanı konulan, daha öncesinde ilaç kullanmayan, 6-18 yaş arasında 32 yeni tanılı AR hastası alındı. Alerjik rinit tanısı ARIA "(Allergic rhinitis and its impact on asthma)" rehberlerine göre konuldu (10). Çalışmamıza doktor tanılı astım dahil olmak üzere kronik hastalığı olan, evde sigara içen birey bulunan ve vitamin dahil olmak üzere ilaç kullanımı olan hastalar alınmadı. Çünkü, literatürde vitamin kullanımı ve sigara maruziyetinin

BD-2 düzeylerini etkilediğini bildiren yayınlar vardır (11, 12). Kontrol grubu olarak aynı hastanenin Sağlam Çocuk Polikliniği'nden izlenen ve bilinen sağlık sorunu olmayan, sigara içen ebeveyni olmayan ve ilaç kullanmayan 24 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Çalışma grubundan iki hasta, kontrol grubundan bir çocuk işlemi tolere edemediğinden dolayı, iki AR hastası ise işlem protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmesine rağmen nazal sıvı elde edilemediğinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Çalışma için Üniversite Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (17.12.2014/ No.71306642-050.01.04), hasta ve aileleri ayrıntılı biçimde bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Hastaların tümüne; ev tozu akarları, çimen polenleri, yabancı ot polenleri, ağaç polenleri ve hayvan epitellerinden oluşan 10 farklı aeroallerjen ile deri prick testleri yapıldı. Bu testlerde standart alerjenler ve cilt delme cihazı kullanıldı (Stallergenes® ve Stallerpoint® Paris, Fransa). Negatif kontrolün 3 mm ve üstünde kabarıklık reaksiyonu gösteren alerjenlere yanıt pozitif olarak değerlendirildi (13). Alerjik rinit ağırlığı toplam belirti puanı (TBP) kullanılarak değerlendirildi. Hasta ya da ailesinden, AR'nin dört ana belirtisinin (burun tıkanıklığı, hapşırık, akıntı, kaşıntı) her biri için 0-3 arası puanlama yapması istendi (Tablo 1). Dolayısıyla, TBP 0 ile 12 arasında değişmekteydi (14).

Nazal sıvıların elde edilmesinde Lü ve ark. (15) tariflediği poliüretan sünger absorpsiyonu yöntemi değiştirilerek kullanıldı. Bu yöntemde; poliüretan sünger 0,5x1x2 cm boyutlarında kesildi ve otoklavda 121 derecede 20 dak tutularak sterilize edildi. Ardından, Şekil 1'de görüldüğü gibi ucunda süngeri tutan bir kısıp bulunan tek kullanımlık metal bir çubuğa tutturularak hastanın nazal boşluğuna 5 dak boyunca uygulandı. Nazal sıvı içeren poliüretan sünger hastanın burnundan çıkarıldı ve iç içe geçmiş iki tüp şeklinde hazırlanmış cihaza yerleştirildi. İç tüp nazal sıvının içinden geçebilmesi için üstüne 15 adet standart delik açılmış bir Eppendorf tüp (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) iken, dış tüp 10 cc'lik standart bir kan alma tüpü idi. Cihaz 3 000 g devirde 10 dak boyunca santrifüj edildi ve böylece na-

**Tablo 1. Toplam belirti puanının hesaplanması (14)**

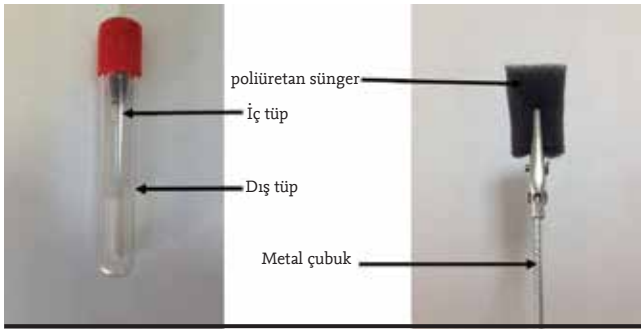
Puan	Belirtilerin ağırlığı
0	Belirti yok
1	Belirti var, ama kolayca tolere edilebiliyor
2	Rahatsızlık veriyor ama günlük etkinlikleri ya da uykuyu bozmuyor
3	Günlük etkinlikleri ve uykuyu etkileyecek kadar şiddetli belirtiler var

zal sıvının dış tüp içinde birikmesi sağlandı, elde edilen sıvı inceleme yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Nazal sıvılardaki BD-2 düzeylerinin ölçülmesi ticari kit kullanılarak (Human  $\beta$ -defensin 2 ELISA kit, Eastbiopharm, Hangzhou, Çin), üreticinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. İnceleme sonuçları pg/ml olarak elde edildi, kullanılan ticari kitin en düşük tayin yoğunluğu 16 pg/mL idi.

