

## ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA TOPIKAL MOMETAZON FUROAT TEDAVİSİNİN MAKROFAJ MİGRASYON İNHİBİTÖR FAKTÖR'ÜN LOKAL VE SİSTEMİK DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

*Leyla Didem KOZACI<sup>1</sup>, Ian C CHIKANZA<sup>2</sup>, Hülya EYİĞOR<sup>3</sup>, Fûruzan DÖĞER<sup>4</sup>, Tülay KAVAK<sup>1</sup>, Didem EVCI<sup>5</sup>, Sema BAŞAK<sup>6</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada mometazon furoat nazal sprey (MFNS) ile tedavi ettiğimiz alerjik rinitli hastalarda tedavi öncesi (TÖ) / tedavi sonrası (TS) serumda ve nazal lavaj sıvılarında makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF) düzeylerini araştırdık. Ayrıca, tedavinin nazal mukozadaki eozinofil düzeyine etkilerini irdeledik.

**Gereç ve Yöntem:** İlk muayene sırasında alerjik rinit yakınmalarının en az ikisine sahip olan 22 hastanın semptomları skorlandı, muayene bulguları kaydedildi; serumda ve nazal lavaj sıvısında MİF değerleri saptandı. Hastalara günde bir kez 100 g MFNS (Nasonex®) başlandı. TS dördüncü haftada semptomlar ve muayene bulguları yeniden değerlendirildi, nazal lavaj/serum MİF değerleri ELISA metodu ile ölçüldü. Nazal mukoza impresyon sitolojisi materyallerinde eozinofillerin diğer hücrelere göre oranları hesaplandı.

**Bulgular:** TÖ/TS nazal lavaj MİF ortalaması (sırasıyla 503,53 294,50 pg/ml ve 1422.35 1097,98 pg/ml,  $P<0.001$ ) ve serum MİF ortalaması (sırasıyla 782,55 759,43 pg/ml ve 917.10 1080,37 pg/ml,  $p>0.05$ ) bulundu. Nazal mukozanın impresyon sitolojisinde eozinofil yüzdesi TÖ ve TS, sırasıyla 51.86 28,94 ve 25.64 23,60 idi. Eozinofil yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Semptom skorları ortalaması TÖ ve TS sırasıyla 16,95 4,27 ve 9,24 3,38 idi. Skor ortalamalarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P<0.001$ ).

**Sonuç:** Hastalarımızda TSda anlamlı klinik bir düzelmeye görüldü. TS semptom skorları ve nazal mukoza eozinofil yüzdeleri belirgin şekilde azaldı. TSda lokal MİF düzeylerinde ise artış izlendi. MFNS tedavisini takiben MİF değerlerinde izlenen anlamlı değişikliğin klinik düzelmeye ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Alerjik rinit, makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF), mometazon furoat.

### Effects of Topical Mometasone Furoate Therapy on Local and Systemic Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels in Allergic Rhinitis Patients

#### SUMMARY

**Background:** In this study we aimed to investigate the systemic and local levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF) before and after topically applied mometasone furoate therapy in patients with allergic rhinitis. We also investigated the effects of therapy on local eosinophil accumulation.

**Material and Methods:** Twenty-two patients (8 males and 14 females; median of 46 years ranging, from 17 to 68 years) with AR were subjects of this study. Percentages of eosinophils in nasal smears were calculated. MIF levels in serum and nasal lavage were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results:** Topical glucocorticoid treatment significantly inhibited total symptom score (TSS) (16,95 4,27 and 9,24 3,38, respectively,  $p<0.001$ ). After therapy, mean percentages of eosinophils decreased significantly (51.86 28,94 and 25.64 23,60 respectively,  $p<0.001$ ) by impression cytology. MIF levels both in serum (782,55 759,43 pg/ml and 917.10 1080,37 pg/ml, respectively) and nasal lavage (503,53 294,50 pg/ml and 1422.35 1097,98 pg/ml, respectively) increased after mometasone therapy. However, only the change in nasal lavage samples was statistically significant ( $p<0.001$ ).

