



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**ALERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ÜST
SOLUNUM YOLUNUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ;
ANTİHİSTAMİNİK, LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ VE
SUBSTANCE P ANTAGONİSTİNİN ETKİLERİNİN KİYASLANMASI**

Dr. Çağrı Becerik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**ALERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ÜST
SOLUNUM YOLUNUN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ;
ANTİHİSTAMİNİK, LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ VE
SUBSTANCE P ANTAGONİSTİNİN ETKİLERİNİN KIYASLANMASI**

Dr. Çağrı Becerik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Çiğdem Tepe Karaca

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sadece tıbbi pratiğini değil tıbbi etiğini de örnek aldığım, her konuda desteğini üzerimde hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Sema Zer Toros'a,

Birikim ve tecrübelerini sabır ve içtenlikle aktaran, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Çiğdem Tepe Karaca ve tecrübesi, cesareti ve öğretme isteğini her zaman en üst seviyede tutan değerli hocam Doç. Dr. Ayşegül Verim'e,

Tecrübelerini ve vakitlerini içtenlikle paylaşarak yetişmemde büyük emekleri olan kliniğimizin başasistanları Op. Dr. Lütfü Şeneldir, Op. Dr. Ömer Çağatay Ertugay'a; mevcut ve ayrılan tüm uzmanları Op. Dr. Önder İhvan, Op. Dr. Taner Özdemir, Op. Dr. Selçuk Yıldız, Op. Dr. Emre Gürkan, Op. Dr. Fatma Gülüm İvgin Bayraktar, Op. Dr. Özgür Karameşe, Op. Dr. Nihal Alkan Taşçı, Op. Dr. Gökçe Tanyeri Toker'e,

Tez çalışmamın histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren Uzm. Dr. Zuhal Özcan'a,

Birlikte geçirdiğim beş yıl boyunca gösterdikleri özveri, fedakârlık ve dostlukları için tüm asistan arkadaşlarıma,

KBB kliniğimizin hemşirelerine ve personellerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve yaşamım boyunca sevgi ve desteğini benden esirgemeyen canım aileme, hep yanımda olan ve sevgisi ile hayatımı güzelleştiren değerli eşim, yol arkadaşım Dr. Ilgın Timarcı'ya

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Çağrı Becerik

İstanbul-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.1.1. Burun Anatomisi	3
2.1.1.1. Eksternal Burun.....	3
2.1.1.2. İnternal Burun	3
2.1.1.3. Konkalar	4
2.1.1.4. Burnun Kanlanması.....	5
2.1.1.5. Burnun İnervasyonu	6
2.1.2. Larenks Anatomisi	6
2.1.2.1. Larengeal İskelet	6
2.1.2.2. Larengeal Membran ve Katlantılar	7
2.1.2.3. Larenks Kanlanması ve Lenfatik Drenajı.....	8
2.1.2.4. Larenksin İnervasyonu	8

2.1.4.5. Endolarenksin Anatomik Yapıları.....	9
2.2. FİZYOLOJİ.....	10
2.2.1. Burun Fizyolojisi.....	10
2.2.1.1. Solunum Fonksiyonu.....	10
2.2.1.2. Koruma Fonksiyonu.....	12
2.2.1.3. Koku Alma Fonksiyonu	13
2.2.1.4. Konuşmadaki Rezonans Fonksiyonu	13
2.2.2. Larenks Fizyolojisi.....	13
2.2.2.1. Sfinkter Fonksiyonu	14
2.2.2.2. Fonasyon Fonksiyonu	14
2.2.2.3. Solunum Fonksiyonu.....	14
2.2.2.4. Öksürük	15
2.3. HİSTOLOJİ.....	15
2.3.1. Burun Histolojisi	15
2.3.1.1. Havayolu Epiteli.....	15
2.3.1.2. Silia Yapısı	15
2.3.1.3. Olfaktör Bölge.....	16
2.3.2. Larenks Histolojisi	16
2.4. ALERJİK RİNİT	17

2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	17
2.4.2. Sınıflandırma.....	18
2.4.3. Etiyoloji.....	19
2.4.4. Patofizyoloji	21
2.4.5. Alerjik Rinitte Tanı	23
2.4.5.1. Hikâye	23
2.4.5.2. Fizik muayene	24
2.4.5.3. Laboratuvar tanısı.....	25
2.4.6. Alerjik Rinitte Tedavi.....	29
2.4.6.1. Hastanın Bilgilendirilmesi.....	29
2.4.6.2. Alerjenden Kaçınma ve Çevresel Faktörlerden Korunma	29
2.4.6.3. Medikal Tedavi	30
2.4.6.4. İmmünoterapi	32
2.5. ALERJİK LARENJİT	33
2.6. SUBSTANCE P ANTAGONİSTİ: APREPİTANT.....	34
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	35
3.2. YÖNTEM.....	36
3.2.1. Alerjik Rinit Modeli Oluşturulması	36

3.2.2. Semptomların Değerlendirilmesi	38
3.2.3. Histopatolojik Değerlendirme	38
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	41
4.BULGULAR	42
3.3.1. Semptomların Değerlendirilmesi	42
3.3.2. Histopatolojik Bulgular	44
3.3.2.1. Nazal Histopatolojik Bulgular	44
3.3.2.2. Larenkste ki Histopatolojik Bulgular	50
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇLAR	59
KAYNAKÇA	60

SİMGE VE KISALTMALAR

CGRP	: “Calcitonin Gene Related Peptide”, Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptit
ELISA	: “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”, Enzim Bağlı İmmünosorbent Analizi
IgE	: İmmünglobulin E
IL	: İnterlökin
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
MHC	: “Major Histocompatibility Complex”, Majör Doku Uygunluk Kompleksi
OVA	: Ovalbumin
Th	: “T helper”, T yardımcı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Alerjik rinitin güncel sınıflandırması	19
Tablo 2: Alerjik rinite neden olan alerjenler ve semptom oluşturma zamanları	20
Tablo 3: Mast hücrelerinden salınan mediatörler	23
Tablo 4: Hikâye ve Prick testi sonuçlarının değerlendirilmesi	28
Tablo 5: Alerjik rinitte kullanılan medikal tedavinin semptomlar üzerine etkileri	30
Tablo 6: Deney hayvanı grupları	35
Tablo 7: Sıçanlarda alerjik rinit semptom skorlaması	38
Tablo 8: Gruplara göre nazal mukozadaki histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi	45
Tablo 9: Gruplara göre larenksteki histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: CD40-CD40L bağlantısının oluşumu	22
Şekil 2: Substance P'nin kimyasal formülü	34
Şekil 3: Alerjik rinit modeli oluşturma şeması ve çalışma planı	37
Şekil 4: Grupların günlere göre burun/göz kaşıma sayılarının dağılımı	43
Şekil 5: Grupların günlere göre hapşıрма sayılarının dağılımı	44



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Nazal kavite; septum, konkalar ve paranasal sinüsler	4
Resim 2: Alt konkanın anatomik görüntüsü	5
Resim 3: Endolarenksin yapıları	9
Resim 4: Hassas terazi, Sprague Dawley ırkı sıçanlar ve barınma koşulları	36
Resim 5: Sıçan larenksi	39
Resim 6: Sıçanda en blok diseksiyon ve dekalsifikasyon sonrası alınan kesitler	40
Resim 7: Alınan burun kesitlerinin patoloji kasetlerine yerleştirilmesi	40
Resim 8: Normal görünümdeki burun mukozası. (X400; H&E)	47
Resim 9: Orta derecede vasküler dilatasyon, yoğun derecede inflamasyon ve plazma hücre infiltrasyonu izlenen burun mukozası görüntüsü. (X200; H&E)	47
Resim 10: Hafif derecede goblet hücre artışı. (X400; H&E)	48
Resim 11: Yoğun derecede vasküler dilatasyon. (X200; H&E)	48
Resim 12: Hafif derecede eozinofil infiltrasyonu. (X400; H&E)	49
Resim 13: Orta derecede inflamasyon. (X200; H&E)	49
Resim 14: Normal larenks görüntüsü. (X40; H&E)	52
Resim 15: Orta derecede vasküler dilatasyon. (X400; H&E)	52
Resim 16: Yoğun derecede inflamasyon. (X400; H&E)	53
Resim 17: Orta derecede psödostratifikasyon ve belirgin derecede silya kaybı. (X400; H&E)	53

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, deneysel alerjik rinit modelinin larenks üzerinde alerjik etki oluşturup oluşturmayacağını ve substance P antagonisti olan aprepitantın alerjik rinitteki nazal semptomlara, burun ve larenks mukozasındaki histopatolojik değişikliklere etkisinin antihistaminik ve lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) ile karşılaştırılmasını araştırmaktır.

Metod: Çalışma sağlıklı, 8-12 haftalık 35 adet dişi Sprague Dawley ırkı sıçan üzerinde, her grupta 7 sıçan olacak şekilde 5 grupta yapıldı. Ovalbumin ile deneysel alerjik rinit modeli oluşturulan sıçanlar, nazal semptomları gözlemlenerek skorlandı. Uygulamalar sonrasında çalışmada yer alan sıçanların burun ve larenks mukozaları histopatolojik olarak değerlendirildi. Nazal mukozada vasküler dilatasyon, goblet artışı, inflamatuvar hücre artışı, plazma hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu, kondrosit hipertrofisi, silya kaybı ve mast hücre infiltrasyonu incelenirken; larenks mukozasında ise ödem, vasküler dilatasyon, psödostratifikasyon, inflamasyon ve silya kaybı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmadan elde edilen verilerin analizi sonucunda antihistaminik ve LTRA burun kaşıma ve hapşıрма semptomlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı olup, aprepitant nazal semptomlara etki etmemiştir. Larenksin histopatolojik incelemesinde alerji grubunda, kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı fark oluşturacak etkiler saptanmıştır. Aprepitantın nazal mukozada tedavi verilmemiş alerji grubuna kıyasla goblet hücre artışını azalttığı izlenmiştir, diğer nazal değişiklikler üzerine aprepitantın etkisi izlenmemiştir. Larenks üzerinde ise psödostratifikasyonu, tedavi almamış alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalttığı saptanmıştır. Ödem, vasküler dilatasyon ve inflamasyon da azalmış olarak izlenmiştir fakat bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Mevcut sonuçlar aprepitantın alerjik rinit tedavisinde histopatolojik olarak değişimler sağladığını fakat nazal semptomlar üzerine yeterli etkiyi yapmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aprepitant, alerjik rinit, substance P, alerjik larenjit

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate whether the experimental model of allergic rhinitis will cause allergic changes on the larynx and to compare the effects of aprepitant, a substance P antagonist, on nasal symptoms in allergic rhinitis, and histopathological changes in the nasal and laryngeal mucosa with antihistamine and leukotriene receptor antagonists (LTRA).

Method: The study was carried out on 35 healthy 8-12 weeks old female Sprague Dawley rats in 5 groups, 7 rats in each group. The rats in which an experimental allergic rhinitis model was created with ovalbumin were scored by observing their nasal symptoms, and the nasal and laryngeal mucous membranes of the rats included in the study were evaluated histopathologically after the applications. While examining vascular dilatation, goblet increase, inflammatory cell increase, plasma cell infiltration, eosinophil infiltration, chondrocyte hypertrophy, cilia loss and mast cell infiltration in the nasal mucosa; in the laryngeal mucosa, edema, vascular dilatation, pseudostratification, inflammation and loss of cilia were evaluated.

Results: As a result of the analysis of the data obtained from the study, antihistamine and LTRA significantly reduced the symptoms of nose scratching and sneezing, while aprepitant did not affect nasal symptoms. In the histopathological examination of the larynx, effects that would make a significant difference were found in the allergy group when compared to the control group. It was observed that aprepitant decreased the increase of goblet cells in the nasal mucosa compared to the untreated allergy group, while the effect of aprepitant on other nasal changes was not observed. On the larynx, aprepitant reduced pseudostratification significantly compared to the allergy group. Edema, vascular dilatation and inflammation were also decreased, but these reductions were not significant.

Conclusion: Current results show that aprepitant provides histopathological changes in the treatment of allergic rhinitis, but does not have sufficient effect on nasal symptoms.

Keywords: Aprepitant, allergic rhinitis, substance P, allergic laryngitis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik rinit, burun mukozasının immünglobulin E (IgE) ile ilişkili, kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Prevelansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte dünya genelinde 500 milyondan fazla hastanın alerjik rinit olduğu tahmin edilmektedir (1). Tedavide ilk basamak alerjiden korunma, ikinci basamak medikal tedavi ve üçüncü basamak immünoterapidir. Medikal tedavide kullanılabilecek ilaçlar antihistaminikler, kortikosteroidler, dekonjestanlar, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), antikolinergikler, mast hücre stabilizatörleri, anti IgE ve nazal salin yıkamalar şeklinde sıralanabilir.

Alerjik rinit toplumun yaklaşık %10-20'sini etkilediği düşünölmektedir ve ek olarak hekime başvurmeyen ancak semptom gösteren hastalar da bulunmaktadır. Dolayısıyla prevelansı düşünöleniden çok daha fazladır. Sık görölmesi ve kronik bir hastalık olması nedeniyle ekonomik yükü de fazladır (2). Tedavinin bazı hastalarda yetersiz kalması ve tedavilerin yüksek maliyetleri nedeniyle alerjik rinitte alternatif tedavi çalışmaları devam etmektedir.

Alerjik rinitte hastalarda izlenen nazal semptomlara ek olarak ses kısıklığı, boğaz temizleme hissi gibi larengeal semptomlar da görölmemektedir. Alerjinin larenks üzerine olan patolojik etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Substance P, burun mukozasında hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminin uyarısı ile sekresyon artışı ve vazodilatasyona neden olarak burun akıntısı ve burun tıkanıklığı semptomlarını oluşturmaktadır. Aynı zamanda alerjide salınan sitokinler ve substance P gibi nöropeptidler, histamin artışı da tetikleyerek alerjik semptomlar oluşturmaktadır. Larenkste ise alerjinin tetiklenmesi ile mast hücrelerinin degranölasyonu sonucunda histamin ve diğer medyatörler salınır. Larenkste mast hücreleri subglottis ve epiglotta fazla izlenirken vokal kord seviyesinde çok az bulunur. Ayrıca substance P ve Kalsitonin geni ile ilişkili peptid ligandı (CGRP-Li) taşıyan sinir liflerinin dağılımında da farklılık vardır. Bu nöropeptidlerin mast hücrelerinden histamin salınımı üzerinde düzenleyici rolü olduğu düşünölmektedir. Hatta bu dağılım paterni, anafilaktik reaksiyonlarda ödemin neden

supraglottik ve subglottik alanda daha belirgin olup vokal kord seviyesinde neredeyse hiç olmadığını açıklayabilir (3).

Bu çalışmanın amaçları, deneysel alerjik rinit modeli oluşturulan sıçanlarda larenkste de alerjik reaksiyonların gelişip gelişmediğinin izlenmesi ve oral aprepitantın etkinliğinin oral antihistaminik, oral LTRA ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda alerjik rinitteki semptomları ve burun ve larenks mukozasındaki histopatolojik değişiklikleri etkileyip etkilemeyeceğini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

2.1.1. Burun Anatomisi

2.1.1.1. Eksternal Burun

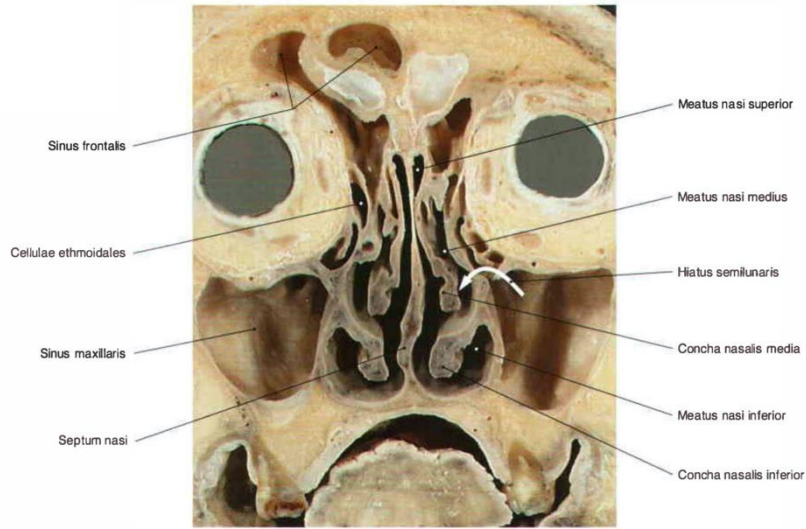
Burun, üst hava yollarının başlangıcında bulunan organdır ve yüzün ortasında yer alır. Dışı kemik ve kıkırdak çatıdan oluşan üç yüzlü piramit şeklindedir (4).

Piramidin üst 1/3 kısmını kemik çatıyı oluşturan nazal kemik, üstte frontal kemiğin nazal uzantısı ve lateralde maksillanın frontal çıkıntısı oluşturur. Piramidin alt 2/3 kısmı ise kıkırdak çatıdır. Kıkırdak çatıyı ortada septum kıkırdağın dorsal kısmı ve üst lateral kıkırdaklar oluşturur. Piramidin alt yüzündeki lobül, burnun hareketli kısmıdır ve alt lateral kıkırdaklar, kas lifleri, subkutan bağ ve yağ dokudan oluşur (5).

2.1.1.2. İnternal Burun

Burun boşluğu, önde apertura piriformisten başlar ve arkada koanada son bularak nazofarenkse bağlanır. Nazal septum, nazal kaviteyi sağ ve sol olmak üzere ortadan ikiye ayırır (Resim 1). Nazal septum, önde membranöz septum adı verilen alt lateral kıkırdakların medial krusları, bağ ve cilt dokusundan oluşur. Membranöz septumun arkasında septumun ana destek yapısını oluşturan kuadrangüler kıkırdak bulunur. Arkada ise etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve vomer, septumun kemik kısmını oluşturur (4).