### İstatistiksel çözümlenme

İstatistiksel çözümlenmeler IBM SPSS 22 (IBM, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak, normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca, çeyrekler aralığı (ÇA) olarak belirtildi. İki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, korelasyon çözümlenmesi için Spearman testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi ve p değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



Şekil 1. Nazal sıvı toplayıcı cihazın görünümü

### Bulgular

Alerjik rinit hastalarının yaşları ortalama  $11,1\pm 3,1$  yıl iken, kontrol grubunun yaşları ortalama  $10,2\pm 3,3$  yıl idi. Hasta grubu 17 erkek ve 11 kızdan oluşuyorken, kontrol grubu 13 erkek ve 10 kızdan oluşmaktaydı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Alerjik rinit hastalarının nazal sıvı BD-2 düzeylerinin ortanca değer: 173,8 pg/mL (54,8-205,9) iken kontrol grubunun ortanca değer: 241,6 pg/mL (163,5-315,2) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,01$ , Şekil 2). Ek olarak hasta grubunun nazal sıvı BD-2 değerleri ile TBP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon vardı ( $\rho=-0,78$ ,  $p<0,001$ , Şekil 3).

### Tartışma

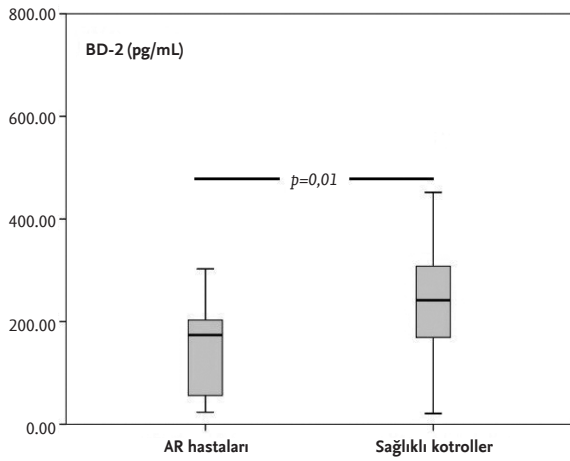
Sonuçlarımız AR hastalarının nazal sıvı BD-2 düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermektedir. Ayrıca BD-2 düzeyleri ile hastalık ağırlığı arasında negatif bir korelasyon vardı. Çalışmamız, literatürde çocukluk çağındaki AR hastalarının nazal sıvı BD-2 düzeylerinin ve bu düzeylerin hastalık ağırlığı ile ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Alerjik rinit patogenezinde AMP'lerin rolü literatürde yeterince çalışılmış ve anlaşılmış bir konu değildir. Daha önce yapılan çalışmalarda AR tanılı hastalarının nazal sıvılarındaki lizozim ve katelisin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (16, 17). Bogefors ve ark. (8),

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri

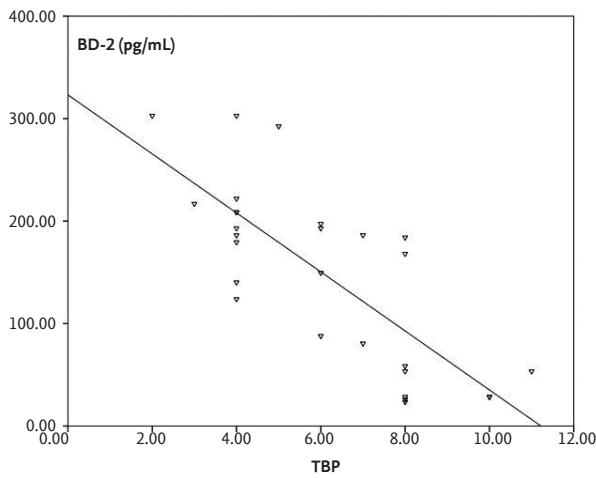
	Alerjik rinit hastaları (n =28)	Kontrol grubu (n =23)	p
Yaş (yıl, ortalama $\pm$ SS)	11,1 $\pm$ 3,1	10,2 $\pm$ 3,3	>0,05
Cinsiyet (erkek/kız)	17/11	13/10	>0,05
Total Ig E (IU/L, ortanca, ÇA)	200,1 [53,3-471,3]	D	
Belirti süresi (yıl, ortalama $\pm$ SS)	1,6 $\pm$ 0,8	-	
Aeroalerjen duyarlılığı [n (%)]		D	
Akar	18 (%64)		
Çimen	1 (%4)		
Mantar	1 (%4)		
Çok sayıda	8 (%28)		
TBP (ortalama $\pm$ SS)	6,1 $\pm$ 2,3	-	
BD-2 (pg/mL, ortanca, ÇA)	173,8 (54,8-205,9)	241,6 (163,5-315,2)	0,01