**Conclusions:** TSS and nasal eosinophil numbers in nasal mucosa decreased following therapy. Further investigations are needed to evaluate the relations between clinical improvement and the significant changes in MIF levels following MFNS treatment.

**Keywords:** Allergic rhinitis, macrophage migration inhibitory factor (MIF), mometasone furoate.

Alerjik rinitte (AR) sitokin ve mediatörlerin salınımı ile nasal mukozaya enflamatuvar hücre infiltrasyonu gerçekleşmekte ve karakteristik semptomlar ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Mast hücrelerinin ve T lenfositlerin aktivasyonunu takiben eozinofillerin dokuya infiltrasyonu semptomların oluşumu ve ilerlemesi ile uyum göstermektedir.

Lökotrienler, katyonik proteinler, eozinofil

peroksidaz gibi proteinlerin yanı sıra interlökin (IL)-3, IL-4, IL-8, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-13, ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF) gibi proenflamatuvar sitokinlerin AR etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu mediatörler eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve mononükleer hücrelerden salınmaktadır.<sup>2,3</sup>

İlk kez T hücresi ürünü olarak saptanan MİF,

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, AYDIN

<sup>2</sup>Bone & Joint Research Unit, Barts and the London, Queen Mary School of Medicine & Dentistry, University of London, UK

<sup>3</sup>Aydın Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, AYDIN

<sup>4</sup>Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, AYDIN

<sup>5</sup>Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, AYDIN

<sup>6</sup>Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, AYDIN

makrofajların rastgele göçünü önleyen bir faktör olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda MİF'in T hücreleri dışında da çeşitli hücrelerce immünregülatör bir protein olarak üretildiği gösterilmiş ve MİF'in birçok yeni immünolojik ve hormonal fonksiyonları tanımlanmıştır.<sup>4-6</sup> Akut respiratuar distres sendromunda, sıçanlarda letal endotoksemi ve deneysel glomerülo nefrit gelişiminde, farelerde deneysel artrit oluşumunda MİF'in rolü gösterilmiştir.<sup>7</sup>

MİF'in astım gibi hastalıklarda hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir.<sup>8-10</sup> Son zamanlarda AR'te eozinofilik inflamasyonun da rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>11</sup> Aynı zamanda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu engellediği gösterilmiştir.<sup>12</sup> MİF'in alerjik hastalıkların patogeneğinde çok önemli bir sitokin olmadığını belirten karşı görüşler de bulunmaktadır.<sup>13</sup>

MİF'in önemli özelliklerinden biri de glukokortikoidlerin anti-enflamatuar etkilerine ters etki gösteren bir lenfokin olarak görev almasıdır.<sup>14</sup> MİF glukokortikoidlerin anti-inflamatuar etkilerini ortadan kaldırdığı gibi, daha sonra gelişecek pro-inflamatuar cevapta artışa da yol açmaktadır.<sup>6</sup> Pro-inflamatuar bir sitokin olarak sınıflandırılan MİF, TNF ve IL-8 sekresyonunu da arttırmaktadır.<sup>15</sup> Glukokortikoidler MİF ekspresyonunu bifazik olarak düzenlemektedirler. Örneğin, düşük doz deksametazon ( $10^{-12}$  M) MİF sentezini ve salınımını artırırken daha yüksek dozlarda ( $10^{-8}$  M) ise bu sitokinin üretimini engellemektedir.<sup>17</sup> Lokal uygulanan glukokortikoidler doku eozinofil yanıtını ve alerjenle uyarılan erken ve geç nazal yanıtı inhibe etmektedir.<sup>16,18</sup> Lokal uygulanan bir glukokortikoid olan mometazon, deksametazona göre glukokortikoid reseptörlere 12 kez daha fazla bağlanma kapasitesinde olduğu ve AR'li olguların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Mometazon erken ve geç inflamatuvar yanıtta rolü olan mediatörlerin azaltılmasında oldukça başarılı bir glukokortikoiddir.<sup>19</sup>