Perpendiküler lamina ön kısımda frontal kemiğe, arka kısımda ise sfenoid kemiğe tutunur. Septum tabanında ise maksiller ve palatin kemiklerin oluşturduğu krestler mevcuttur. Nazal kavitenin üst bölümünde büyük oranda etmoid kemiğin kribriform kısmı bulunur. Bu bölgede olfaktör sinir liflerinin uzandığı olfaktör mukoza alanı yer almaktadır (5).

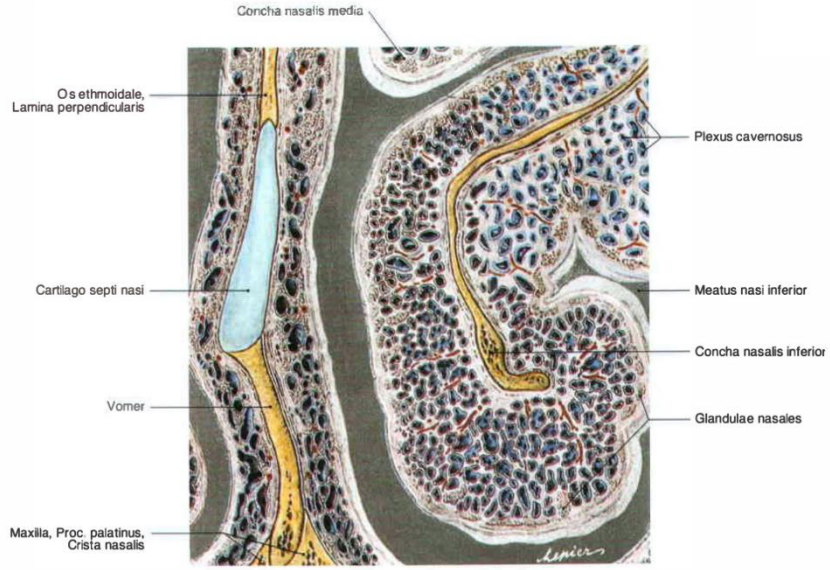


Resim 1: Nazal kavite; septum, konkalar ve paranasal sinüsler. (6)

Nazal kavitenin lateral duvarında maksilla medial duvarı, alt konka, etmoid kemiğin oluşturduğu orta ve üst konkalar bulunur. Burun girişi vestibül olarak adlandırılır ve cilt ile kaplıdır. Vestibül posteriorunda nazal valv yer alır. Nazal valv alanı kavitenin en dar yeri olup medialde kıkırdak septum, lateralde üst lateral kıkırdağın alt ucu, fibroadipöz doku ve alt konkanın başı oluşturur. Bu bölge, nazal rezistansın en fazla olduğu yerdir. Septum ile üst lateral kıkırdağın oluşturduğu açığa valv açısı denir ve normal ölçüsü 10°-15° dir (5).

2.1.1.3. Konkalar

Konkalar, burun içerisinde meatus adı verilen boşlukları oluşturur. Meatuslar, nazal yüzey alanını arttırır. Meatuslar nazal kavitede solunan havanın geçişi için yol oluşturur ve sinüsler için gerekli olan drenaj yerlerini sağlarlar. Orta ve üst konka etmoid kemiğin parçalarıdır. Alt konka ise nazal konkaların en büyüğüdür. Kemiği diğer nazal yapılardan bağımsızdır ve maksiller kemiğe tutunur. Alt konka parankiminde gevşek bağ doku içerisine yerleşmiş arteriyoller, venüller ve geniş bir kavernöz pleksus bulunur (Resim 2). Bu yapı, otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve aynı zamanda birçok endojen ve ekzojen faktörlere bağlıdır (5).



Resim 2: Alt konkanın anatomik görüntüsü. (6)

2.1.1.4. Burnun Kanlanması

Burun kanlanması hem eksternal hem internal karotid sistemden sağlanır. Alar bölge fasiyal arterin dalları tarafından beslenir. Burun sırtı ve lateral kısımların beslenmesinden oftalmik arterin dorsal dalı ve maksiller arterin infraorbital dalı sorumludur. Nazal piramidin venöz drenajı oftalmik venler yoluyla kavernoöz sinüse olur (7).

Nazal septum da nazal piramit gibi hem eksternal hem internal karotid sistemden kanlanır. Septumun superoanterioru, ön etmoid hücreler ve konkaların ön uçları ön etmoid arter; septumun superoposterioru, orta konka ve arka etmoid hücreler ise arka etmoid arter tarafından beslenir. Bu iki arter internal karotis arterin dalı olan oftalmik arterin dallarıdır. Septumun inferoanteriorunu ve vestibülü fasiyal arterin dalı olan superior labial arter besler. Septumun inferosuperioru ile nazal taban ve alt konkanın arka ucu internal maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arter tarafından beslenir (7).

Nazal kavitede damarlar arasında anastomozlar izlenir. Nazal septumun ön tarafında (Little alanı) Kiesselbach pleksusu yer alır. Burun kanamalarının en sık görüldüğü yerdir. Sfenopalatin arter, majör palatin arter, superior labial arter ve ön

etmoid arterler Kiesselbach pleksusunu oluşturur. Alt meatusun arkasında lateral nazal duvarda ise sfenopalatin arter ve farengeal arterlerin anastomozlarıyla oluşan Woodruff pleksusu yer alır. Travmatik olmayan posterior burun kanamaları bu lokalizasyondan olur (8).

Nazal kavitenin üst kısmının venleri V. oftalmica aracılığıyla kavernöz sinüse, alt kısmının venleri ise V. sfenopalatina aracılığıyla pterigoid pleksusa drene olur (7).

2.1.1.5. Burnun İnervasyonu

Burun kavitesinin inervasyonu sensöriyel, otonomik ve olfaktör olmak üzere üç şekilde olur. Sensöriyel inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları sağlar. Eksternak burun ise supratroklear, infratroklear, supraorbital ve infraorbital sinir lifleriyle inerve olur. Nazal kavitenin sensöriyel inervasyonunu ise ön-arka etmoidal, anterior alveolar ve nazopalatin sinirler sağlar (9).

Otonomik inervasyon, ponsta bulunan superior salivatuvar nükleustan başlar ve nervus intermedius ile fasiyal sinir ile birlikte devam ederken sinaps yapmaksızın genikulat gangliyondan geçer. N. petrozus majör ile devam eden dallar, postgangliyonik sempatik lifler içeren n. petrozus profundus ile birleşerek Vidian sinirini oluşturur. Vidian sinir seyrinin devamında pterigopalatin gangliyonuna gelir ve maksiller sinirin dalları ile nazal kaviteye girer. Sinir liflerinin çoğu nazal kavitede arteriyol ve venüllerde sonlanır, bir kısmı da sekretuar bezlerde sonlanmaktadır. Sempatik sistem damarlarda vazokonstriksiyon yaparken, parasempatik sistem vazodilatasyona neden olur (9).

2.1.2. Larenks Anatomisi

2.1.2.1. Larengeal İskelet

Larenks, üçü çift ve üçü tek toplam 9 kıkırdaktan oluşmuştur. Tek kıkırdaklar süperiordan inferiora doğru sırası ile epiglot, tiroid kartilaj ve krikoid kartilajdır. Çift olan kıkırdaklar ise arytenoid kartilajlar, kornikulate kartilajlar ve küneiform kartilajlardır (10).

Tiroid kartilaj, larenksin anterior kısmını çevreleyerek koruyucu kalkan görevi görür. Krikoid kartilaj, trakeayı tamamen çevreleyen tek kıkırdaktır ve larenksin inferior kısmında, C6 vertebra seviyesinde yerleşmiştir. Epiglot ise larenks girişini yutma sırasında kapatan, yaprak şekilli elastik kartilajinöz bir yapıdır. Tiroid kartilajın iç yüzeyine bağlanmıştır ve farenksin üzerine doğru uzanmaktadır.

Aritenoid kartilajlar, krikoid kartilajın posterior kısmına yerleşmiştir. Piramit şekilli, küçük ve esnek kıkırdaklardır. Tabanındaki iki uzantı; anteriordaki vokal proses, lateraldeki ise musküler proses olarak bilinir. Kornikulat kartilajlar (Santorini kartilajları), aritenoid kartilajların üst yüzünde bulunmaktadır. Küçük, elastik, külah şekilli kıkırdaklardır. Küiform kartilajlar (Wrisberg kartilajları), ariepiglottik katlantıların içinde yerleşmiştir. Elongé, sarı renkli, fibröz kıkırdaklardır. Kartilajlar ile direk bağlantısı olmamak ile birlikte vokal foldları ve epiglotun lateral kısımlarını destekleme görevi görürler.

2.1.2.2. Larengeal Membran ve Katlantılar

Aryepiglottik katlantı; aritenoid, kornikulat, küiform kıkırdaklar ile epiglottisin lateraline uzanır ve larengeal giriş ile larengeal lümen arasındaki sınırı oluşturur. Hemen lateralinde piriform sinüsler bulunur (10).

Larengeal ventrikül, vokal ve vestibüler katlantılar arasında uzanan sinüslerdir. Vokal katlantılar vokal kord, vestibüler katlantılar ise yalancı kordlar olarak isimlendirilmektedir. Larengeal ventrikül, vestibüler katlantının serbest ucunun inferiorundan başlayıp lateralinde devam eder. Bilateral mevcut olup vokal kordların süperior yüzeyinde koruyucu tabaka oluşturan mukusu sekresyonunu sağlar.

Lateral krikotiroid ligament krikovokal membranın bünyesinde bulunur. Vestibüler ligament gibi aritenoid kartilajdan tiroid kartilaja uzanır ancak inferiorda krikoid kartilaja kadar genişler. Bunlara ek olarak superiorda kalınlaşarak vokal ligamenti meydana getirir.

Vokal katlantılar, diğer adı ile gerçek vokal kordlar, orta hatta birleşerek larenks lümenini kapatabilen larenks duvarlarının medial uzantılarıdır. Bu katlantının

içinde vokal ligament ile birlikte boylu boyunca uzanan vokal kas bulunur. Vokal kordlar arasındaki boşluk, rima glottis olarak isimlendirilmiştir.

2.1.2.3. Larenks Kanlanması ve Lenfatik Drenajı

Larenks, kanlanmasını süperior ve inferior tiroid arterin larengeal dallarından sağlar. Eksternal karotid arterden çıkan superior tiroid arterin dalı olan superior larengeal arter; epiglot, supraglottik alan ve vokal kordların süperior yüzünü kanlandırır. Arteria subclavia kaynaklı tiroservikal trunkusun dalı olan inferior tiroid arterden kaynaklanan inferior larengeal arter ise vokal kordların altında kalan bölümünü kanlandırır (10).

Larengeal venler eşlik ettikleri arterlere göre isimlendirilir. Venler süperior ve inferior tiroid vene drene olurlar. Bu venler de sırası ile internal juguler ven ve subklavyen vene drene olurlar.

Larenks lenfatik drenajı supraglottik ve infraglottik olarak ayrılır. Supraglottik alan lenf ağı bakımından daha yoğun olup derin servikal lenfatiklere drene olur. Subglottik alan lenfatikleri daha az yoğun olup pretrakeal ve paratrakeal nodlar, prelaryngeal nodlar aracılığı ile aşağı derin servikallere drene olur. Glottik alanın lenfatik drenajı neredeyse yoktur.

2.1.2.4. Larenksin İnervasyonu

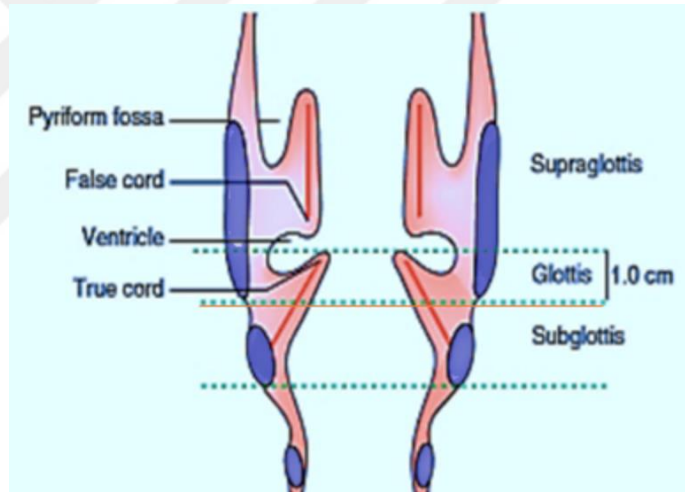
Larenks inervasyonunu inferior larengeal sinir (rekürren larengeal sinir) ve superior larengeal sinirden alır.

Superior larengeal sinir nervus vagusun dalıdır ve inferior gangliondan çıkar. Ayrıca sempatik sinir sisteminin superior servikal ganglionundan da dallar alıp internal ve eksternal olarak iki dala ayrılır, hiyoid kemiğin hemen altındaki hizadan larenkse ulaşır. Eksternal larengeal sinir krikotiroid kası innerve eder. İnternal larengeal sinir süperior laryngeal arter ile birlikte tirohiyoid membrana doğru iner, epiglot boyunca yayılır ve larenks girişini çevreleyen mukozanın duyusunu taşır.

İnferior laringeal sinir veya rekürren lareneal sinir, krikotiroid kas dışındaki larenksin diğer intrinsik kaslarının innervasyonunu yapar. Sol rekürren sinir aortik ark etrafından dönüp trakea ve özefagus arasından yükselip krikotiroid eklemının hemen posteriorundan larenkse giriş yapar. Sağ rekürren sinir ise boyun tabanında subklavyen arterin etrafından dönerek trakea lateralinde yukarı çıkıp krikoid ve tiroid kıkırdaklar arasından larenkse giriş yapar (10).

2.1.4.5. Endolarenksin Anatomik Yapıları

Endolarenkste larenksin lateral yüzünden kaynaklanıp iç kısıma doğru uzanan üstte ventrikül band, altta vokal kord bulunmaktadır. Vokal kordlar esas alınarak supraglottik bölge, glottik bölge ve subglottik bölge olmak üzere üçe ayrılır (10) (Resim 3).



Resim 3: Endolarenksin yapıları.

Supraglottik Bölge; Vestibülüm, larenksin girişinden ventrikül bantlar arasındaki alandır. Anteriorda epiglot posterior yüzü, posteriorda aritenoid kıkırdaklar arasındaki internal ve lateralde ariepiglottik foldların iç yüzü ve yalancı kordların üst sınırı tarafından sınırlanır. Ventriküler band, yalancı kordlar olarak da isimlendirilir. Petiolden başlayıp aritenoid kıkırdağın anterolateraline yapışacak şekilde seyir alır. Ventrikül, sinüs Morgagni olarak da bilinir. Yalancı kordlar ile gerçek kordlar arasında kalan girinti şeklindeki yapıdır.

Glottik Bölge; İçerisinde vokal kordlar ve rima glottis bulunur. Vokal kordlar anteriorda sabittir, arka komissürde ise hareketlidir. Vokal kordlar arasındaki kısma intramembranöz, aritenoidler arası kısma ise intrakartilajinöz bölge ismi verilir. Yetişkin bireylerde üst solunum yolunun en dar olduğu alandır.

Subglottik Bölge; Vokal kordların alt yüzünden krikoid kıkırdağın inferioruna doğru uzanır. Lateralde sınırı konus elastikusla ve krikoid kıkırdak duvarıyla sınırlandırılmıştır.

2.2. FİZYOLOJİ

2.2.1. Burun Fizyolojisi

Yetişkin bir insanda her gün yaklaşık 12.000 litre hava burundan solunur. Bu hava burunda kısmen filtre edilir, ısıtılır ve nemlendirilir. Buna ek olarak burun ve paranasal sinüsler, ses rezonansı alanı yaratırlar ve alt solunum yollarının düzenlenmesi için nitrik oksit üretirler. Burun ayrıca koku fonksiyonundan sorumlu organdır (11).

2.2.1.1. Solunum Fonksiyonu

Isıtma ve nemlendirme: Burun içerisine giren hava farenkse ulaşana kadar, zengin kapiller sistem ve konkaların laküner sistemi sayesinde yaklaşık 37°C'ye kadar ısıtılır. Bu ısıtma sayesinde alveolar bölgede gaz değişimi daha kolay gerçekleşir. Bu mekanizma dakikada 7 litre hava solunsa bile gerçekleşir (5).

Burun ve paranasal sinüslerde yer alan mukozanın sekresyon üretimi günde yaklaşık 2 litre kadardır (11). Sekresyondaki suyun büyük kısmı solunan havanın nemlendirilmesiyle buharlaşır. Kapiller sistem ve konkaların laküner sistemi ile hava %75'e kadar nemlendirilir ve farenkse iletilir. Bu nem artışı da alveolar bölgedeki gaz değişiminin daha kolay olmasını sağlar (9). Sekresyon içeriğindeki mukus ise partikülleri tutarak burun ön tarafından arka tarafına doğru ilerler.

Nazal direnç ve hava akımının düzenlenmesi: Burundan geçen havanın direncini nazal vestibül, nazal valv ve burun içerisinde yer alan konkalar oluşturur.

Vestibülün dış duvarına tutunan yüz kasları inspirasyonda kasılır ve solunan havayla oluşan negatif basınç sonucu çökmeye meyilli olan vestibül dış duvarını açar ve çökmeyi önler. Burun solunumunda pasajın en dar yerini oluşturan nazal valv bölgesi en çok direnci oluşturan bölümdür. En az direnç ise burun boşluğundadır (5).