ÇA: çeyrekler açıklığı; D: değerlendirilmedi; SS: standart sapma; TBP: toplam belirti puanı



**Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarının nazal sıvı  $\beta$ -defensin 2 düzeyleri**

AR: alerjik rinit; BD-2:  $\beta$ -defensin 2



**Şekil 3. Hastalarımızın nazal sıvı  $\beta$ -defensin 2 düzeyleri ile toplam belirti puanı arasındaki negatif korelasyon**  
BD-2:  $\beta$ -defensin 2; TBP: total belirti puanı

çalışmalarında AR tanılı hastaların tonsil dokularında BD-1 ve BD-3 ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise alerjen spesifik immünoterapinin tamamlanması sonrası AR tanılı hastaların nazal biyopsi örneklerinde BD-1 ve BD-2 ekspresyonlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (9). Choi ve ark. (18) benzer şekilde AR hastalarının tonsil ve adenoid dokularında BD-2 mRNA ekspresyonu ve protein düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Görüldüğü gibi bu konuda yapılan çalışmalar çoğunlukla doku örneklerinde yapılan çalışmalardır. Sadece Kalfa ve ark. (16) çalışmalarında erişkin hastaların nazal sıvıları vakum mikropirasyon yöntemi ile toplanmış ve BD-2 düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AR hastalarının nazal

sıvı BD-2 düzeylerinin kontrollere göre düşük olduğu, fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmektedir. Araştırmacılar, bu durumu hastaların büyük çoğunluğunun kullanmakta oldukları nazal steroidlerin mukozada BD-2 ekspresyonunu azaltmasına bağlamışlardır (16). Bu çalışmada nazal steroid tedavisi alan ve almayan hastaların BD-2 düzeyleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmemiştir (16). Dolayısıyla araştırmacılar BD-2 seviyelerindeki düşüklüğün nedeninin hastalığın kendisi mi, kullanılan nazal steroid mi olduğunu kesin olarak belirleyememişlerdir. Bizim bulgularımız ve literatürdeki diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; bu çalışmada AR tanılı hastaların nazal sıvı BD-2 düzeylerinde saptanan düşüklüğün esas nedeninin steroid tedavisi değil hastalığın kendisi olduğu sonucuna varmaktayız (8, 18). Diğer yandan bu çalışmada sadece 16 AR hastası ve 16 kontrol çalışmaya alınmıştır, grupların denek sayılarının düşük olması da istatistiksel olarak anlamlılığı ortaya koymayı güçleştirmiş olabilir.

Harder ve ark. (19), havayolu epitel hücrelerinin *Pseudomonas aeruginosa* ile temas ettiklerinde BD-2 sentezlediklerini göstermişlerdir. Ayrıca kistik fibrozis, pnömoni, tüberküloz ve bronşiolitis obliterans gibi birçok enflamatuar akciğer hastalığında, hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında defensin düzeylerinin artmış olduğu bildirilmektedir (18-22). Diğer yandan, havayolları epitelinin interlökin 4 ve 13 gibi Th 2 sitokinlerine maruz kalması BD-2 mRNA sentezini anlamlı olarak azaltmaktadır (23). Bunlara ek olarak Th 2 tipi enflamasyon deride BD-2 sentezini inhibe etmektedir (24, 25). Günümüzde bu durumun moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da Th 2 sitokinlerinin STAT-6 etkinleşmesi yoluyla TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B sisteminde inhibisyona yol açarak defensin ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir (23, 26). İmmünoterapinin nazal mukozada BD-2 ekspresyonunu artırıyor olmasının altında yatan nedenlerden biri de immünoterapinin Th 2 tipi immün yanıtı baskılıyor olması olabilir (9, 27).