Daha önce biz bu çalışmaya dahil edilen hasta grubunda IL-4 ve IL-8'i araştırdık.<sup>20</sup> Ancak topikal glukokortikoid tedavisi ile elde edilen anlamlı klinik düzelmeyi açıklayacak verilere ulaşamadık. Bu nedenle klinik düzelmeyi açıklayacak başka araştırmalar planladık. Bu kapsamda bu çalışmada tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) MİF değerlerini ve nazal mukozal eozinofiliyi araştırarak klinik semptom skorları ile uyumlarını irdeledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgular

Çalışmaya Mayıs-Haziran 2001 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB polikliniğine başvuran, yaşları 17 ile 68 yaş arasında (ort yaş 46) 8'i kadın 14'ü erkek olmak üzere toplam 22 AR'li olgu dahil edildi. İlk muayenede

burun tıkanıklığı, burun akıntısı, ardışık hapşırık, burunda kaşıntı gözde kaşıntı ve damakta kaşıntı semptomlarından en az ikisini içeren ve daha sonra uygulanan PRICK test sonuçları pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Her olgudan anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri gerçekleştirildi.

Çalışmanın başlangıcında, hastalardan yukarıda belirtilen 6 semptomu derecelendirmeleri istendi: [1-yok, 2- hafif (semptom var ama rahatsız etmiyor), 3-Orta (semptomlar normal günlük yaşamı ve uykuyu etkilemiyor), 4- şiddetli (semptomlar günlük aktiviteyi ve uykuyu bozuyor)]. En yüksek skor 24, en düşük 6 olarak hesaplandı. TÖ tek hekim tarafından nazal endoskopiye de içeren bir KBB muayenesi yapıldı ve konkaların rengi (1=normal, 2=suluk), konka ödemi (1=normal, 2=ödemli) ve seröz akıntı miktarı (1=yok, 2=var) değerlendirilerek kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen olguların hepsi semptomatik olup alt gruplandırma yapılmadı. Yakınmaların, yıl boyu rinitli olan olgularda en az altı aydır, mevsimsel riniti olan hastalarda ise en az iki mevsimdir sürmesi şartı arandı. Tedavi için hastalara sabahları günde bir kez 100g MFNS (Nazonex®, Schering-Plough) dört hafta süreyle uygulandı. TÖ ve dört hafta sonrasında kan örnekleri ve nazal lavaj sıvıları alındı. Kan örnekleri 4000 rpm'de 7 dk santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı ve çalışılana kadar -70°C'de saklandı.

### Nazal lavaj sıvısının toplanması

Nasal kavitevin yıkama işlemi Jacobi ve ark. tanımladıkları yöntem uygulanarak gerçekleştirildi.<sup>(21)</sup> Hastalar oturur pozisyonda ve başları geriye doğru yatay düzlemlerle 30 derece açıda olacak şekilde bükülü iken her bir burun deliğine önceden 30°C sıcaklığa getirilmiş 5 ml serum fizyolojik solüsyonu verildi. Bu sırada hastadan yutkunmaması ve soluğunu tutması söylendi. On saniye sonra hastadan sıvıyı polipropilen bir kabın içine basınçlı bir şekilde boşaltması istendi. Toplanan lavaj sıvısı hemen buz kabına alındı. Alınan örnekler homojenize edildikten sonra 4°C'de 1800 devirde santrifüj edildikten sonra üst sıvı alınarak çalışılana kadar -70°C'de saklandı.