Alt konka mukozasında venöz sinüzoid yapılar çok sayıda bulunur ve kanla dolması sonucu konjesyon gerçekleşerek erektil yapıyı oluşturur. Sempatik uyarı sonucu açığa çıkan norepinefrin, pankreatik polipeptid ve nöropeptid- Y₂ nörotransmitterleri ile oluşan vazokonstriksiyon, konkayı küçültür. Parasempatik uyarı sonucu açığa çıkan asetilkolin, vazoaktif intestinal polipeptid ve peptid histamin izolösin nörotransmitterleri ise burnun sulu sekresyonlarında artış sağlar. Parasempatik vazodilatasyonun burun kanlanması üzerindeki kontrolü azdır. Ayrıca hem santral hem de periferik sinir sisteminde bulunan substance P, sekresyon artışı ve vazodilatasyona neden olur (5).

Hava akımının düzenlenmesinde rolü olan ikinci etken nazal siklustur. Fizyolojik olarak her bir burun pasajında yarım saatte bir obstrüksiyon olması ile karakterizedir (5). Bu etki, özellikle alt konka mukozasında yer alan damarların dilatasyonu ve konstrüksiyonu ile oluşur. Nazal siklusun amacı, solunuma bağlı oluşabilecek mukoza yüzeyindeki kurumayı engellemek ve silya yapısını korumaktır (9).

Vücut ve baş pozisyonundaki değişiklikler, venöz basınç üzerinde değişimler yaparak burnun hava akımını etkileyebilir. Egzersiz de hava akımını değiştiren bir başka neden olup, adrenalın salınımını arttırması ile burunda dekonjesyon oluşturmaktadır. Yoğun egzersiz ise mukosiliyer aktiviteyi azaltmaktadır. Gebelik, puberte ve menstruasyonda salınan seks hormonları da burunda tıkanıklık oluşturabilecek diğer nedenlerdir (12).

Paranasal sinüs mukozasından üretilen nitrik oksit de burun kan akımının düzenlenmesinde ve mukus sekresyonunda etkilidir. Nitrik oksit miktarı burundaki hava akımına bağlıdır, nazal siklus veya vücut pozisyonuyla değişmez. Burunda oluşan dekonjesyon ile hava akımının artması sonucu salınan nitrik oksit, akciğerde vazodilatasyon yapar. Burunda konjesyon durumunda ise nitrik oksit miktarı burun

mukozasında artar ve bu artış siliyer vuruş frekansını arttırır. Örneğin akut sinüzit gibi konjesyon oluşan durumlarda burun mukozasında nitrik oksit artışı olur ve siliyer aktivite artarak hava yolu korunmaya devam eder (5,11).

2.2.1.2. Koruma Fonksiyonu

Filtrasyon: Burundan solunum ile alınan havada çapı 15 mikrometreden fazla olan parçacıkların %95'i filtrelendir. Havada bulunan çapı 3 mikrometreden büyük partiküller burun vestibülündeki kıllara takılır. Burun içerisindeki mukus tabakası ise çapı 0,5-3 mikrometre arasındaki partikülleri tutar. Nazal kavitede oluşan türbülant akım da mukozaya temas edecek hava yüzeyini arttırarak partiküllerin mukusa yapışma ihtimalini arttırır (13,14).

Mukosiliyer aktivite: Mukus salgısı ve siliyer hareketlerle üst ve alt hava yollarının temizlenmesi mukosiliyer aktivite olarak adlandırılır (15). Mukus salgısı su ve iyolar içeren glikoprotein yapıdadır. İçeriğindeki immünglobulin E ve immünglobulin A ile laktoferrin ve lizozim enzimleri, hafif asidik yapısı (pH 5.5-6.5) sayesinde enfeksiyon önlenmesinde de önemli rol oynar. Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Visköz ve kalın jel tabaka olan dış tabakası ile seröz ve daha ince olan sol tabakası mevcuttur. Siliyer vurular ile mukus salgısı, nazofarenkse doğru itilir (11).

Enfeksiyöz durumlar, sigara dumanı, pH düşmesi, interlökin-13 artışı, yoğun fiziksel aktivite, soğuk ve kuru hava gibi nedenler siliyer aktiviteyi azaltır ve mukosiliyer klirensi bozar (16). Kartagener sendromu ve primer siliyer diskinezi gibi konjenital nedenler de mukosiliyer aktiviteyi bozan hastalıklardır (7).

Hücrel savunma mekanizması: Solunum epiteli, sıkı bileşkeler oluşturarak burun savunmasının birinci basamağını oluşturur ve bir patojenle ilk kez karşılaşıldığında hücrel immün sistem devreye girer. Salgılanan mukus içeriğinde antimikrobiyal etkili lizozim ve laktoferrin gibi enzimler bulunur. Ayrıca nitrik oksit, epitel yüzeyine salınır ve bakterisidal etkili olduğu düşünülmektedir. Savunmanın sonraki aşamasında ise subepitelyal dokuda yer alan nötrofil ve makrofajlar görev alır (5).

2.2.1.3. Koku Alma Fonksiyonu

Kokuların alınmasını sağlayan olfaktör nöroepitel, burun çatısında kribriform plakta, septumun üst kısmında ve üst konkanın da üzerinde yer alan regio olfactoriada bulunur. Olfaktör hücreler, destek hücreleri, bazal hücreler ve mikrovilili hücrelerden oluşan yalancı çok katlı kolumnar epitel, olfaktör nöroepiteli oluşturur. Sarımtırak renkte olmasının nedeni Bowman bezleri ve destek hücrelerindeki lipofuksin içeren granüllerdir (17).

Koku oluşturan partiküller, mukustan geçerek reseptör hücrelerine ulaşır ve bir dereceye kadar suda çözünür olmaları gerekir. Olfaktör epitele bağlanan koku molekülleri reseptör proteinine bağlanarak hücre içerisindeki adenilat siklaz enzimini aktive eder ve ikincil haberci olan siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretilir. Hücre içerisinde artan cAMP iyon kanallarını açar ve hücrede depolarizasyon oluşarak aksiyon potansiyeli üretilir. Kokuya uzun süre maruz kalınması durumunda reseptörler kolayca yorulur, uyaran sona erdiğinde hızla düzelir (18).

2.2.1.4. Konuşmadaki Rezonans Fonksiyonu

Konuşma sırasında rezonatör görevi gören burun ve paranasal sinüsler, bu görevi yerine getiremediği durumlarda hiponazal veya hipernazal konuşma görülür. Hipernazal konuşma, velofarengeal yetmezlikte de görüldüğü gibi normalden çok havanın burun boşluğuna girmesiyle oluşmaktadır, rinolali aperta olarak adlandırılır. Hiponazal konuşmada ise üst solunum yolu enfeksiyonu, adenoid hipertrofi veya burun tıkanıklığı oluşturan anatomik nedenler gibi havanın burun boşluğuna iletilmesini engelleyen durumlarda görülür, rinolali clausa olarak adlandırılır (5).

2.2.2. Larenks Fizyolojisi

Larenksin en temel fonksiyonu hava yolunun korunmasıdır. İnsanlarda larenks aynı zamanda ses ve konuşma fonksiyonuna sahiptir. Dış uyaranlara ve yabancı cisimlere karşı hava yolunun korunması amacıyla önemli refleksler mevcuttur. Bu refleks mekanizmaları, larenksin mukozal, miyotaktik ve artiküler reseptörleri tarafından hem superior hem de rekürren laringeal sinir tarafından iletilir (19).

Larengeal reflekslerin en güçlüsü, mekanik stimülasyona bir cevap olan laringoskopik spazmdır. Larenks ayrıca öksürük, apne, bradikardi ve hipotansiyon üreten refleksler geliştirmiştir.

2.2.2.1. Sfinkter Fonksiyonu

Larenksin primer amacı, respiratuar traktın üzerinde yer alıp birçok faktörden izole eden bir sfinkter olmasıdır. Dört ana fonksiyonu vardır. Bunlardan ilki alt solunum pasajını yabancı maddeden korumaktır ve ariepiglottik sfinkter bu fonksiyonu üstlenmiştir. İkincisi, intratorasik basıncı düzenlemede yardımcı olmaktadır. Bu, daha çok yabancı vokal kordların katkısı ile sağlanır. Üçüncü olarak intraabdominal basıncı düzenlemede yardımcı olur. Diafram üzerindeki değişikliklere sekonder abdominal basınç ayarlanmasına katkı sağlar. Son olarak pektoral kas grubunun hareketinde rol almaktadır. Torasik hareketleri minimize ederek pektoral kasların daha efektif çalışmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (19).

2.2.2.2. Fonasyon Fonksiyonu

Larengeal fonksiyonların en karmaşık olanı ses üretimidir. Fonasyonu artikülasyon ve rezonans ile birleştirme sayesinde insanlarda konuşma oluşur. Ses üretimi için birçok mekanik özelliğin birlikteliği gerekir. Yeterli subglottik basınç, vokal kıvrımların uygun uzunluğunu ve gerginliğini sağlamak için larengeal kas sisteminin yeterli kontrolü ve vokal kıvrım dokularının uygun esnekliği ve titreşim kapasitesi sayesinde ses, vokal katlantıların titreşiminden üretilir.

Fonasyon, sadece beyin sapı reflekslerini ve larengeal kas hareketlerini değil, aynı zamanda yüksek düzeyde kortikal kontrolü de içeren karmaşık ve özel bir süreçtir. Akciğer kapasitesi, göğüs duvarı kompliyansı, farengeal, nasal ve oral anatomiye katılma gibi ek görevlerde de rol oynar.

2.2.2.3. Solunum Fonksiyonu

Larenks, üst solunum yolunun bir parçası olup solunum kontrolünde ve akciğerdeki hava regülasyonunda önemli rol oynamaktadır.

2.2.2.4. Öksürük

Sekresyonların ve yabancı maddelerin dışarı atılmasını sağlayarak akciğerlerin açıklığını temin eden bir mekanizmadır. İstemli olarak oluşturulabilir fakat daha çok larenks veya alt solunum yollarındaki reseptörlerin uyarılması ile refleks olarak ortaya çıkar. Derin bir inspirasyon, glottisin kapanması ve ekspirasyon kaslarının güçlü aktivasyonu ile meydana gelir (19).

2.3. HİSTOLOJİ

2.3.1. Burun Histolojisi

2.3.1.1. Havayolu Epiteli

Vestibül yassı epitelyum hücreleri ile örtülüdür ve burun pasajına geçerken kuboidal yapıda hücreler ile birleşerek devamında yerini silialı yalancı çok katlı (psödostrafiye) epitele bırakır. Silialı hücreler solunum yolunda nazal vestibül, posterior orofarenks, larenks ve terminal bronşlar dışında her yerde bulunur. Paranasal sinüsler, östaki tüpü ve orta kulakta da silialı hücreler bulunmaktadır (9).

Mukozanın temel yapısını uzun kolumnar silialı epitel oluşturur ve hücre çekirdekleri değişik seviyelerde bulunduğu için psödostrafiye olarak tanımlanır. Hücrelerin luminar yüzeylerinde yüzey alanını arttırma amacıyla siliadan daha küçük yapıdaki mikrovilliler bulunur. Mukozanın yapısında silialı hücelere ek olarak bazal, intermediate ve goblet hücreleri bulunur. Hücreler arasında transportu gerçekleştirmek için çok sayıda dijitalasyonlar bulunur. Düzensiz yerleşen hücrelerin arasındaki boşluk, ödem oluşumuna neden olan sıvı birikimi ve immun cevap sırasında inflamatuvar hücre yerleşimini sağlar. Epitel, belirgin basement bir membran üzerine oturmuştur ve altında lamina propria adı verilen gevşek bağ doku katmanı mevcuttur. Lamina propria içinde kapiller damarlar, venöz pleksuslar ve seröz ve muköz bezler bulunur (9,20).

2.3.1.2. Silia Yapısı

Silium, 6 µm uzunluğunda ve 0,3 µm kalınlığında, iç yapısı longitudinal olarak yerleşmiş mikrotübüllerden oluşan bir yapıdır. Mikrotübüller, santralde iki tek,

periferde ise dokuz çift olmak üzere 9 + 2 paterni gösterir. Her çift mikrotübülü dynein kolları adı verilen subfibriller bir arada tutar ve silia hareketinin enerji gereksinimi için adenosin trifosfat içerir. Silialar ileri-geri hareket eder. İleri hareket mukus tabakasına doğru oluşur ve daha aktiftir; geri hareket ise daha pasiftir. Dakikada yaklaşık 1000 vuruşluk frekansta, tüm hücrelerde aynı şekilde, aynı yönde ve ardışık şekilde oluşur. Bu hareketi $\beta 2$ adrenerjik uyarı uyarırken, $\alpha 2$ adrenerjik ise inhibe eder. Mukozanın kuruması da bu hareketi engeller (9,20).

2.3.1.3. Olfaktör Bölge

Olfaktör nöroepitel içerisinde yer alan özelleşmiş silialı yapıda epitel ve olfaktör sinir aksonları temas halinde bulunur. Bu bölgedeki mukozada basement membran yer almaz. Olfaktör sinir hücrelerinin aksonları tüsü uzantılar içerir ve bu uzantılar mukozaya kadar erişir. Sinir lifleri kribriiform laminada yer alan foramenlerden geçer ve olfaktör bulbusu oluşturmak üzere ön kafa tabanına ulaşır (17).

2.3.2. Larenks Histolojisi

Larengeal mukoza skuamöz ve silier respiratuar epitel olmak üzere iki farklı epitelle sıralıdır. Erişkinlerde bu epitellerin birbirleri arasındaki geçiş bölgelerini saptamak oldukça güçtür. Bu epitellerin dağılımı cinsiyet ve yaş gibi etkenlere ile değişiklik gösterir. Supraglottik ve subglottik alandaki epiteller farklılık göstermektedir. Erişkin larenksinde siliyalı pseudostratifiye epitel hakimiyeti mevcuttur. Epiglotun larengeal yüzünün alt yarısından başlayıp yalancı kordlar, ventriküller ve saküller boyunca devam eder ve kalınlığı değişkenlik gösterir. Subglottik alan ise respiratuar epitel ile kaplıdır. Epiglotun lingual yüzü ve larengeal yüzünün bir kısmı ile gerçek vokal kordlar non-keratinize stratifiye skuamöz hücreli epitel ile döşelidir (10).

Normal larengeal skuamöz epitelde yüzeyde keratinizasyon izlenmemektedir. Larenksin çok katlı yassı epitelinde oval şekilli çekirdekli yüzeye dik yerleşim gösteren bir bazal tabaka mevcuttur. Larengela skuamöz epitel ve subepitelial stroma langerhans hücreleri olarak bilinen antijen sunan hücreler barındırmaktadır.

Vokal kordlar çok katmanlı yapıya sahiptir ve yüzeyelden derine doğru şu şekilde sıralanır (10):

1. Non-keratinize stratifiye skuamöz epitel
2. Lamina proprianın yüzeyel tabakası (Reinke boşluğuna tekabül eder.)
3. Lamina proprianın orta tabakası (Elastik lif ağırlıklı)
4. Lamina proprianın derin tabakası (Kollagen lif ağırlıklı)
5. Musculus vokalis

2.4. ALERJİK RİNİT

2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre rinit; burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı ve bazen burun kaşıntısı semptomlarının izlendiği burun mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanmıştır. Alerjik rinit ise rinit semptomlarına ek olarak alerjenlere karşı IgE aracılı immün yanıt oluştuğu klinik durum olarak tanımlanmıştır.

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde sık görülen alerjik rinit, dünya genelinde 500 milyondan fazla bireyi etkilemektedir. Semptomlar tipik olarak 40 yaş öncesinde başlar ve başlangıç yaşı ortalama 12-15 yaş arasındadır. En sık adölesan dönemde, ikinci sıklıkta ise ilk on yaşta görülmektedir (21). Tüm dünya genelinde alerjik rinit prevalansı erişkinlerde %10-30 iken, çocuklarda bu oran %40'lara kadar çıkabilmektedir (1). Erişkin yaşta erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülmektedir. 11-18 yaş arasında kız çocuklarda, 11 yaş altında erkek çocuklarda daha sık izlenmektedir. Alerjik rinit sıklığı ülke, bölge, şehir ve kırsal kesime göre de değişim göstermektedir (22). Farklı ülkelerde yapılan alerjik rinit sıklığının incelendiği araştırmalarda ABD'de %9,9-16, Çin'de %8,7-24,1, Rusya'da %13,9, Singapur'da %5,5 ve Avrupa ülkelerinde yaklaşık %25 olduğu tespit edilmiştir (23-28).

Türkiye'de alerjik rinit epidemiyolojisi hakkında yapılan ilk çalışma, Ankara'da 1966-1967 yıllarında yapılmış olup 6-13 yaş arasındaki çocukların

%41,6'sında perennial alerjik rinit saptanmıştır (29). 2006 yılında İstanbul'da 6-12 yaş arasındaki 2500 çocuğun katıldığı çalışmada doktor tanımlı alerjik rinit sıklığı %7,9 olarak saptanmıştır (30). Türk Toraks Derneği'nin 14 merkezli yaptığı çalışmada ise çocuk yaş grubunda alerjik rinit sıklığının %17,2 olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerde alerjik rinit sıklığının erkek hastalarda %14, kadın hastalarda %18,7, genel popülasyonda ise %17,5 olarak bildirilmiştir (31).

Alerjik rinit tanısı olan hastalara astım, otitis media, nazal polipozis, konjunktivit, uyku bozuklukları, sinüzit gibi hastalıklar da eşlik edebilir. Alerjik rinitli hastaların %38-60'ında beraberinde astım da bulunmaktadır. Astımlı hastaların ise yaklaşık %80-90'ında alerjik rinit bulunduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (32). Alerjik rinit hastalarının büyük kısmında hava yolu aşırı duyarlılığı varlığı, artmış astım atak riskine yol açtığı ve dolayısıyla zayıf astım kontrolüne neden olduğu bildirilmiştir (33).