Enflamatuar bir hastalıkta sitokin seviyelerini değerlendirmenin en doğru yolu sitokin düzeylerinin biyopsi örneklerinde direkt olarak ölçülmesidir. Fakat mukozal biyopsi invazif bir işlemdir, hastada ciddi ağrı ve rahatsızlığa neden olmaktadır, bunun da ötesinde işlemin doku hasarı ve skar oluşumu riskleri vardır (28). Nazal sıvıların toplanması şüphesiz ki nazal mukozal biyopsiye göre hastaya çok daha az rahatsızlık veren, olası riskleri çok az olan bir işlemdir. Ayrıca dizindeki klinik çalışmalar, rinit hastalarının nazal sıvı sitokin düzeyleri ile klinik seyirleri ve biyopsi sonuçlarının korele olduğunu göstermiştir (28, 29). Nazal sıvıların toplanmasında en sık kullanılan yöntem olan nazal lavaj yönteminde buru-

na verilen nazal lavaj sıvısının ne kadarının yutulup ne kadarının tekrar geri aspire edildiği bilinemediğinden, aspire edilen sıvıda nazal sıvı ve lavaj sıvısının oranları tam olarak saptanamaz (30). Dolayısıyla bu yöntemde, aspire edilen lavaj materyalinde nazal sıvının tahmin ve kontrol edilemeyen bir dilüsyon oranı her zaman vardır (30). Lü ve ark. (15) tanımladığı ve bizim de bu çalışmamızda kullandığımız yöntemde ise nazal sıvı, poliüretan bir sünger aracılığıyla emilim yoluyla toplanmaktadır. Poliüretan sünger yöntemi ile elde edilen nazal sıvının nazal lavaj yöntemi ile elde edilen nazal sıvıya göre sitokin düzeylerinin 8 kat, antikor düzeylerinin ise 6-290 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Standardize edilmiş, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve çok az invazif oluşu ile poliüretan sünger yöntemi nazal sıvı toplanmasında tercih edilmesi gereken yöntemdir (15).

Alerjik rinit bulgularının klinik ağırlığını belirlemek için rutin kullanımda yarar sağladığı gösterilmiş, güvenilir ve pratik bir biyolojik gösterge henüz tanımlanmamıştır (31). Çalışmamızda nazal sıvı BD-2 düzeylerinin TBP ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Literatürde nazal sıvı BD-2 düzeyleri ile AR ağırlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Sonraki çalışmalarda da bu ilişki gösterilirse, nazal sıvı BD-2 düzeylerinin AR ağırlığını değerlendirmek için pratik, objektif, çok az invazif bir biyolojik gösterge olarak kullanımı gündeme gelebilir.

Antimikrobiyal peptidlerin güçlü immünregülatör özelliklerinin anlaşılması, bu peptidlerin sentetik analogları olan “doğal defans regülatörleri (innate defence regulators)” adında yeni bir sınıf ilacın geliştirilmesine yol açmıştır (32). Büyük gelecek vadeden bu ilaçlardan en az 11 tanesinin faz 2 ve faz 3 klinik çalışmaları halen devam etmektedir (32). Antimikrobiyal peptidlerin alerjik hastalıkların patogenezi üzerindeki rolleri anlaşıldıkça, belki çok da uzak olmayan bir gelecekte bu yeni ilaç grubunun AR ve diğer alerjik hastalıklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar gündeme gelecektir.

Sonuç olarak; AR’li çocukların nazal sıvılarında BD-2 düzeyleri sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak düşüktür ve bu düzeyler hastalık şiddeti arttıkça azalmaktadır. Defensinlerin ve diğer AMP’lerin AR patogenezi üzerindeki rollerinin daha başka çalışmalarla da incelenmesi gerekmektedir. Bu konuda bilgi birikimimizin artması bize yakın gelecekte yeni biyolojik göstergeler ve tedavi seçenekleri sunabilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden (17.12.2014/ No.71306642-050.01.04)

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm katılımcılardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – F.D., E.Ö.; Tasarım – F.D., E.Ö., B.G.; Denetleme – E.Ö., E.Ç.; Kaynaklar- A.H.G., E.Ç., M.Y.; Malzemeler – A.H.G., E.Ç., M.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.D., M.Y., E.Ö., B.G.; Analiz ve/veya Yorum – F.D., M.Y., B.G.; Literatür Taraması – E.Ç., A.H.G., B.G.; Yazıyı Yazan – F.D., E.Ö., B.G.; Eleştirel İnceleme – A.H.G., E.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakıf University School of Medicine (17.12.2014/ No.71306642-050.01.04).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all study participants who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – F.D., E.O.; Design – F.D., E.O., B.G.; Supervision – E.O., E.C.; Funding – A.H.G., E.C., M.Y.; Materials – A.H.G., E.C., M.Y.; Data Collection and/or Processing – F.D., M.Y., E.O., B.G.; Analysis and/or Interpretation – F.D., M.Y., B.G.; Literature Review – E.C., A.H.G., B.G.; Writing – F.D., E.O., B.G.; Critical Review – A.H.G., E.C., E.O.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