### MİF değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve sonrası hastaların nazal lavaj sıvıları ve kan örneklerinde MİF (R&D Systems, İngiltere) değerleri sandviç ELISA yöntemi ile firmanın önerileri doğrultusunda saptandı. Sonuçta standart ve örnekler 450 nm'de okutulup, lineer regresyon analizi ile hesaplandı.<sup>(11)</sup>

### Nazal sitoloji

Nazal mukozanın sitolojik incelemesi için materyaller 5x5mm boyutlarındaki selüloz asetat kağıdı (0.22 m, Millipore, GSWP04700) ile toplandı. Bu uygulamadan önce kağıtlar 8 saat distile suda bekletildi ve sonra oda sıcaklığında kurutuldu. Örnekler alındıktan sonra % 10 formalin solüsyonunda fikse edildi. Her bir örnek HE ile boyandı ve ışık

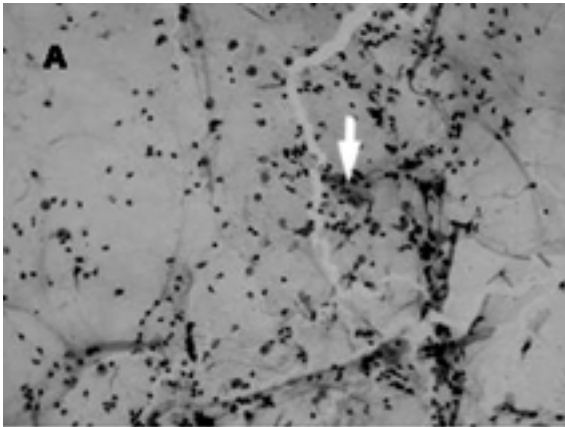
mikroskobu ile 4 tane büyük büyültme alanında (40'lık objektifle) sitolojik değerlendirme yapıldı. Eozinofillerin sayısı yüzde olarak, her bir örnekte 400 hücre sayılarak saptandı. Sitolojik değerlendirmeyi yapan araştırmacı impresyon sitolojisi materyallerinin TÖ ve TS'na ait olup olmadığı hakkında bilgi sahibi değildi.

### İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler bağımlı gruplarda Wilcoxon testi (SPSS) ile yapıldı. MİF düzeyleri, eozinofil sayıları ve semptom skorları arasında korelasyon varlığı Spearman'ın (rho) korelasyon katsayısı (SPSS) ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

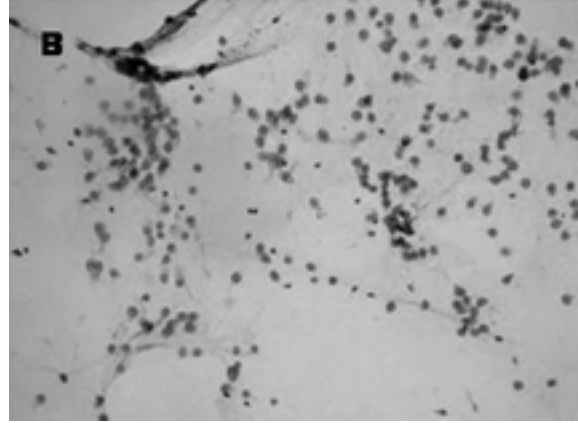
## BULGULAR

Hastalar 17-68 yaş (ortalama yaş  $46 \pm 12.9$ ) arasındaydı. Kadın/erkek oranı 14/8 idi. Serumda ve nazal lavajda TÖ ve TS saptanan MİF değerleri Tablo 1'dedir. Serumda ve nazal lavajda TS MİF ortalamasında artış izlendi (Tablo 1). Bu artış nazal lavajda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p < 0.001$ ), serum MİF değerleri için anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). TÖ yüksek nazal lavaj MİF değerlerine sahip hastalarda TS da MİF düzeyleri diğerlerine göre yüksek bulundu ( $R^2 = 0.607$ ,  $p = 0.006$ ). Hastaların TÖ total semptom ortalaması 17 (6-24) olarak hesaplandı. Semptom skorları ortalaması tedavi ile anlamlı düşüş gösterdi ( $p < 0.001$ ). İmpresyon sitolojisinde epitelyal hücreler, lökositler, mononükleer hücreler, mast ve goblet hücreleri izlenmekle birlikte eozinofiller baskın hücre grubu olarak saptandı (Resim 1A). Bazı impresyon sitolojisi preparatlarında eozinofil