Alerjik rinit insidansını arttıran risk faktörleri; ailede atopi veya alerjik rinit hikayesi olması, yüksek sosyoekonomik düzey, yaşamın ilk yıllarında sigara maruziyetinin olması, yoğun polen döneminde doğmuş olmak, çocuk sayısının fazla olması, anne sütü ile beslenmeme, evde evcil hayvan bulunması ve hava kirliliği olarak sayılabilir. Bu faktörlere ek olarak hijyen hipotezi olarak adlandırılan aşırı hijyenik hayat tarzının da alerjik hastalık riskini arttırdığı söylenebilir (34-36).

2.4.2. Sınıflandırma

Klasik olarak alerjik rinit, mevsimsel ve pereniyal olarak sınıflandırılır. Pereniyal tipte yılın tümünde semptomlar oluşmaktadır, genellikle iç ortamda bulunan alerjenler tarafından tetiklenir ve astımla birlikteliği daha sık görünür. Yılın belli dönemlerinde ortaya çıkan ve daha çok dış ortam alerjenlerinden kaynaklanan alerjik rinitler mevsimsel tiptir (21). Bazı bölgelerde polen ve mantar sporları ile daha uzun süre temas halinde kalınabilir veya ev tozu akarlarına duyarlı hastaların semptomları yaz döneminde azalabilir. İklimsel ve yöresel değişiklikler polen mevsimlerinin değişmesini tetikleyebilmektedir ve hastalar değişik zamanlarda ortaya çıkan birçok alerjene duyarlı olabilir. Nazal mukozanın *priming* etkisiyle mevsimsel oluşan polen alerjisi, zamanla yıl boyu devam edebilir (37,38). Bu nedenlerden dolayı hastalarda

pereniyal ve mevsimsel sınıflamasının klinik ayırım yapmada yetersiz olduğu düşünölmüş ve yeni sınıflamalar yapılmasına gereksinim doğmuştur.

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) tarafından hazırlanan 2008 kılavuzundaki güncel sınıflandırmada alerjik rinit intermittan ve persistan olarak ikiye ayrılmıştır (21). Intermittan alerjik rinitte hastaların semptomları haftada dört günden az veya yıl içerisinde dört haftadan kısa sürmektedir. Persistan alerjik rinitte ise hastaların semptomları haftada dört gününden fazla veya yılda dört haftadan uzun sürmektedir (Tablo 1).

Persistan ve intermittan alerjik rinit de kendi içerisinde semptomların şiddetine ve günlük yaşama etkilerine göre hafif ve orta-ağır olarak ikiye ayrılmaktadır. Uyku bozukluğu yoksa, günlük aktivitelerde bozulma yoksa, iş ve okul hayatında bozulma yoksa, rahatsız edici semptom yoksa hafif olarak değerlendirilir. Uykuda bozulma, günlük aktivitelerde bozulma, okul veya iş hayatında etkilenme ve rahatsız edici semptomların bulunması halinde ise orta-ağır olarak değerlendirilir.

İntermittan	Persistan
Semptomların süresi; • Haftada 4 günden az veya • Yılda ardışık 4 haftadan az	Semptomların süresi; • Haftada 4 günden fazla veya • Yılda ardışık 4 haftadan uzun
Hafif	Orta/Ağır
○ Normal uyku ○ Normal günlük aktivite ve spor ○ Normal iş/okul hayatı ○ Semptomlar sıkıntı verecek düzeyde değil	○ Uyku bozukluğu ○ Günlük aktiviteler ve sporun kesintiye uğraması ○ Etkilenmiş iş/okul hayatı ○ Semptomlar sıkıntı verici düzeyde

Tablo 1: Alerjik rinitin güncel sınıflandırması (21).

2.4.3. Etiyoloji

Atopik hastalıklar içerisinde en sık görölen alerjik rinitte birçok etiyolojik ajan bildirilmiştir. Atmosferde bulunan aeroalerjenlerin etki gösterebilmesi için spesifik antijen taşımaları ve mukozayı geçebilmeleri gerekmektedir. Boyutu 5 µ'dan küçük olan alerjenler distal uç bronşiyollere kadar ulaşabilmektedir (39).

Aeroalerjenlerin inhalasyonu ile duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlar oluşabilmektedir. Bunlar; çimen, ot ve ağaç polenleri, mantar sporları, hayvan tüyleri ve ev tozu akarları gibi nispeten büyük boyuttaki parçacıklardır. Birçok molekül içeren bu parçacıkların sadece bir bölümü antijeniktir ve spesifik IgE oluşumunu uyarmaktadır. Bu partiküllerin alerjiye neden olabilmesi için antijenik olmasının yanı sıra solunum mukozasına temas edebilmesi için yeterli yoğunlukta olması ve partikül boyutunun yeterince küçük olması gerekmektedir (39).

Mevsimsel alerjik rinite neden olan alerjenlerden en yaygını polenler (çimen, ağaç, vb.) iken, pereniyal alerjik rinit için tetikleyiciler ev tozları, ev hayvanları, hamam böceği ve küf sporlarıdır. İnhalan alerjenler; alerjenler içerisinde alerjik rinite en sık neden olan gruptur, ev içi ve ev dışı alerjenler olarak ikiye ayrılır. Ev içi alerjenler; ev tozu akarları, evcil hayvanlar, böcekler veya bitkilerdir. Ev dışı alerjenler ise polenler ve küflerdir (Tablo 2).

Alerjenler	Semptom Oluşturma Zamanları
Dış ortam alerjenleri	Erken ilkbahar
Ağaç polenleri	İlkbahar, erken yaz
Çayır otu polenleri	Yaz, erken sonbahar
Yabani ot polenleri	Yaz
Mantarlar (Alternaria, Cladosporium)	Yaz
İç ortam alerjenleri	Yıl boyu
Ev tozu akarları	Yıl boyu
Hamamböceği	Yıl boyu
Mantarlar (Aspergillus, Penicillium)	Yıl boyu
Fare	Karşılaşıldığında
Evcil hayvanlar	Karşılaşıldığında
Mesleksel alerjenler	Karşılaşıldığında

Tablo 2: Alerjik rinite neden olan alerjenler ve semptom oluşturma zamanları (40).

ARIA sınıflamasını kullanarak yapılan çalışmalarda persistan alerjik rinit hastalarının %50’den fazlasının polene karşı duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (28). Ev tozu akarlarına karşı duyarlılığı olan hastaların büyük kısmında ise intermittan alerjik rinit görülmektedir. Çoklu ev içi alerjenlere duyarlılık, atopik hastalıklar ile sinerjistik etki gösterebilmektedir. Küf mantar sporları hem ev içi hem de ev dışı alerjen olarak görülebilir. Sıcak ve nemli ortamlarda üreyen sporlar, 3-10 µ arasında boyutlara

sahiptir ve solunum sisteminde etkili olarak atopik kişilerde alerjik rinit ve astımı tetikleyerek mevsimsel veya yıl boyunca semptom verebilirler (41). Dış ortamda en sık görülen küf sporları Cladosporium ve Alternaria, ev içinde ise Aspergillus ve Penicillium'dur.

Bebeklerdeki inek sütü alerjisi, en sık görülen besin alerjisidir ve bu bebeklerin bazılarında alerjik rinit semptomları izlenebilmektedir. Polen alerjisi olan bazı hastalarda polen içeren besinlerin yenmesiyle de alerjik bulgular oluşabilmektedir. Huş ağacı polenine alerjisi olan hastalarda kabuklu yemiş, elma ve bazı sebzeler gibi besinlere karşı da alerjik bulguların görülmesi buna örnek olarak gösterilebilir (42).

2.4.4. Patofizyoloji

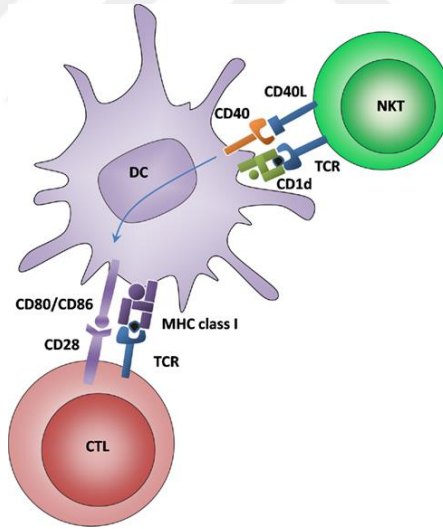
Alerjik reaksiyon; atopik bireylerde karşılaşılan alerjenin antijen sunan hücre tarafından işlenip T helper (Th) lenfositine sunulması, Th2 lenfositlerin aktivasyonu ile B lenfositten IgE salınması ve bunların Fc reseptörü bulunan bazofil, mast hücresi ve eozinofile bağlanarak kişinin sensitize olması ile başlar. Aynı alerjene tekrar maruz kalınması sonucu alerjenin IgE'ye bağlanmasıyla salınan mediyatörlerin oluşturduğu reaksiyonlar görülür (43).

Öncelikle alerjik rinit hastalarında vücut alerjene karşı sensitize olur. Solunum mukozasına ulaşan antijenler, antijen sunan hücreler tarafından alınır. Antijen sunan hücrelerin en önemlisi dendritik hücrelerdir ve burun mukozasında üç tipte bulunur (44). Bunlar; CD11c+ m dendritik hücreler, CD123+ p dendritik hücreler ve CD1a+, CD207+ Langerhans hücreleridir. Dendritik hücrelerde antijen proteolitik işlemler ile 7-14 aminoasitlik peptitler haline gelir. Sonrasında bu peptitler, MHC II (Major Histocompatibility Complex II) moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine ulaştırılırlar. Antijen sunan hücreler, farklılaşmamış T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleştirir. Atopik kişilerde Th0 hücresinin yüzeyinde yer alan TCR (T cell receptor) ve CD3'ten oluşan kompleks, antijen sunan hücre üzerindeki MHC II ile bağlanarak antijenik peptidi tanır ve Th2 hücresine dönüşür (43).

CD4 (T helper) aktive olur ve MHC II ile CD28-B7 arasında oluşan etkileşme sonucunda Th2 hücresi meydana gelir. CD4 hücresi; IL-2 ve IL-18 varlığında Th1, IL-

4 varlığında ise Th2 hücreğine dönüşür. Th2 hücrelerinden karakteristik olarak IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 ve GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) salgılanır. IL-4, hem Th2 oluşumunu uyarak hem de Th2'den salgılanarak proatopik ortamı oluşturur ve pozitif feedback etkisi yapar. Salınan bu sitokinler atopi için ortam sağlar, diğer immun yanıtların suprese eder ve B lenfositlerden IgE sentezini stimüle eder (43).

IgE sentezi sırasında, MHC II ve CD3-TCR bağlanması sonra T lenfosit yüzeyinden CD40 ligandı açığa çıkar. Bu ligand, B lenfosit yüzeyinde bulunan CD40 ile birleşir ve bu birleşme, CD28 (T hücre) ve B7 (B hücre) arasındaki mevcut bağlantıyı daha da güçlendirerek Th2 hücrelerinden IL-4 salınımını da artırır (43). B lenfositlerden IgE salınmasının başlayabilmesi için gerekli olan IL-4 ve CD40-CD40 ligand bağlantısı, bu şekilde gerçekleşmiş olur (Şekil 1). Uyarı sonrasında B lenfositlerden epsilon ağır zincir sentezi başlar, erken ve geç faz reaksiyonları başlar (43).



Şekil 1: CD40-CD40L bağlantısının oluşumu.

Erken faz reaksiyonu alerjene maruziyetten dakikalar sonra başlar ve esas hücre mast hücresidir. Mast hücresinde degranülasyon oluşarak histamin, lökotrienler (cysteinil lökotrien, LTC4, LTD4, LTE4), prostoglandinler (PGD2, PGI2, PGE2, PGF2α), kininler ve sitokinler salınır (Tablo 3). Bu fazda en belirgin semptomlar burunda tıkanıklık, kaşıntı, akıntı ve hapsirmedir.

Vazodilatasyon	Histamin, PGD2, LTC4, Kininler, Kimaz
Ödem	Histamin, PGD2, LTC4, Kininler, Kimaz
Mukus sekresyonu	Histamin, PGD2, LTC4, Kininler, Kimaz
Sinir stimülasyonu	Histamin, PGD2, LTC4, Kininler, Kimaz
Bronkokonstrüksiyon	Histamin, PGD2, LTC4, Kininler, Kimaz
Lökosit aktivasyonu	IL-5, IL-6, TNF- α , Triptaz, PAF
Lökosit migrasyonu	IL-5, IL-6, TNF- α , Triptaz, LTC4, PAF
Lökosit adezyonu	IL-4, IL-5, LTC4, TNF- α
IgE sentezi	IL-4, IL-13

Tablo 3: Mast hücrelerinden salınan mediatörler (43).

Geç faz reaksiyon, erken faz reaksiyonundan 4-8 saat sonra başlar ve klinik olarak nazal mukoza kalınlığının ve hava akım rezistansının arttığı dönemdir. Geç fazda eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mononükleer hücreler rol alır. İnflamatuar hücrelerin damar içinden interstisyel alana çıkışını indüklemesi için interlökin, lökotrien ve PAF (Platelet activating factor) gibi mediatörler salgılanır. İnterstisyel alana çıkan inflamatuvar hücreler; mukus hipersekresyonu, ödem, nazal konjesyon ve hava yolu hiperreaktivitesi gibi inflamatuvar reaksiyonlara neden olur. Geç fazda en önemli rol oynayan hücre olan eozinofiller, sitokinlerin ve mediatörlerin dışında majör bazik protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin gibi polipeptitleri de salgırlar. Bu peptitler epitelyal hasarın yanı sıra hücre ölümüne de neden olurlar. Geç faz reaksiyonunda aktif rol alan diğer hücreler lenfositlerdir. CD4⁺ T helper lenfositler, CD4⁺ CD45⁺ bellek T lenfositler hatta CD8⁺ sitotoksik T lenfosit hücrelerinde artış görülür (45).

2.4.5. Alerjik Rinitte Tanı

2.4.5.1. Hikâye

Alerji tanısının en önemli parametresi hastanın hikayesidir. Alerjik rinitin ana semptomları; ataklar halinde görülen hışırmalar, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve burun kaşıntısıdır. Bunlara gözlerde kaşıntı, kızarıklık ve sulanma ile damakta ve genizde kaşıntı hissi de eşlik edebilir. Tek başına hikaye ile tanı koyulabileceği gibi hastanın semptomlarının süresi ve yılın hangi döneminde oluştuğu, semptomları tetikleyen faktörler, semptomların evde mi yoksa dışarıda mı daha çok oluştuğu, atopi

öyküsü, hayvanlar ile temasının olup olmadığı, sigara kullanımı, yaşam koşulları ve ek hastalıkları sorgulandıktan sonrasında gerek görülürse ek testler de yapılmalıdır.

Hastaya mutlaka rinit şikayetlerini başlatan durumlar sorulmalıdır. Daha çok bahar aylarında semptomu olan hastalarda dış ortam alerjenlerine karşı, yıl boyu şikayetleri olan hastalarda ise iç ortam alerjenlerine karşı aşırı duyarlılık bulunduğu düşünülmelidir. Daha çok sabahları şikayetleri olan hastalarda aklımıza öncelikle ev tozu akarları gelebilir. Evcil hayvan temasından sonra semptom oluşan hastalarda hayvan alerjisine bağlı alerjik rinit düşünülmelidir. Sıcak-soğuk ortam değişiklikleri ile, keskin kokular ile veya sigara dumanıyla maruziyet sonrası oluşan semptomlarda vazomotor rinit düşünülmelidir. İş yerinde semptomları artan hastalarda mesleksi alerjenler ön planda düşünülebilir. Hastanın tedavisinin planlanmasında en çok rahatsız olduğu semptom ve semptomun şiddeti önem arz etmektedir. Alerjik rinit hastalarının %80'inde semptomlar 20 yaşından önce başlar (46). Semptomların başlama yaşı 20 yaşından sonra ise akla non-alerjik rinit sebepleri gelmelidir.

2.4.5.2. Fizik muayene

Alerji hastalarında bulunan burun kaşıntısı ve tıkanıklık nedeniyle sık sık burun kaşıma hareketi ve el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırıp nazal valv açısını genişleterek nefes almasını rahatlatmaya yönelik harekette bulunur (alerjik selam). Burun supratip bölgesinde bu hastalarda çizgilenme oluşur ve bu çizginin oluşması için hastanın en az iki yıldır bu hareketi yapıyor olması gerekmektedir. Ek olarak hastanın burnundaki seröz akıntısına ve kaşıma hareketine bağlı burun ucunda maserasyon görülebilir (47).

Alerjik rinit, gözlerde de belirti ve bulgu verebilir. Gözlerde yanma, kaşınma ve sulanma, alerjik konjonktivitinin neden olduğu semptomlardır. Alt göz kapaklarında venöz staza bağlı horizontal çizgilenme (Dennie-Morgan çizgileri) ve alt göz kapağının altındaki deri renginin koyulaşması (alerjik shiner) alerjik rinit hastalarında izlenen göz bulgularıdır. Alt göz kapaklarında görülen koyulaşmayı oluşturan, oluşan kronik venöz staza bağlı epidermiste hemosiderin birikimidir (47).

Hastalarda burun ve göz semptomlarına ek olarak ağız içerisinde de bazı bulgular saptanabilir. Damakta kaşıntı, genizde kaşıntı, dental arkta ve damakta gelişim hataları, ağızdan soluma ve ağız açıklığı (adenoid yüz), ağız açıklığına bağlı tükürük asiditesinde artma ve bunun sonucunda dişlerde çürüme görülebilir (48). Atopik hastalarda bunlara ek olarak coğrafi dil de görülebilir.

Alerjik rinit hastalarında ayrıca ciltte, yüzde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde atopik dermatiti düşündüren lezyonlar da izlenebilir.