#### Kaynaklar

1. Tuncer A, Yuksel H, editors. Alerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2012. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012.
2. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The international study of asthma and allergies in childhood [ISAAC] Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 73-85. [CrossRef]
3. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 566-74. [CrossRef]
4. Melvin TA, Ramanathan M Jr. Role of innate immunity in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 20: 194-8. [CrossRef]
5. Auvynet C, Rosenstein Y. Multifunctional host defense peptides: Antimicrobial peptides, the small yet big

- players in innate and adaptive immunity. *FEBS Journal* 2009; 276: 6497–508. [CrossRef]
6. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals* 2014; 7: 545-94. [CrossRef]
  7. Mattar EH, Almehdar HA, Yacoub HA, Uversky VN, Redwan EM. Antimicrobial potentials and structural disorder of human and animal defensins. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 28: 95-111. [CrossRef]
  8. Bogefors J, Kvarnhammar AM, Höckerfelt U, Cardell LO. Reduced tonsillar expression of human  $\beta$ -defensin 1, 2 and 3 in allergic rhinitis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 431-8. [CrossRef]
  9. Bogefors J, Kvarnhammar AM, Cardell LO. Upregulated levels of human  $\beta$ -defensins in patients with seasonal allergic rhinitis after allergen-specific immunotherapy treatment. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3: 99-103. [CrossRef]
  10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160. [CrossRef]
  11. Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan NZ, Bozdoğan A, Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *J Periodont Res* 2014; 49: 282-9. [CrossRef]
  12. Kim BJ, Rho YK, Lee HI, et al. The effect of calcipotriol on the expression of human beta defensin-2 and LL-37 in cultured human keratinocytes. *Clin Dev Immunol* 2009; 2009: 645898. [CrossRef]
  13. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24. [CrossRef]
  14. Ellis AK, Zhu Y, Steacy LM, Walker T, Day JH. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 16. [CrossRef]
  15. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *J Immunol Methods* 2010; 356: 6-17. [CrossRef]
  16. Kalfa VC, Spector SL, Ganz T, Cole AM. Lysozyme levels in the nasal secretions of patients with perennial allergic rhinitis and recurrent sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 288-92. [CrossRef]
  17. Dilek F, Gultepe B, Ozkaya E, Yazici M, Gedik AH, Cakir E. Beyond anti-microbial properties: The role of cathelicidin in allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2016; 44: 297-302. [CrossRef]
  18. Choi IJ, Rhee CS, Lee CH, Kim DY. Effect of allergic rhinitis on the expression of human  $\beta$ -defensin 2 in tonsils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 178-83. [CrossRef]
  19. Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM, et al. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa*, TNF-alpha, and IL-1beta, but not IL-6, induce human beta-defensin-2 in respiratory epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 714-21. [CrossRef]
  20. Hiratsuka T, Nakazato M, Date Y, et al. Identification of human beta-defensin-2 in respiratory tract and plasma and its increase in bacterial pneumonia. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 943-7. [CrossRef]
  21. Cakir E, Torun E, Gedik AH, et al. Cathelicidin and human  $\beta$ -defensin 2 in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 671-5. [CrossRef]
  22. Kennedy VE, Todd JL, Palmer SM. Bronchoalveolar lavage as a tool to predict, diagnose and understand bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: 552-61. [CrossRef]
  23. Beisswenger C, Kandler K, Hess C, et al. Allergic airway inflammation inhibits pulmonary antibacterial host defense. *J Immunol* 2006; 177: 1833-7. [CrossRef]
  24. Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171: 3262-9. [CrossRef]
  25. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-60. [CrossRef]
  26. Ohmori Y, Hamilton TA. Interleukin-4/STAT6 represses STAT1 and NF-kappa B-dependent transcription through distinct mechanisms. *J Biol Chem* 2000; 275: 38095-103. [CrossRef]
  27. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 71-86. [CrossRef]
  28. Oyer SL, Mulligan JK, Psaltis AJ, Henriquez OA, Schlosser RJ. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls. *Laryngoscope* 2013; 123: 72-8. [CrossRef]
  29. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Bürner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1186-91. [CrossRef]
  30. Riechelmann H, Deutschle T, Friemel E, Gross HJ, Bachem M. Biological markers in nasal secretions. *Eur Respir J* 2003; 21: 600-5. [CrossRef]
  31. Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Gerth van Wijk R. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 468-81. [CrossRef]
  32. Easton DM, Nijnik A, Mayer ML, Hancock RE. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives. *Trends Biotechnol* 2009; 27: 582-90. [CrossRef]