**Resim 1A:** Mometazon tedavisi öncesi bir olguda eosinofillerden zengin zeminde (ok) epitelyal hücreler. HEX200

infiltrasyonuna zeminde artmış mukus düzeyi eşlik ediyordu. Nazal mukozadaki eozinofil sayılarının ortalaması tedavi ile anlamlı düşüş gösterdi ( $p < 0.001$ , Tablo 1, Resim 1B). TÖ yüksek eozinofil yüzdesine sahip hastalarda tedavi sonrası da eozinofil yüzdeleri diğerlerine göre yüksek bulundu ( $R^2 = 0.470$ ,  $p = 0.032$ ).



**Resim 1B:** Dört haftalık tedavi sonrası aynı olguda epitelyal hücreler. Bu olguda tedavi sonrası eozinofil izlenmemiştir. HEX200

## TARTIŞMA

Bu çalışmada dört haftalık MFNS tedavisinin, lokal ve sistemik MİF düzeylerine, lokal eozinofil toplanması üzerine ve semptom skorlarına etkileri araştırılmıştır. Nazal lavaj ve impresyon sitolojisi incelenmesi biyopsi işlemine göre daha az invaziv, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle tercih edilmiştir. Serum, bronkoalveolar lavaj gibi diğer vücut sıvılarında MİF ölçümünde uygulanan ELISA yöntemi çalışmamızda nazal lavaj sıvısında MİF aranması için kullanılmıştır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde nazal lavajda ELISA yöntemi ile MİF ölçümüne ait daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Glukokortikoidlerin immün sistem üzerine etkilerini ters yönde düzenleyen MİF'in atopik hastalıkların patogeneğinde önemli olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>22</sup> Rossi ve ark. astımlı hastalardan aldıkları bronkoalveolar lavaj örneklerinde artmış MİF düzeylerini ve aynı hastaların eozinofillerinde uyarılmaya bağlı olarak in vitro şartlarda MİF yapımında artışı göstererek bu sitokinin astım gelişimindeki rolüne dikkat çekilmişlerdir.<sup>23</sup> Nakamaru ve ark. MİF düzeylerinin AR'li hastalarda kontrollere göre belirgin derecede daha yüksek olduğunu ve serum MİF düzeylerinin klinik semptom

**Tablo 1** Serumda ve nazal lavajda MİF değerleri, nazal mukozadaki eozinofil sayıları ve semptom skorları .

	TÖ ( SD)	TS ( SD)	P değeri
Total semptom skoru (TSS)	16,95 ( 4,27)	9,24 ( 3,38)	P<0.001
Eozinofil yüzdesi	51.86 ( 28,94)	25.64 ( 23,60)	P<0.001
MIF (Nazal lavaj; pg/ml)	503,53 ( 294,50)	1422.35 ( 1097,98)	P<0.001
MIF (Serum; pg/ml)	782,55 ( 759,43)	917,10 ( 1080,34)	P>0.05

derecesinin şiddeti ile uyum gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>11</sup> AR'te eozinofillerin, glandüler hücreler ve yüzey epitel hücrelerinin enflamasyon bölgesinde MİF ürettiği gösterilmiştir.<sup>11,24</sup>

Bu çalışmada MFNS tedavisi dördüncü hafta sonunda eozinofil yüzdeleri ve semptom skorlarını belirgin derecede azaltmıştır. Mometazonun eozinofil yüzdelerindeki bu azalmayı eozinofilleri apoptoza iterek yapması olasıdır.<sup>15</sup> Nakamaru ve ark. AR'te esas MİF kaynağının eozinofiller olduğunu ileri sürmüşlerse de<sup>11</sup> bizim çalışmamızda nazal lavajda MİF düzeyleri eozinofillerin azalmasına rağmen artmış olarak izlenmiştir. Bu sonuç; tedaviye yanıt olarak eozinofillerin apoptoz ile parçalanmaları sonucu bu hücrelerde depolanmış MİFin hücre dışına çıkmasına bağlı olabileceğini ve/veya MİF'in nazal epitelyal hücreler gibi başka hücrelerden de kaynaklanıyor olabileceğini akla getirmektedir.