Alerjik rinit hastalarında tanı için en önemli basamak hikâye ve fizik muayenedir. Bu ikisi ile alerjik rinit ön tanısı konulan hastalarda tanıyı kesinleştirmek, uygun önlemleri alabilmek veya immunoterapi yapılacak ise uygun alerjeni saptamak açısından birtakım testlerden faydalanılır. Hikâyede alerjik rinit lehine bir özellik yok ise yapılan prick veya invitro testlerinin tek başına pozitif olmasının bir önemi yoktur.

2.4.5.3. Laboratuvar tanısı

a. İn vitro testler:

i. Nazal Smear: Alerjik ve non-alerjik rinitler arasında ayırıcı tanı yapmak amacıyla önerilen bir yöntemdir. Burundan alınan akıntı, lam üzerine yayılır ve giemsa boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirilir. Eozinofil sayısı %15'ten fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir yani eozinofili görülmemiş olması alerjik rinit tanısını dışlamaz. Klinik olarak alerjik rinit tanısı düşünülen hastalarda nazal smear yapmaya gerek yoktur.

ii. Total IgE Ölçülmesi: Serumda total IgE düzeyini yükselten durumlar alerjik hastalıkların yanı sıra helmantik enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, maligniteler ve immün yetmezlik durumlarıdır. Birçok hastalıkta yükselmesi nedeniyle duyarlılığı düşük bir testtir. Alerjik rinit tanısında diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde tanıyı destekleyici olarak kullanılabilir (49).

iii. Alerjen Spesifik IgE: Serumda alerjen spesifik IgE tespiti için birkaç yöntem kullanılır. RAST (Radioallergosorbant test), ELISA (Enzyme-

linked immunosorbent assay), Chemiluminometrik analiz (CL) gibi immünoradiometrik metodlar içerisinde günümüzde en sık ELISA kullanılmaktadır. Hızlı sonuç alınabilmesi, düşük maliyeti ve biyogüvenliğinin daha fazla olması ölçümlerde ELISA kullanmanın başlıca avantajlarıdır. Deri prick testlerinden daha sensitif değildir (50). Nicel ölçüm yapılabildiği için immünoterapi alacak olan hastalarda başlangıç dozunun belirlenmesi açısından kullanılabilir. Antihistaminik ve steroid gibi ilaçlardan etkilenmez, anafilaksi riski yoktur. Çoklu deri prick testinin uygulanmasının zor olacağı hastalarda (küçük çocuklar, dermografizm veya şiddetli egzeması olan hastalar) tercih edilebilir fakat sonuçları deri prick testine göre daha geç elde edilir ve daha pahalı testlerdir.

iv. Periferik Kan Aktivasyon Belirteçleri: Bu grup içerisinde bazofil granülasyon testi, histamin ve sisteinil lökotrien salınımı ölçümleri yer alır ancak günlük pratikte sık kullanılmamaktadır.

b. İn vivo testler: Bu testlerde spesifik bir alerjen ile derideki mast hücrelerinin lokal alerjik cevabının oluşmasını indüklemek amaçlanmaktadır. Alerjen cilt altı dokuya farklı yollarla verilerek sonucunda oluşan eritem ve kabarıklığın gözlemlenmesi ile sonuçları ölçülür.

i. Deri Testleri: Alerjik rinitte hastaların duyarlı olduğu alerjeni saptayarak önlem alınması ve immünoterapi açısından yönlendirilmesine yardımcı olan pratikte en sık yapılan testlerdir. IgE aracılı immün reaksiyonlarda erken tip aşırı duyarlılığı gösterir. Test öncesinde kullanılan ilaçlar, alerjenlerin uygulandığı lokalizasyonların birbirine uzaklığı, mevsimsel değişimler, hastada olan dermatolojik patolojiler, yaş, immünoterapi öyküsü olup olmaması, testin kalitesi, ekstredeki alerjen yoğunluğu gibi faktörler testin sonucunu etkileyebilir. Antihistaminik kullanımı testten en az 48 saat önce bırakılmalıdır (51).

Hastalar arasında oluşabilecek deri duyarlılığı farkını önlemek amacıyla pozitif (histamin fosfat) ve negatif (salin) kontrol olması gerekmektedir. Dermografizm, alerjen ekstrelerinin fazla uygulanması,

uygulanan bölgelerin yakın olması ve iritan reaksiyonlar yalancı pozitif; yaşlılarda, infantlarda, bozulmuş alerjen solüsyonları varlığında, yanlış teknik ile uygulandığında veya antihistaminik gibi test öncesi ilaç kullanım durumlarında ise yalancı negatif sonuçlar saptanabilir. Mevsim, coğrafi bölge, çevresel etkenler, yaş ve klinik hikâyeye göre testte kullanılacak alerjenler seçilebilir.

- Deri Prick Testi: En sık kullanılan deri testidir. IgE aracılı alerjik patolojilerin tanısında The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılması önerilen testtir (52,53). Duyarlılığı, özgüllüğü ve negatif prediktif değeri yüksek bir testtir (54,55). Alerjen solüsyonu deri üzerine damlatılır ve lanset ucuyla epidermiste stratum korneum altına ulaşması sağlanır. Uygulanan kişide sensitizasyon var ise derideki mast hücre yüzeylerinde yer alan IgE antikoruna alerjen bağlanır ve histamin gibi mediatörler salınır. Yaklaşık 15-20 dakika içerisinde ciltte erken tip (tip 1) aşırı duyarlılık sonucu eritem ve endurasyon oluşur. Endurasyon çapının pozitif kontrol olan histamine eşit veya daha büyük (3mm ve üzeri) olması pozitif olarak yorumlanır (51). İntradermal testler ile kıyaslandığında daha güvenlidir, anafilaktik reaksiyonlara ender yol açarlar, çabuk sonuç verir ve maliyetleri daha düşüktür. Hastalarda alerjiyle uyumlu hikâye varlığında Prick testinin değerlendirilmesi Tablo 4'te açıklanmıştır.

Hikâye ve Prick Testlerinin Tanı İçin Birlikte Değerlendirilmesi		
Hikâye	Prick Test	Sonuç
Alerjiyle uyumlu	Pozitif ve hikâye ile korele	Alerjik rinit
Alerjiyle uyumlu	Pozitif ancak hikâye ile korele değil	1. İlaç kullanımını gözden geçir 2. Testi tekrarla 3. Sonuç aynıysa şüphelenilen alerjen ile intradermal test veya provokasyon testi yap
Alerjiyle uyumlu	Negatif	1. Gözden kaçan ilaç kullanımı 2. Yanlış negatif sonuç: Test materyali bozuk, test tekniği yanlış olabilir, panelde olmayan bir alerjene sensitif olabilir
Alerji ile uyumlu değil	Pozitif	Takip (hastada alerjik semptom çıkarsa yeniden değerlendirir)

Tablo 4: Hikâye ve Prick testi sonuçlarının değerlendirilmesi (40).

- İntradermal Test: Bir tüberkülin enjektörü yardımı ile 0,01-0,05 ml alerjen solüsyonu cilde intradermal olarak enjekte edilir. Başlangıç dozu prick testi ile kıyaslandığında daha düşüktür. Test uygulandığında oluşan patofizyoloji prick testine benzer şekilde oluşmaktadır. Bu yöntemin sensitivitesi prick testine göre daha yüksektir fakat hayatı tehdit edebilecek sistemik reaksiyon riski ve yalancı pozitif riski daha fazladır (56).

- Prick to Prick Test: Meyve, sebze gibi taze besinlerle yapılan cilt testidir (57). Sonucu deri prick testine benzer şekilde değerlendirilir.

- Scratch Test: Günümüzde kullanılmamaktadır.

ii. Nazal Provokasyon Testleri: Üst hava yoluna doğrudan alerjen ve diğer iritanların uygulanması sonucu gösterdiği tepkiyi oluşturarak rinitin klinik ve tedavisi hakkında bilgi verir. Alerjenler ile yapıldığında alerjik hipersensitiviteyi, histamin veya metakolin ile yapıldığında ise non-spesifik nazal hiperreaktiviteyi araştırmak için yapılır. Uygulama sonrası 15 dakika semptom değerlendirmesi yapılarak puanlandırılır ve sonrasında

rinomanometre ile nazal hava akım parametreleri, burun içi basınç ve direnç ölçülür. Test daha çok bilimsel çalışmalar için yapılır, klinik tanıyı desteklemek için de kullanılabilir.

2.4.6. Alerjik Rinitte Tedavi

Alerjik rinit tedavisi hastanın bilgilendirilmesi, çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü ile alerjiden kaçınma, medikal tedavi, immünoterapi ve çok kısıtlı olgularda cerrahi tedavi şeklindedir.

2.4.6.1. Hastanın Bilgilendirilmesi

Her kronik hastalıkta olduğu gibi hastanın hastalığı hakkında bilgilendirmesi gerekmektedir. Hastaya öncelikle hastalığın doğal seyrinin ne olduğu ve tedavi aşaması anlatılmalıdır. Bilgilendirmeler yapılarak hastanın tedaviye uyumu da artırılır.

2.4.6.2. Alerjiden Kaçınma ve Çevresel Faktörlerden Korunma

Hastanın yaşadığı ortamda alerjen olmadığında teorik olarak semptomlar da ortaya çıkmaz fakat pratikte gerek iç ortam gerekse dış ortam alerjenlerinden kaçınmak pek mümkün olmamaktadır. İç ortam alerjenlerinden kaçınma yöntemlerinin alerjik rinit semptomlarını azaltmada kısıtlı etkisi olduğu bildirilmiştir (58). Dış ortam alerjenlerinden kaçınmak için ise polenlerin tetiklemesini önlemek amacıyla maske takılması, polen filtreli klimalı ortamlarda bulunması ve tetikleyici faktörlerin bulunduğu dış ortamlarda uzun süre bulunulmaması önerilmektedir fakat tek başına yeterli olmamaktadır.

Korunma önlemleri evcil hayvan alerjilerinde etkili olmaktadır. Evcil hayvanın evden uzaklaştırılması ile hastanın şikayetleri gerileyebilir ancak farklı bir ortamda da alerjisi olduğu hayvanla karşılaşabilmektedir. Hastaya mutlaka tam korunma önlemleri uygulansa da semptomların devam edebileceği anlatılmalıdır.

2.4.6.3. Medikal Tedavi

Alerjik rinitte medikal tedavi semptom kontrolü açısından gereklidir, alerjik riniti tedavi etmez. Her tedavinin etkini olduğu semptomlar değişkendir. Bu nedenle hangi semptom üzerine hangi ilaçların etkili olduğu bilinmeli (Tablo 5) ve hastanın semptomlarına göre tedavi uygulanmalıdır (40).

İlaçlar	Burun Tıkanıklığı	Burun Akıntısı	Kaşıntı / Hapşırık	Göz Semptomları
İntranazal Steroid	+++	+++	++/+++	++
Oral Antihistaminik	+	++	+++/>++	++
İntranazal Antihistaminik	+	++	+++/>++	-
Oral Dekonjestan	+	-	-	-
İntranazal Dekonjestan	++++	-	-	-
İntranazal Kromolin	+	+	+/>+	-
Antikolinergik	-	++	-	-
LTRA	++	+	-	++

Tablo 5: Alerjik rinitte kullanılan medikal tedavinin semptomlar üzerine etkileri (40).

- a. Antihistaminikler: H1 antihistaminikler, histamin ile kompetitif inhibisyona girip onun etkisini hızla inhibe ederler ve bu ilaçlar ile en iyi yanıt profilaktik olarak düzenli kullanıldığında alınır. Oral antihistaminikler kaşıntı, burun akıntısı ve hapşırık semptomlarına etki gösterir. Burun tıkanıklığına etkileri nazal steroidler, nazal dekonjestanlar ve LTRA'ya göre daha azdır. Birinci kuşak antihistaminiklerin (hikroksizin, klorfeniramin, difenhidramin gibi) lipofilik özelliği ile kan-beyin bariyerini hızlı geçerek sedasyon gibi santral sinir sistemine yönelik yan etkileri mevcuttur. O nedenle daha az lipofilik olması nedeniyle bu yan etkiyi daha az gösteren ikinci kuşak antihistaminikler (feksofenadin, setirizin, levosetirizin, loratadin, desloratadin gibi) daha çok tercih edilir. İntranazal antihistaminiklerin burun tıkanıklığına etkisi oral formlarına göre daha belirgindir ve yan etkileri daha azdır(59). Azelastin intranazal olarak çocuklarda da kullanılabilecek güvenilir bir ajandır.

- b. İntranazal Steroidler: Alerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlardır. İntranazal olarak uygulandığı alanda yüksek konsantrasyona erişirken, sistemik emilimlerinin az olması dolayısıyla sistemik yan etkilere neden olmazlar. Hapşırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı ve göz semptomlarının tümü üzerine etkilidirler (21). Güçlü antiinflamatuvar etkisi olduğu için nazal polipozis, koku bozukluklar, adenoid hipertrofisi, nazofarenkste lenfoid hiperplazi, tuba östaki disfonksiyonu ve efüzyonlu otitis media gibi üst solunum yolunu etkileyen eş zamanlı patolojilerde de kullanılmaktadır. Astım hastalarında da kullanıldığında olumlu etki sağlamaktadır. Beklometazon dipropionat, budesonid, siklesonid, flutikazon furoat, flutikazon propionat, triamsinolon asetonid ve mometazon furat gibi birçok ajan kullanılabilir. Etkinlik açısından bu ajanlar arasında anlamlı fark yoktur, etkilerinin başlangıç süreleri farklıdır. Etkileri 2-8 saatte başlar ve maksimum etki ortalama 14 gün sonra görülür (60). Burunda kuruluk, yanma, kanlı burun akıntısı, burun kanaması gibi lokal yan etkilere neden olabilirler (40). Çocuklarda biyoyararlanımı yüksek olan beklometazon yerine bir yıldan uzun süre kullanımda gelişme geriliği yapmayan mometazon furoat, flutikazon propionat, triamsinolon ve budesonid gibi ajanların kullanılması önerilmektedir.
- c. LTRA: Lökotrien reseptörlerine bağlanarak alerjinin geç fazında oluşan mukus sekresyonu ve vasküler geçirgenlik artışını bloke ederek burun tıkanıklığı üzerine etkili olur. Bu grupta montelukast, zafirlukast ve pranlukast bulunur. Montelukast 2 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde kullanılabilir. Deri prick testi öncesi kesilmesi gerekmez. Yan etkileri az olup güvenli bir ajandır (40).
- d. Dekonjestanlar: Burun mukozasında vazokonstriksiyona yol açarak burun tıkanıklığında etkili olan ilaçlardır. Psödoefedrin ve fenilefrin sistemik; oksimetazolin ise lokal dekonjestanlara örnektir. Rinitis medikamentoza yan etkisi görülebilmektedir, o nedenle 5 günden fazla kullanılmamalıdır.
- e. Kromolinler: Mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımını önleyerek akut faz reaksiyonuna etki eden mast hücre stabilizatörleridir. Ayrıca mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve T-lenfositler üzerinde antiinflamatuvar

etkisiyle alerjinin geç faz reaksiyonlarına da etki ederler. Etken maddesi kromolin sodyum veya nedokromik sodyumdur, alerjik rinitte intranazal kullanılmaktadırlar.

- f. Antikolinerjikler: Muskarinik reseptör antagonistleri parasempatik aktiviteyi azaltarak etki gösterir. Topikal ipratropium bromür, sadece burun akıntısı semptomuna etkilidir. Yan etkileri burunda irritasyon, kabuklanma ve epistaksistir. Diğer ajanlarla kontrol altına alınamamış burun akıntısı şikayeti olan hastalarda kullanılabilir (40).
- g. Anti IgE: Omalizumab, subkütan uygulanan rekombinan insan monoklonal anti-IgE antikorudur. IgE'nin Fc kısmına bağlanarak serbest IgE düzeyini azaltır ve IgE'nin reseptöre bağlanmasını engelleyerek alerjik reaksiyonları bloke eder.
- h. Sistemik Steroidler: Alerjik rinitte kullanılan ilaçlar ile kontrol altına alınamayan durumlarda çok şiddetli semptomların varlığında kullanılmalıdır. Yan etkilerinin fazla olması dolayısıyla kullanımı sınırlıdır.

2.4.6.4. İmmünoterapi

Hastanın duyarlı olduğu alerjenin düşük dozlarda verilmeye başlanır. Giderek dozlar arttırılır ve IgE aracılı immün yanıtın değiştirilmesi amaçlanır (61). Hem erken hem de geç faz reaksiyonunu önler. İmmünoterapi sürecinde spesifik IgE seviyeleri başlangıçta artar, daha sonra kademeli olarak azalır ve yerine spesifik IgG antikorları oluşmaya başlar. Klinik olarak düzelme, IgG'nin alerjene afinitesinin artmasıyla görülür.

Orta-ağır şiddette semptomları olan alerjik rinit tanılı çocuklarda mevcut ilaç tedavisine yanıt alınamazsa alerjen spesifik immünoterapi uygulanabilir. Çocuklarda subkutan immünoterapi önerilmemektedir. Sublingual immünoterapi güvenlidir (62).

2.5. ALERJİK LARENJİT

Alerjik inflamasyon hem üst hem alt solunum yolunu etkilemektedir. Alerjik hastalık ve beraberinde görülen larengeal semptomlar arasında ilişki ve alerjinin kronik larenjitteki rolü tam olarak tanımlanamamıştır.