Glukokortikoidler düşük dozlarda ( $10^{-14}$ ) MİF yapımını stimüle ederken yüksek dozlarda ( $10^{-6}$ ) bu etki tersine dönerek MİF yapımı inhibe olmaktadır. Yine son zamanlarda Delbrouck ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada glukokortikoidlerin yüzey epiteli hücreleri ve glandular hücrelerde MİF ekspresyonu üzerine zıt etkileri olduğunu göstermişlerdir. Delbrouck ve ark. hücre kültürü ortamında düşük dozlarda budenozidin (50 ng/ml) yüzey epitelin hücrelerinde MİF yapımını arttırırken glandüler hücrelerde yapımı azaltığını da göstermişlerdir. Dolayısıyla, doza ve etkilenen hücre tipine göre glukokortikoidlerin MİF yapımı üzerinde farklı düzenleyici etkileri mevcuttur denebilir. MFNS lokal olarak uygulanan beklometazon, deksametazon ve hidrokortizondan 10 kat daha potent bir glukokortikoiddir. Yine de bu çalışmada kullanılan MFNS düzeyi (100g/total) bahsedilen steroidlerin terapötik aralığının alt sınırına yakın bir doz olup düşük doz glukokortikoid benzeri etki göstermiş olabilir.<sup>18</sup> Hastalarda, serum MİF düzeyleri de MFNS tedavisini takiben yükselmiş ama bu artış tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmadaki bulgularımız glukokortikoid tedavisi gören astımlı hastaların serum MİF değerlerinde yükselme saptayan Yamaguchi ve ark. bir çalışması ile uyum göstermektedir.<sup>10</sup> Kitachi ve ark da steroid uygulamasını takiben serum MİF değerlerinde artma göstermişlerdir.<sup>21</sup> MİF hem sistemik etkili bir endokrin sitokin hem de lokal etkili glukokortikoidlerin anti-enflamatuar etkilerini sınırlayıcı bir mediatör olarak davranmaktadır.<sup>22</sup> Bizim çalışmamızda lokal uygulanmasına rağmen düşük dozlardaki MFNS sistemik etkileri üzerinden MİF düzeylerini arttırıcı etki göstermiş olabilir.

Topikal glukokortikoidler uzun yıllardır AR tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Ancak etki mekanizması halen araştırılmaktadır. Bizim önceki IL-8 ve IL-4 çalışmamız hastalardaki anlamlı klinik düzelmeyi açıklayamamıştır. Bu çalışmamızda MFNS tedavisini takiben MİF değerlerinde TÖ'ne göre

anlamlı bir değişiklik saptadık. Bu değişiklik klinik düzelmeye ilişkili olabilir.