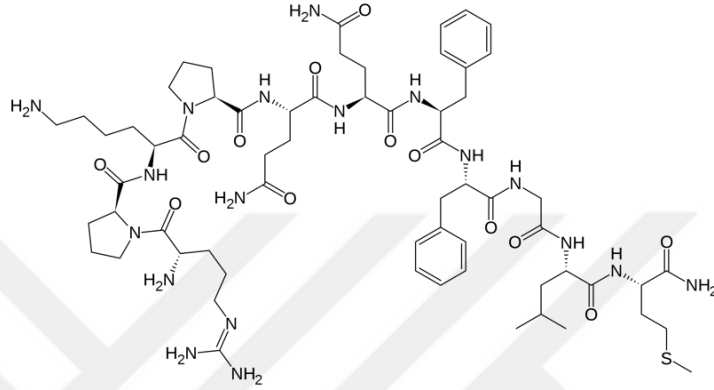
Larenkste ise alerjinin tetiklenmesi sonucu mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu histamin ve diğer mediatörler salınır. Larenkste mast hücreleri subglottis ve epiglotta fazla izlenirken vokal kord seviyesinde çok az bulunur. Ayrıca substance P ve CGRP-Li taşıyan sinir liflerinin dağılımında da farklılık vardır. Bu nöropeptidlerin mast hücrelerinden histamin salınımı üzerinde düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir. Hatta bu dağılım paterni, anafilaktik reaksiyonlarda ödemin neden supraglottik ve subglottik alanda daha belirgin olup vokal kord seviyesinde neredeyse hiç olmadığını açıklayabilir (3).

Alerjik larenjit, solunan bir alerjene maruziyet sonrası oluşur ve semptomlar ortaya çıkar. Üç aşamada oluştuğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki larenks, burun veya paranazal sinüslerin lokal inflamasyonu sonrası artan inflamatuvar mediatörlerin mukus üretimini arttırmasıdır. İkinci olarak sekresyonların larenkse gelişi ve son olarak boğaz temizleme ve öksürme sonucunda larenkste oluşan ödem ile alerjik larenjitin oluştuğu düşünülmektedir (63).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda alerjinin doğrudan inflamasyon ile disfoni nedeni olabileceği gibi, sekresyonların alt veya üst hava yollarından larenkse geçişi ile öksürük de oluşabilir. Alerjik larenjitten kaynaklanan larengeal semptomlar spesifik değildir; ses kısıklığı, boğaz temizleme hissi, globus gibi şikayetlerle hasta klinisyene başvurabilir. Yapılan indirekt laringoskopik muayenede ise alerjik larenjit için patognomonik bulgu yoktur fakat hastalarda non-spesifik bulgulardan yoğun endolarengeal mukus izlenmesi, hiperemik mukoza ve vokal kordlarda ödem izlenebilir. Bu bulgular laringofaringeal reflüde de benzer olarak görüldüğü için hastalar yanlış tanı ve tedavi alabilmektedirler (64).

2.6. SUBSTANCE P ANTAGONİSTİ: APREPİTANT

Substance P maddesi, ilk olarak 1931 yılında tanımlanmış olup etkilerinin anlaşılması yıllar almıştır. İlk zamanlarda santral ve periferik sinir sistemi üzerindeki davranışsal ve psikolojik etkileri araştırılmış. Sonrasında yapılan araştırmalarda taşıkinin ailesinden bir peptid olduğu anlaşılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Substance P'nin kimyasal formülü.

Taşıkininler, diğer adıyla nörokininler, nörotransmitter olarak işlev gören Substance P, Nörokinin A ve Nörokinin B dahil olmak üzere geniş bir uyarıcı nöropeptid ailesidir. Hem santral hem de periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. NK-1, NK-2 ve NK-3 reseptörleri bu nörotransmitterler tarafından uyarılmaktadır. Substance P maddesi, NK-1 reseptörünü uyararak işlev görmektedir ve aprepitant, rolaprepitant gibi ilaçlar bu reseptörleri inhibe etmektedir (65).

Merkezi sinir sisteminde yer alan NK-1 reseptörleri, bulantı ve kusmayı kontrol eden beyin sapındaki area postrema'da izlenmiştir. Günümüzde kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesinde ruhsatlanan aprepitant ve rolapitant gibi merkezi sinir sistemi üzerine etkili, yüksek NK-1 affinitesi olan antagonistler kullanılmaktadır. Ek olarak NK-1 reseptör antagonistlerinin anksiyete ve depresyon tedavisinde de kullanılabileceği araştırılmıştır (66).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmamız Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan onay alındıktan sonra Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde yapıldı. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ve Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı’nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmeliğine ve Avrupa Konseyi’nin önerdiği European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS123) standartlarına uyuldu.

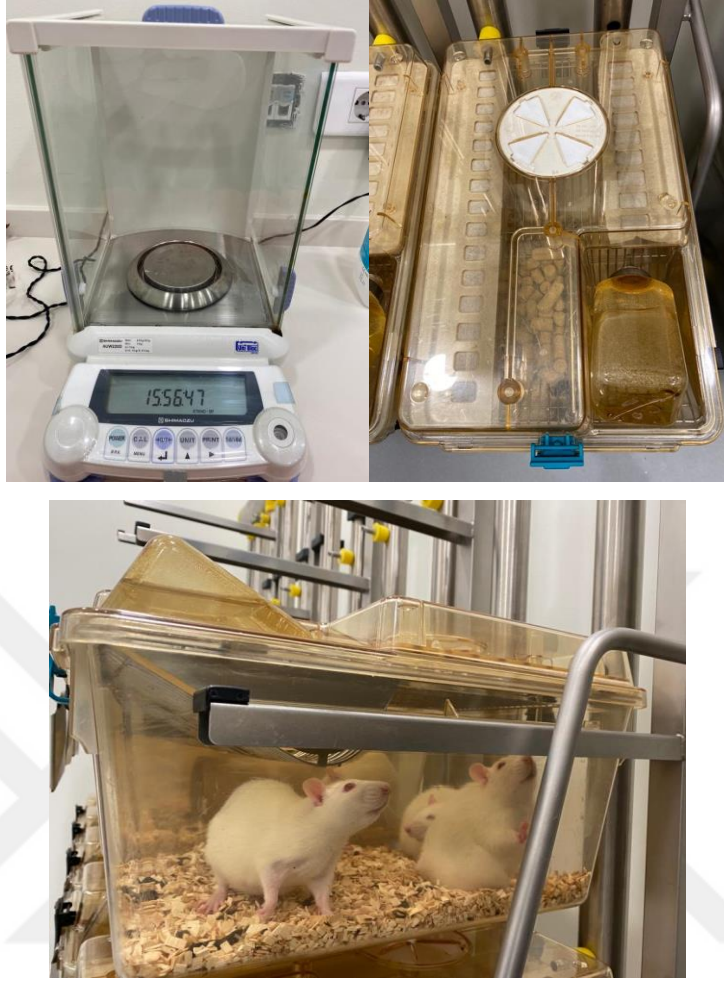
Çalışma, sağlıklı Sprague Dawley ırkı sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 8-12 haftalık 35 adet dişi Sprague Dawley ırkı sıçan 7 denekli 5 gruba randomize ayrıldı.

Gruplandırma; 1. Grup kontrol grubu, 2. Grup alerjik rinit modeli oluşturulup hiçbir tedavi verilmeyen grup, 3. Grup alerjik rinit modeli oluşturulup desloratadin tedavisi verilen grup, 4. Grup alerjik rinit modeli oluşturulup montelukast tedavisi verilen grup, 5. Grup ise alerjik rinit modeli oluşturulup aprepitant verilen grup şeklinde düzenlendi (Tablo 6).

Deney Grupları	Hayvan Adedi
1.Grup: Kontrol Grubu	7
2.Grup: Alerjik Rinit Grubu	7
3.Grup: Antihistaminik Grubu	7
4.Grup: LTRA Grubu	7
5.Grup: Substance P Antagonisti Grubu	7

Tablo 6: Deney hayvanı grupları.

Tüm hayvanlar 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda, %50 nem ve 22 °C oda ısısı koşullarında tutularak standart laboratuvar diyeti ile beslenmiştir. Deney süresince yem ve suya serbest erişimleri olması sağlanmıştır (Resim 4).



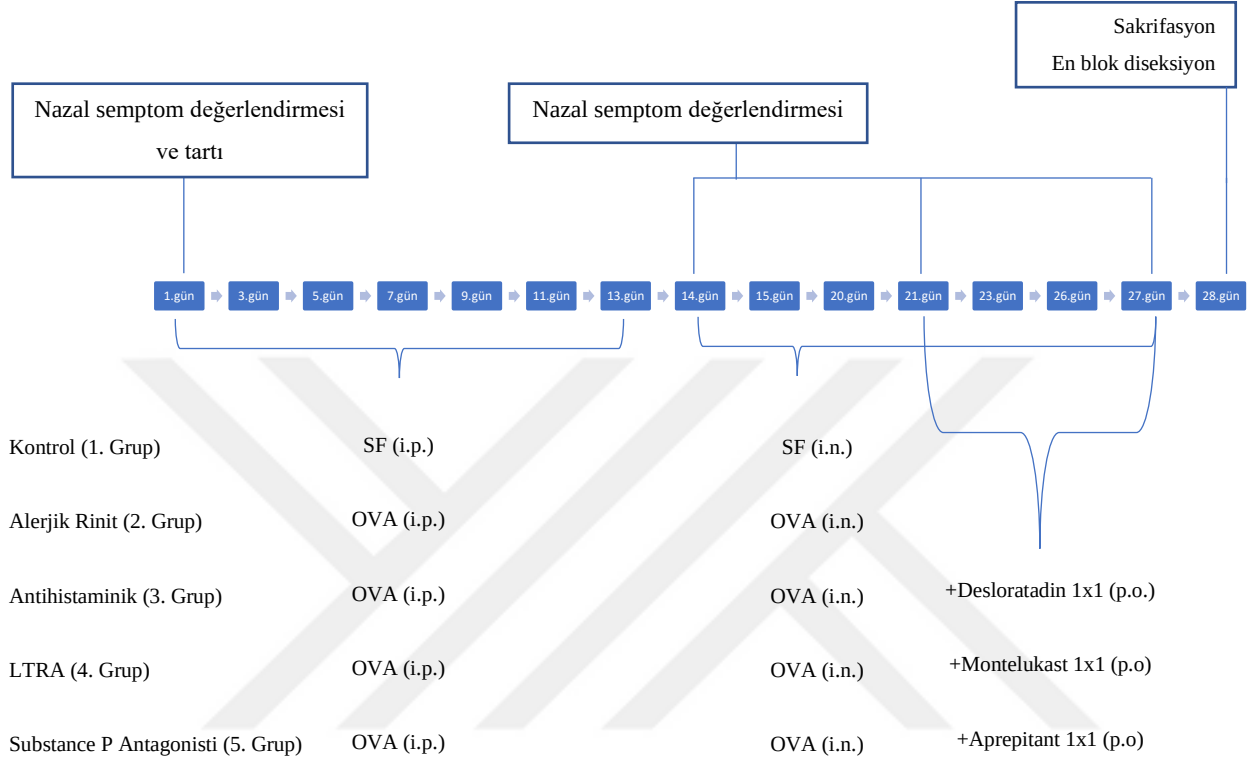
Resim 4: Hassas terazi, Sprague Dawley ırkı sıçanlar ve barınma koşulları.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Alerjik Rinit Modeli Oluşturulması

Çalışmada kullanılan ilaçlar hassas terazide (Shimadzu AUW220d, Shimadzu Electronic, Kyoto, Japonya) tartılarak hazırlandı (Resim 4). Alerjik rinit modeli, yakın zamanda yayınlanmış konsensusa uygun şekilde oluşturuldu (67). 2., 3., 4. ve 5. gruptaki sıçanlara 1 ml %0,9'luk serum fizyolojik içinde 100 µg Ovalbumin (OVA, Grade V, Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis, MO) ve adjuvan olarak 5 mg Alüminyum hidroksit olacak şekilde hazırlanmış antijen solüsyonu intraperitoneal yolla, her 2 günde bir kez olacak şekilde saat 11:00-12:00 aralığında toplam 13 gün boyunca 7 kez uygulanarak sensitizasyon oluşturuldu. Antijen solüsyonu uygulamanın yapılacağı her gün yeniden hazırlandı. Kontrol grubunda yer alan hayvanlara ise 1 ml

%0,9'luk serum fizyolojik içinde 5 mg Alüminyum hidroksit olacak şekilde hazırlanmış solüsyon intraperitoneal yolla diğer gruplar ile aynı günlerde uygulandı (Şekil 3).



Şekil 3: Alerjik rinit modeli oluşturma şeması ve çalışma planı.

Sensitizasyondan sonraki 14 gün boyunca her gün, provokasyon için intranazal OVA uygulaması yapıldı. Her burun deliğine 25 µL (toplam 50 µL) %2'lik OVA çözeltisi 2., 3., 4. ve 5. gruplardaki sıçanlara mikropipet yardımıyla uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara ise her burun deliğine 25 µL (toplam 50 µL) %0,9'luk serum fizyolojik intranazal yolla uygulandı. Böylece sensitizasyon yapılmış sıçanlarda intranazal provokasyon ile alerjik rinit modeli oluşturuldu.

3.gruptaki sıçanlara 21. günden 27. güne kadar 7 gün boyunca her gün intranazal OVA uygulamasından bir saat önce olacak şekilde ek olarak tedavi amacıyla 10 mg/kg desloratadin oral gavaj yoluyla verildi.

4.gruptaki sıçanlara 21.günden 27.güne kadar 7 gün boyunca her gün intranazal OVA uygulamasından bir saat önce olacak şekilde ek olarak tedavi amacıyla 10 mg/kg montelukast oral gavaj yoluyla verildi.

5.gruptaki sıçanlara ise 21.günden 27.güne kadar 7 gün boyunca her gün intranazal OVA uygulamasından bir saat önce olacak şekilde ek olarak tedavi amacıyla 10 mg/kg aprepitant oral gavaj yoluyla verildi.

3.2.2. Semptomların Değerlendirilmesi

Alerjik rinitin majör semptomları olan hapşıрма, burun kaşıntısı ve akıntısı subjektif olarak 1., 14., 21. ve 27. günlerde aynı kişi tarafından OVA uygulamasından hemen sonra değerlendirildi. Değerlendirme sırasında her sıçan tek bir kafese alınarak 10 dakikalık bir uyum süresinin ardından 10'ar dakika boyunca gözlemlenerek yapıldı. Lokal sensitizasyonun başlangıcı olan 14. günde hayvanların burun kaşıma hareketi, hapşırık ve burun akıntısı değerlendirilerek skorlandı (Tablo 7). Toplam skorun >5 puan olması durumunda başarılı bir alerjik rinit modeli olduğu kabul edildi (68,69).

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Burun kaşıma hareketi	Yok	2 kez/dk	4-6 kez/dk	>6 kez/dk
Hapşırık	Yok	1-3 kez/10 dk	4-9 kez/10 dk	≥ 10 kez/10 dk
Burun akıntısı miktarı	Yok	Tek burunda sekresyon	Bir burundan dışarı akıntı	Her iki burundan dışarı akıntı

Tablo 7: Sıçanlarda alerjik rinit semptom skorlaması.

3.2.3. Histopatolojik Değerlendirme

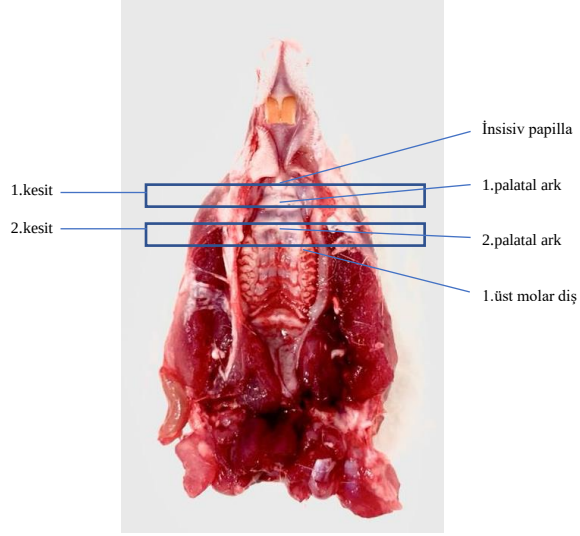
Son ilaç uygulamasından 24 saat sonra sıçanlara genel anestezi (Ketamin 75 mg/kg ve Xylazine 10 mg/kg) uygulandı. Cilt kesisi yapıldıktan sonra strep kaslar ekarte edilip larenkse ulaşıldı ve larenjektomi materyali çıkartıldı (Resim 5). Çıkarılan materyaller %10 formaldehit içeren her birinde grupların isimleri yazan kutulara yerleştirildi. Sonrasında dekapite edilerek kafa derisi ve alt çene ayrılarak elde edilen materyal (en blok çıkartılan nazal kavite, paranazal sinüsler, septum ve konkalar) %10 formaldehit içeren her birinde grupların isimleri yazan başka kutulara yerleştirildi.



Resim 5: Sıçan larenksi.

Larenks materyali formaldehit solüsyonunda bekletildikten ve dokular fikse olduktan sonra supraglottik, glottik ve subglottik alanlara yapılan transvers kesiler ile dokular alınıp patoloji kasetlerine yerleştirildi.

Dekapitasyon sonrası elde edilen materyal ise 48 saat %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra kemik dokunun dekalsifikasyon işlemi için 36 saat süreyle %10'luk formik asit solüsyonunda bekletildi. Dekalsifiye edilen kafalardan ilk kesit, insisiv papilladan ve birinci palatal arktan yapılan tam kat transvers kesiler ile yaklaşık 3 mm'lik dokunun çıkarılması şeklinde yapıldı (Resim 6). İkinci kesit ise ikinci palatal arktan ve üst birinci molar diştten yapılan tam kat transvers kesiler ile çıkarılan yaklaşık 3 mm'lik dokunun çıkarılması ile elde edildi ve bu dokular alınıp, ön yüzleri alt kısımda kalacak şekilde patoloji kasetlerine yerleştirildi (Resim 7).



Resim 6: Sıçanda en blok diseksiyon ve dekalsifikasyon sonrası alınan kesitler.



Resim 7: Alınan burun kesitlerinin patoloji kasetlerine yerleştirilmesi.

Dehidratasyon için dokular dereceli etil alkol çözeltilerinde (%70 etil alkolde 1 saat, %80 etil alkolde 1 saat, %90 etil alkolde 1 saat, %96 etil alkolde 1 saat, pür etil alkolde 1 saat) bekletildi. Şeffaflaştırma işlemi için ksilolde 120 dakika bekletildikten sonra emdirme işlemi için parafinde (60 °C etüvde) kademeli olarak 180 dakika bekletildi. Parafin bloklarda mikrotom ile 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve histolojik değerlendirme için dokulara hemotoksilen-eozin ile boyama işlemi yapıldı.

Işık mikroskopisi ile hem burun hem larenks materyali incelendi. Nazal mukozada vasküler dilatasyon, goblet artışı, inflamatuvar hücre artışı, plazma hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu, kondrosit hipertrofisi, silya kaybı ve mast hücre infiltrasyonu incelenirken; larenks mukozasında ise ödem, vasküler dilatasyon, psödostrafikikasyon, inflamasyon ve silya kaybı değerlendirildi. Semikantitatif değerlendirme olarak, herhangi bir değişiklik yoksa “0”, hafif derecede değişiklik varsa “1”, belirgin derecede değişiklik varsa “2”, ileri derecede değişiklik varsa “3” puan verildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

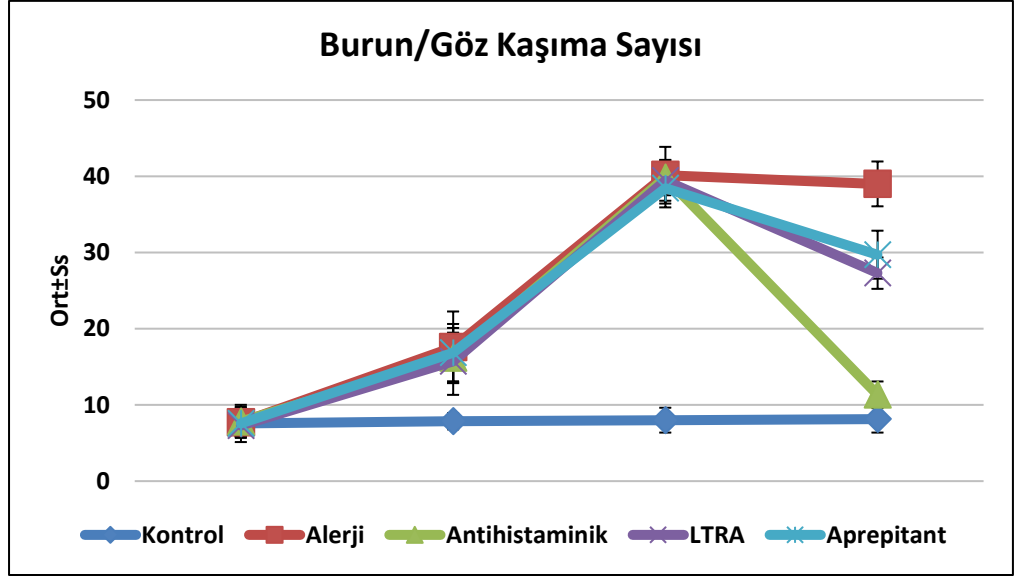
Çalışma 9 Eylül 2021- 7 Ekim 2021 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyi Araştırma Merkezi'nde 35 sıçan ile yapılmıştır. Antihistaminik grubundaki bir sıçan 22. günde ex olmuştur.

14. günde yapılan semptom skorlaması sonucunda kontrol grubu dışındaki 27 sıçanda skor >5 olması sonucu alerjik rinit modeli olduğu gösterilmiştir.

3.3.1. Semptomların Değerlendirilmesi

21. gündeki sıçanların burun/göz kaşıma sayıları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; kontrol grubu sıçanların burun/göz kaşıma sayısı; alerji, antihistaminik, LTRA ve aprepitant grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,005$; $p=0,009$; $p=0,018$; $p=0,049$; $p<0,05$).

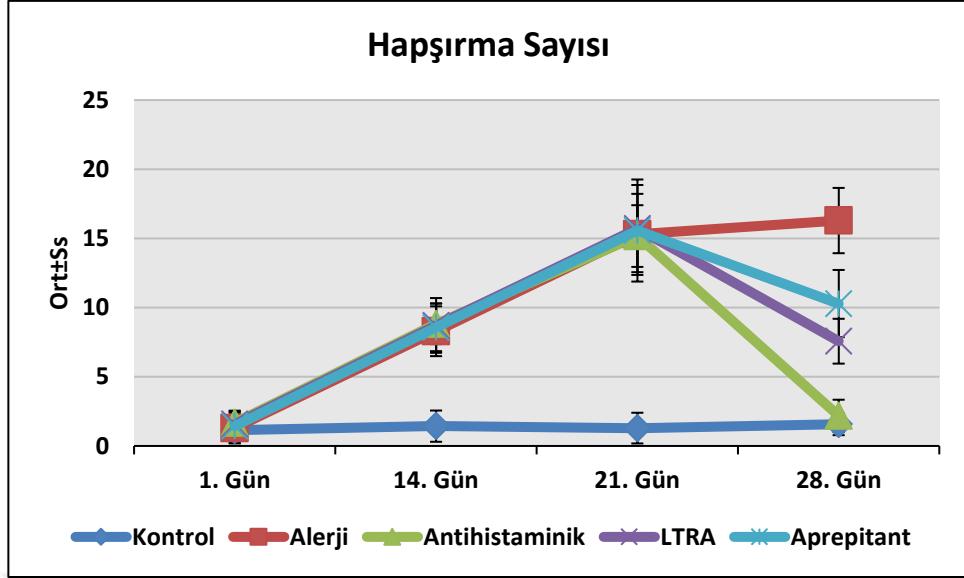
Gruplara göre sıçanların 28. gün burun/göz kaşıma sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; kontrol grubu sıçanların burun/göz kaşıma sayısı, alerji ve aprepitant grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,009$; $p<0,05$). Aynı şekilde antihistaminik grubu sıçanların burun/göz kaşıma sayısı, alerji grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 4).



Şekil 4: Grupların günlere göre burun/göz kaşıma sayılarının dağılımı.

Sıçanların 21. gündeki hapşırma sayıları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; kontrol grubu sıçanların hapşırma sayısı, alerji, antihistaminik, LTRA ve aprepitant grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,019$; $p=0,027$; $p=0,009$; $p=0,010$; $p<0,05$).

Gruplara göre sıçanların 28. gün hapşırma sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; kontrol grubu sıçanların hapşırma sayısı, alerji ve aprepitant grubu sıçanların göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,014$; $p<0,05$). Aynı şekilde antihistaminik grubu sıçanların hapşırma sayısı, alerji grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 5).



Şekil 5: Grupların günlere göre hapşırma sayılarının dağılımı.

3.3.2. Histopatolojik Bulgular

3.3.2.1. Nazal Histopatolojik Bulgular

Kesitlerin ışık mikroskobu altında semikantitatif histopatolojik değerlendirmesinin sonucu nazal incelemelerde kondrosit hipertrofisi, silya kaybı ve mast hücre infiltrasyonu izlenmemiştir. İzlenen diğer bulguların sonuçları ve bu sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 8’de gösterilmiştir.

Sıçanların nazal mukozadaki vasküler dilatasyon düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji ve aprepitant grubu sıçanların nazal mukozadaki vasküler dilatasyon düzeyleri, kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,028$; $p=0,003$; $p<0,05$). Antihistaminik ve LTRA gruplarındaki sıçanların nazal mukozasındaki vasküler dilatasyon alerji grubuna kıyasla azalmıştır fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nazal Mukoza		Gruplar					p
		Kontrol	Alerji	Antihistaminik	LTRA	Aprepitant	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Vasküler Dilatasyon	Yok	6 (85,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	3 (42,9)	0 (0,0)	^a 0,003**
	Hafif	1 (14,3)	4 (57,1)	3 (50,0)	3 (42,9)	2 (28,6)	
	Orta	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (33,3)	0 (0,0)	4 (57,1)	
	Şiddetli	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-1)	2 (1-2)	
Goblet Artışı	Yok	7 (100,0)	2 (28,6)	4 (66,7)	6 (85,7)	5 (71,4)	^a 0,023*
	Hafif	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	
	Orta	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	
	Şiddetli	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	2 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	
İnflamatuvar Hücre Artışı	Yok	7 (100,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	^a 0,001**
	Hafif	0 (0,0)	2 (28,6)	3 (50,0)	5 (71,4)	3 (42,9)	
	Orta	0 (0,0)	3 (42,9)	2 (33,3)	1 (14,3)	4 (57,1)	
	Şiddetli	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-2)	
Plazma Hücre İnfiltrasyonu	Yok	7 (100,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	^a 0,001**
	Hafif	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (33,3)	6 (85,7)	3 (42,9)	
	Orta	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (50,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	
	Şiddetli	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	2 (1-2)	1,5 (1-2)	1 (1-1)	2 (1-2)	
Burun Eozinofil İnfiltrasyonu	Yok	7 (100,0)	0 (0,0)	5 (83,3)	6 (85,7)	3 (42,9)	^a 0,001**
	Hafif	0 (0,0)	5 (71,4)	1 (16,7)	1 (14,3)	3 (42,9)	
	Orta	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	
	Şiddetli	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	1 (1-2)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (0-1)	

^aKruskal Wallis Test

*p<0,05

**p<0,01

Tablo 8: Gruplara göre nazal mukozada histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi.

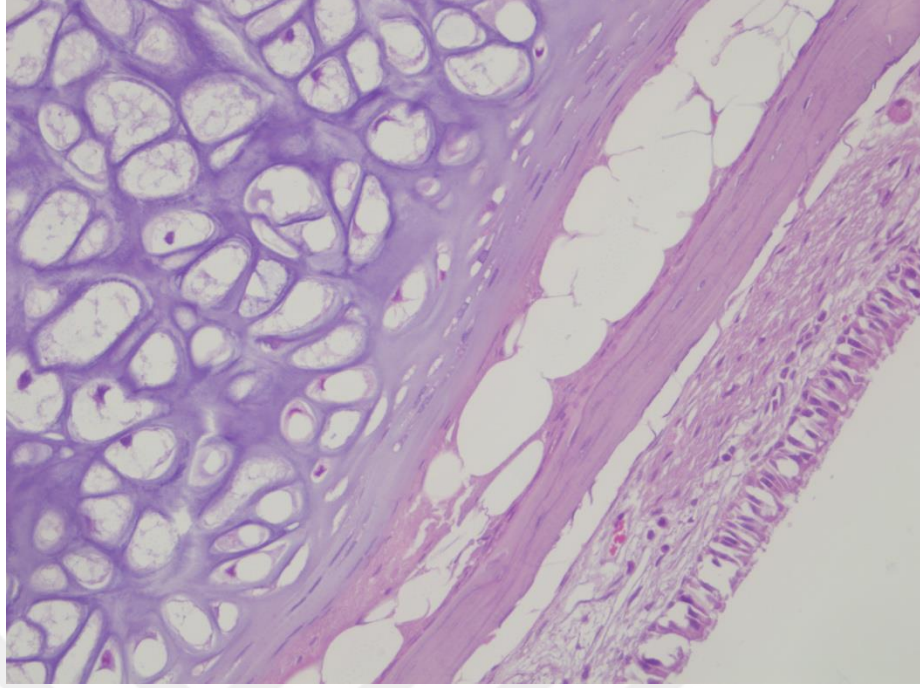
Nazal mukozadaki goblet artış düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,023; p<0,05). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji grubu sıçanların goblet artış düzeyleri, kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,018; p<0,05). Antihistaminik, LTRA ve aprepitant gruplarındaki sıçanların nazal mukozasındaki goblet artış düzeyleri ise alerji grubundaki sıçanlara göre azalmıştır fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Nazal mukozadaki inflamatuvar hücre artış düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji ve aprepitant grubu sıçanların inflamatuvar hücre artış düzeyleri, kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı

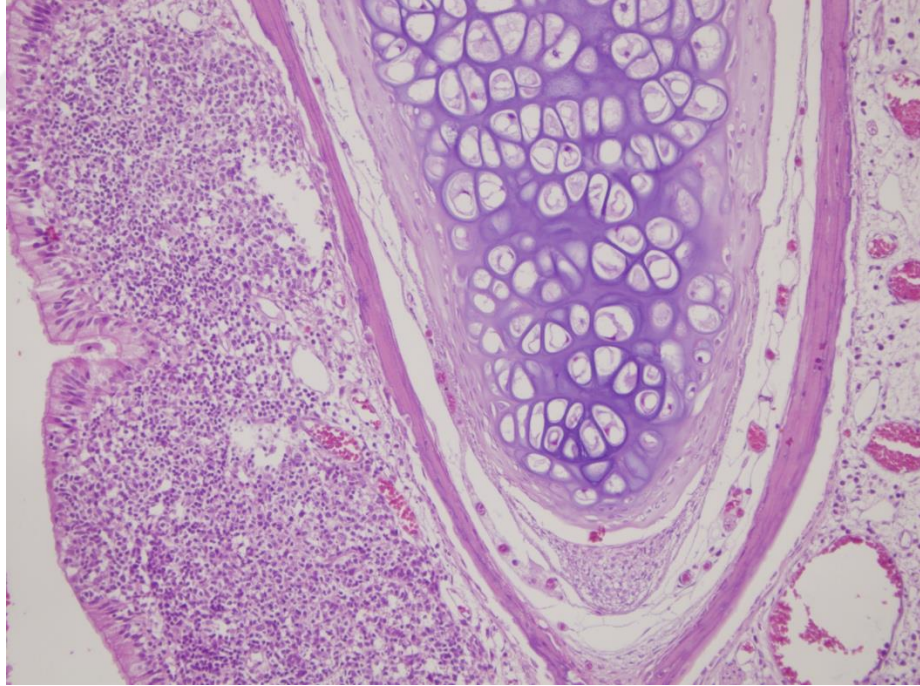
düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,005$; $p<0,01$). Antihistaminik ve LTRA grubu sıçanlarda ise inflamatuvar hücre artışı düzeyleri alerji grubuna göre azalmıştır fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre sıçanların nazal mukozalarındaki plazma hücre infiltrasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; kontrol grubu sıçanların plazma hücre infiltrasyon düzeyleri, alerji, antihistaminik ve aprepitant grubu sıçanların göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,038$; $p=0,004$; $p<0,05$). LTRA grubundaki nazal mukozadaki plazma hücre infiltrasyon düzeyleri ise alerji grubuna göre azalmıştır fakat gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

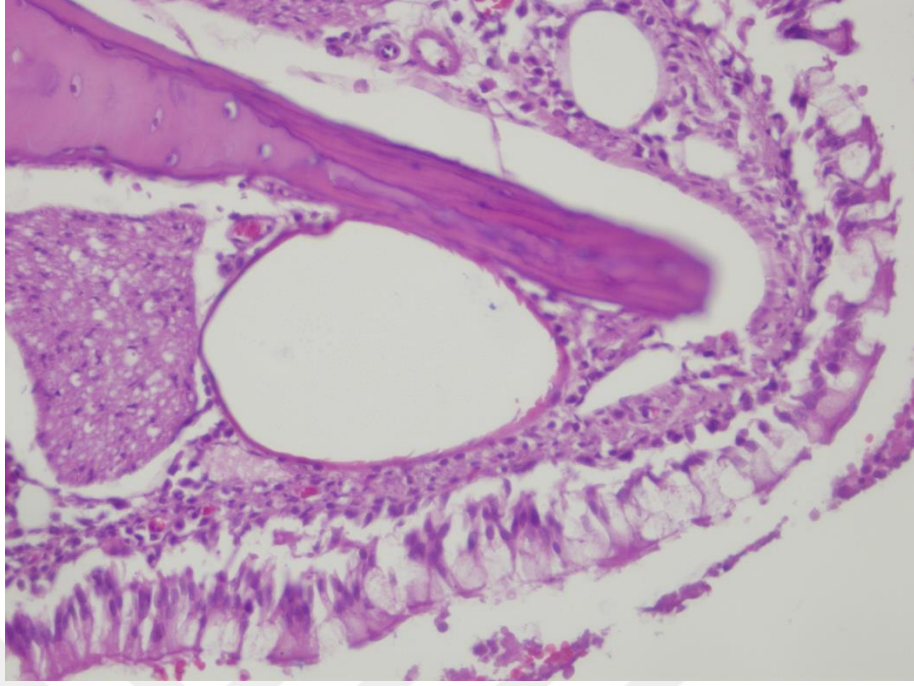
Sıçanların nazal mukozasındaki eozinofil infiltrasyon artış düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji grubu sıçanların eozinofil infiltrasyon düzeyleri, kontrol, antihistaminik ve LTRA grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,018$; $p=0,009$; $p<0,05$). Aprepitant grubu ile alerji grubu arasında ise nazal mukozadaki eozinofil infiltrasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