## Teşekkürler

Bu çalışmanın bir kısmı "Arthritis Research Campaigne (ARC)" tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Gelfand E. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:135-8.
2. Bjornsdottir U, Cypcar D. Asthma: an inflammatory mediator soup. *Allergy* 1999;54:55-61.
3. Fujisawa T, Kato Y, Terada A, Iguchi K, Kamiya H, Nakajit, Tomita H, Saito H. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Release From Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*;104:1(Part 2):S251.
4. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell R, Martin SB, Tracey KJ, Voelker W, Manogue KR, Cerami A, Bucala R. MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature* 1993;365:756-9.
5. Calandra T, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a glucocorticoid counter-regulator within the immune system. *Crit Rev Immunol* 1997;17:77-88.
6. Donn R, Ray D. Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key neuroendocrine molecule. *J Endocrinol* 2004;182:1-9.
7. Baugh J, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor. *Crit Care Med* 2002;30(1):S27-S34.
8. Fingerle-Rowson G, Bucala R. Neuroendocrine properties of macrophage inhibitory factor(MIF). *Immunol Cell Biol* 2001;79:368-75.
9. Fingerle-Rowson GR, Koch P, Bikoff R, Lin X, Metz C, Dhabhar FS, Meinhardt A, Bucala R. Regulation of macrophage migration inhibitory factor expression by glucocorticoids *in vivo*. *Am J Pathol* 2003;162(1):47-56.
10. Yamaguchi E, Nishihira J, Shimizu T, Takahashi T, Kitashiro N, Hizawa N, Kamishima K, Kawakami Y. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1244-9.
11. Nakamaru Y, Oridate N, Nishihira J, Takagi D, Furuta Y, Fukuda S. Macrophage migration inhibitory factor in allergic rhinitis: its identification in eosinophils at the site of inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(3 Pt 1):205-9.
12. Santos L, Hall P, Metz C, Bucala R, Morand E. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in murine antigen-induced arthritis: interaction with glucocorticoids. *Clin Exp Immunol* 2001;123:309-14.
13. Korsgren M, Kallstrom L, Uller L, Bjerke T, Sundler F, Persson CG, Korsgren O. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in allergic and endotoxin-induced airway inflammation in mice. *Mediators Inflamm* 2000;9(1):15-23.
14. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell R, Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1994;179:1895-902.
15. Donnelly S, Haslett C, Reid P, Grant IS, Wallace WAH, Metz C, Bruce LJ, Bucala R. Regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome. *Nat Med* 1997;3:320-3.

16. Barnes P, Pedersen S, Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:S1-S53.
17. Calandra T, Bernhagen J, Metz C, Spiegel LA, Bacher M, Donnely T, Cerami A, Bucala R. MIF as a glucocorticoid- induced modulator of cytokine production. Nature 1995;377:68-71.
18. Masuyama K, Jacobson M, Rak S. Topical glucocorticoid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. Immunology 1994;82:192-9.
19. Zhang X, Moilanen E, Adcock IM, Lindsay MA, Kankaanranta H. Divergent effect of mometasone on human eosinophil and neutrophil apoptosis. Life Sci 2002;71:1523-34.
20. Basak S, Eyigor H, Eyigor M, Kozacı D. Topikal Mometazon Furoat Nazal Sprey Tedavisinin Alerjik Rinit Kliniği, IL-4 ve IL-8 Düzeyleri Üzerine Etkisi. Turk Arch Otolaryngol, 2003; 41:75-80.
21. Jacobi H, Skov P, Poulsen L, Malling H, Mygind N. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. J Allergy Clin Immun 1999;103:768-72.
22. Bernhagen J, Bacher M, Calandra T, et al. An essential role for macrophage migration inhibitory factor in the tuberculin delayed-type hypersensitivity reaction. J Exp Med 1996;183:277-82.
23. Rossi A, Haslett C, Hirani N. Human circulating eosinophils secrete macrophage migration inhibitory factor (MIF). Potential role in asthma. J Clin Invest 1998;101:2869-74.
24. Delbrouck C, Gabius H, Vandenhoven G, Kiss R, Hassid S. Budesonide-dependent modulation of expression of macrophage migration inhibitory factor in a polyposis model: evidence for differential regulation in surface and glandular epithelia. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:544-51.

## YAZIŞMA ADRESİ

*Yrd. Doç. Dr. Leyla Didem KOZACI*  
*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Biyokimya Anabilim Dalı AYDIN, 09100*

*Tel* : + 90 256 225 31 66  
 + 90 532 617 80 40

*E-Posta* : [ldkozaci@yahoo.com](mailto:ldkozaci@yahoo.com)  
[Dkozaci@adu.edu.tr](mailto:Dkozaci@adu.edu.tr)

*Geliş Tarihi* : 20.04.2005  
*Kabul Tarihi* : 25.05.2005