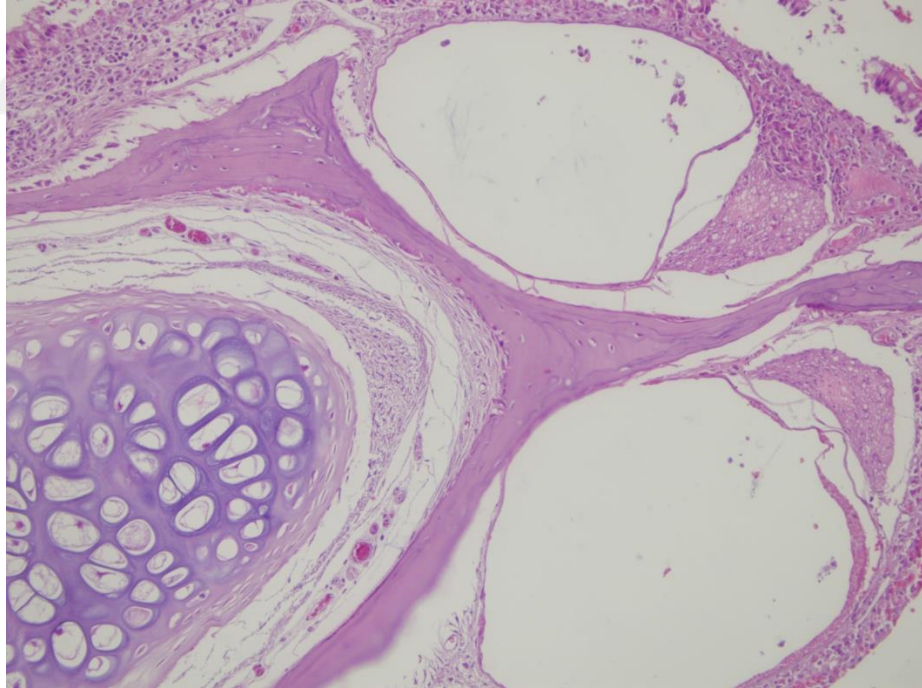
Resim 8: Normal görünümdeki burun mukozası. (X400; H&E)



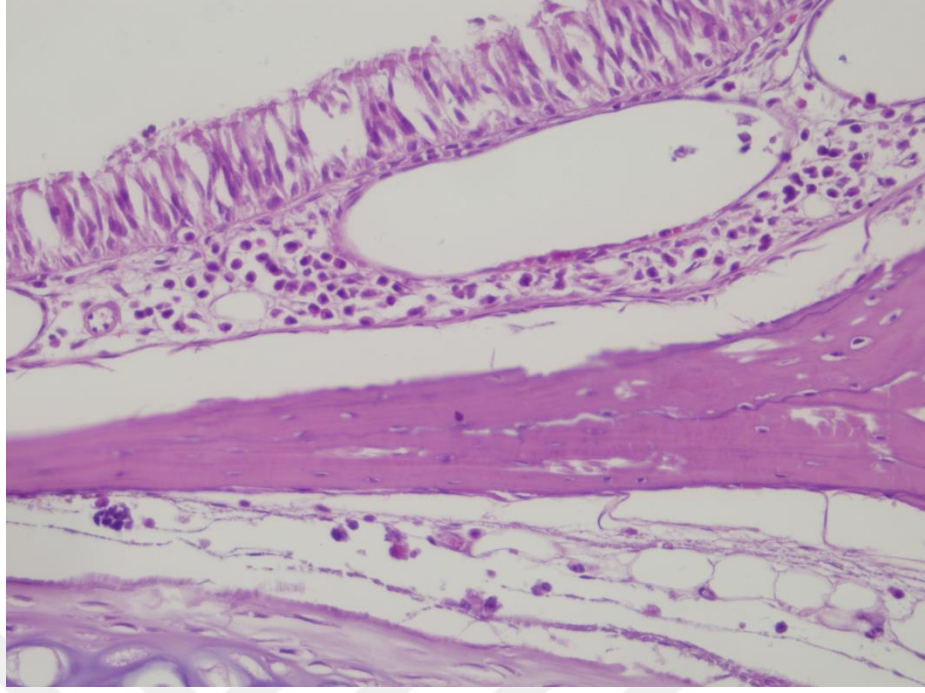
Resim 9: Orta derecede vasküler dilatasyon, yoğun derecede inflamasyon ve plazma hücre infiltrasyonu izlenen burun mukozası görüntüsü. (X200; H&E)



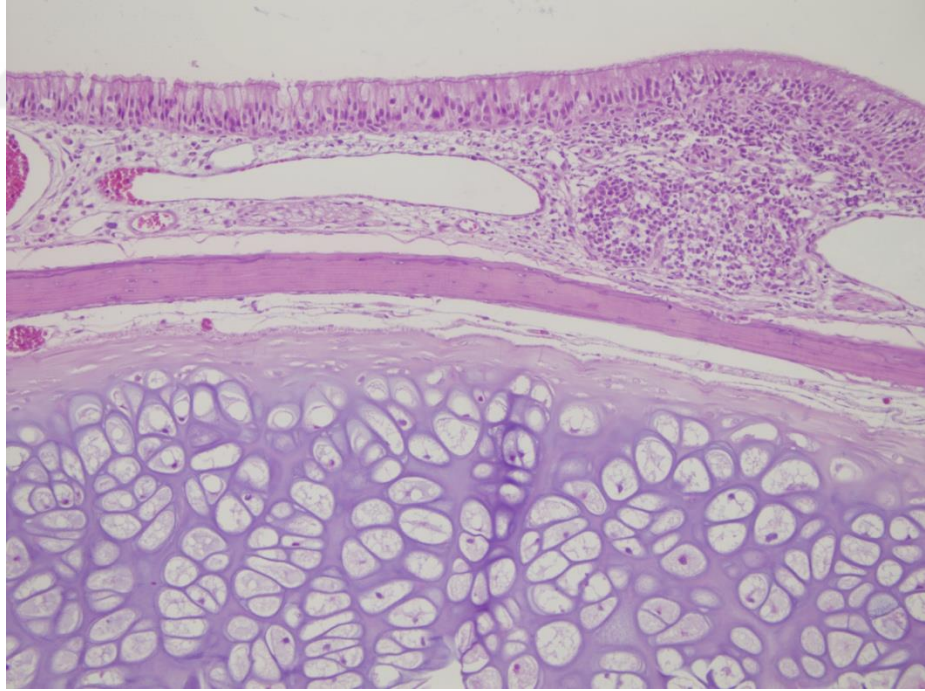
Resim 10: Hafif derecede goblet hücre artışı. (X400; H&E)



Resim 11: Yoğun derecede vasküler dilatasyon. (X200; H&E)



Resim 12: Hafif derecede eozinofil infiltrasyonu. (X400; H&E)



Resim 13: Orta derecede inflamasyon. (X200; H&E)

3.3.2.2. Larenksteki Histopatolojik Bulgular

Kesitlerin ışık mikroskobu altında semikantitatif histopatolojik değerlendirmesinde sıçanların larenks mukozasında alerji modeli geliştirilmesi sonucunda silya kaybı izlenmemiştir. İzlenen diğer bulguların sonuçları ve bu sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 9’da gösterilmiştir.

Larenks		Gruplar					p
		Kontrol	Alerji	Antihistaminik	LTRA	Aprepitant	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Ödem	Yok	7 (100,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	3 (42,9)	^a 0,001**
	Hafif	0 (0,0)	4 (57,1)	4 (66,7)	3 (42,9)	2 (28,6)	
	Orta	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (57,1)	2 (28,6)	
	Şiddetli	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	1 (1-3)	1 (0-1)	2 (1-2)	1 (0-2)	
Vasküler Dilatasyon	Yok	7 (100,0)	1 (14,3)	3 (50,0)	3 (42,9)	1 (14,3)	^a 0,032*
	Hafif	0 (0,0)	4 (57,1)	1 (16,7)	2 (28,6)	6 (85,7)	
	Orta	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	
	Şiddetli	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	1 (1-2)	0,5 (0-2)	1 (0-2)	1 (1-1)	
Psödostratifikasyon	Yok	7 (100,0)	0 (0,0)	6 (100,0)	4 (57,1)	5 (71,4)	^a 0,001**
	Hafif	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (28,6)	
	Orta	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	
	Şiddetli	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	1 (1-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	
İnflamasyon	Yok	7 (100,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (14,3)	^a 0,001**
	Hafif	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	5 (71,4)	4 (57,1)	
	Orta	0 (0,0)	5 (71,4)	3 (50,0)	1 (14,3)	2 (28,6)	
	Şiddetli	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Medyan (Q1-Q3)	0 (0-0)	2 (2-2)	1,5 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	

^aKruskal Wallis Test

*p<0,05

**p<0,01

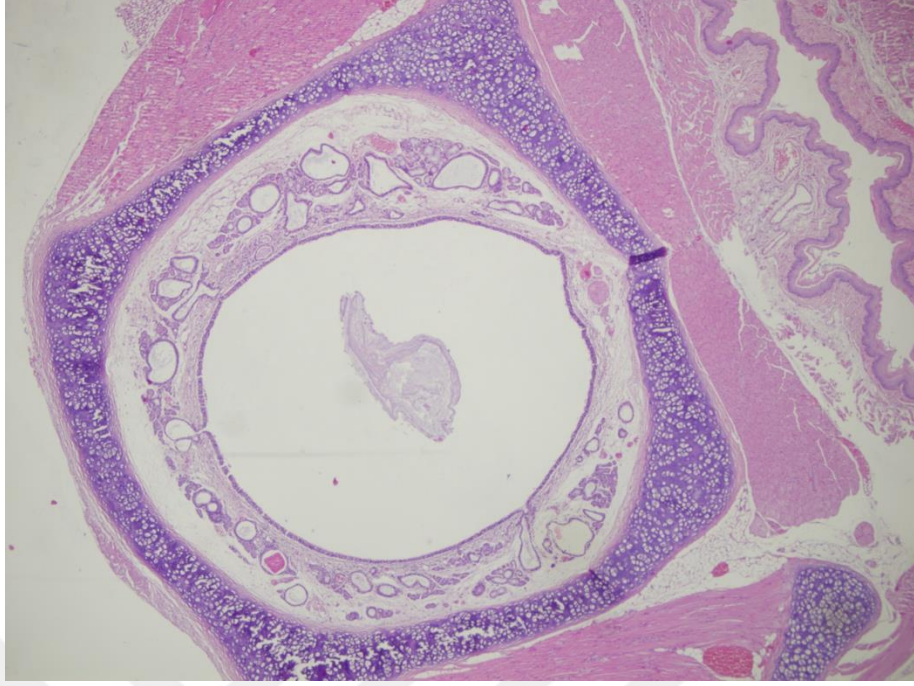
Tablo 9: Gruplara göre larenksteki histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi.

Sıçanların larenks mukozasındaki ödem düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji ve LTRA grubu sıçanların larenks mukozasındaki ödem düzeyleri, kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,003; p=0,003; p<0,01). Antihistaminik ve aprepitant gruplarında ise alerji grubuna göre larenks mukozasındaki ödem azalmıştır fakat anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0,05).

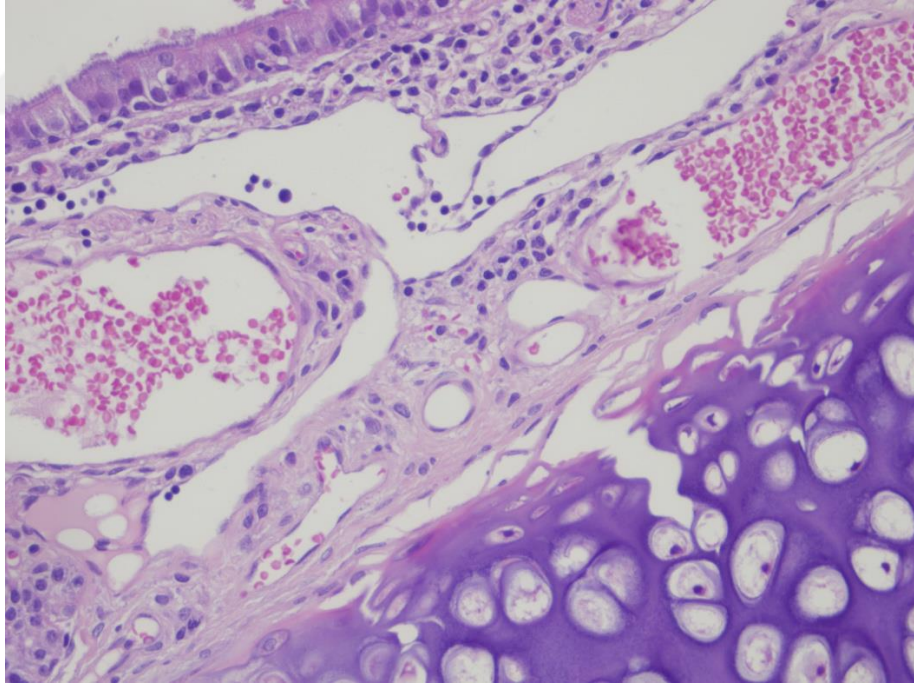
Larenks mukozasındaki vasküler dilatasyon düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,032$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; kontrol grubu sıçanların larenks mukozasındaki vasküler dilatasyon düzeyleri, alerji grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,023$; $p<0,05$). Antihistaminik, LTRA ve aprepitant gruplarında alerji grubuna göre larenksteki vasküler dilatasyonun azaldığı gözlenmiştir ancak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Larenks mukozasındaki psödostratifikasyon düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji grubu sıçanların psödostratifikasyon düzeyleri, kontrol, antihistaminik ve aprepitant grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,002$; $p=0,030$; $p<0,05$). LTRA grubunda ise alerji grubuna göre larenks mukozasındaki psödostratifikasyon düzeyleri azalmıştır fakat anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

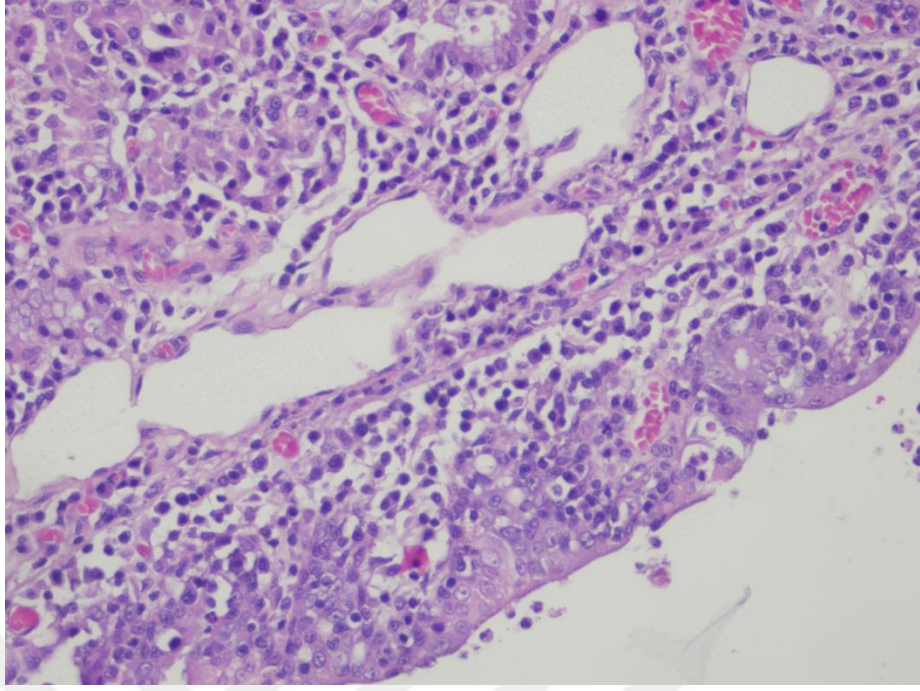
Sıçanların larenks mukozasındaki inflamasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; alerji ve antihistaminik grubu sıçanların inflamasyon düzeyleri, kontrol grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,045$; $p<0,05$). LTRA ve aprepitant grubunda ise alerji grubuna göre larenks mukozasındaki inflamasyon azalmıştır fakat anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$).



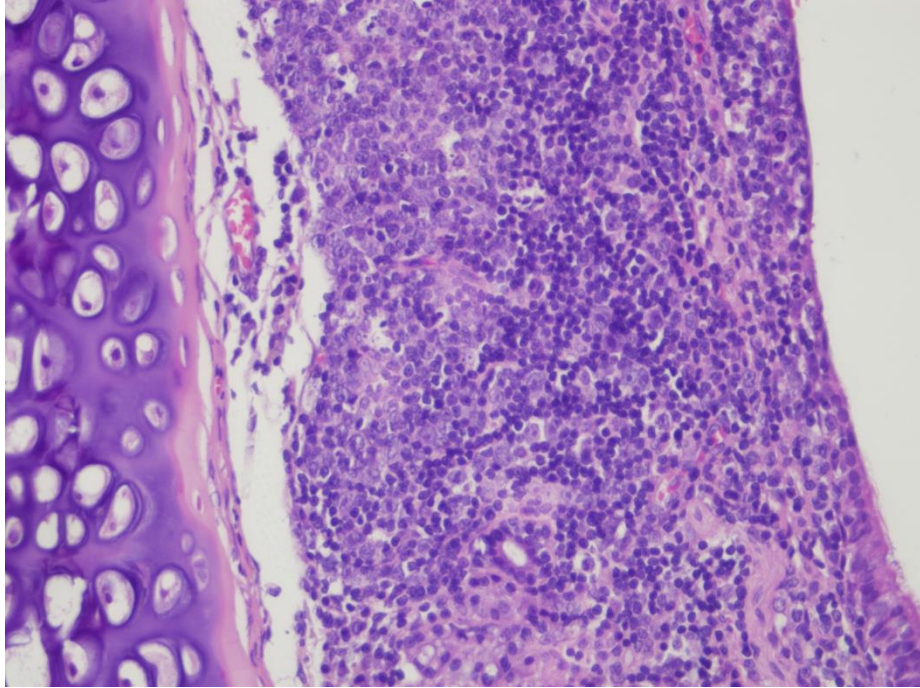
Resim 14: Normal larenks görüntüsü. (X40; H&E)



Resim 15: Orta derecede vasküler dilatasyon. (X400; H&E)



Resim 16: Yoğun derecede inflamasyon. (X400; H&E)



Resim 17: Orta derecede psödostratifikasyon. (X400; H&E)

5.TARTIŞMA

Alerjik rinit, burun mukozasının IgE ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Prevelansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte dünya genelinde 500 milyondan fazla hastanın alerjik rinit olduğu tahmin edilmektedir (21). Tüm dünya genelinde erişkinlerdeki prevelansı %10-30 iken çocuklarda bu oran %40 seviyelerine çıkabilmektedir (1).

Alerjik rinit, görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle ve komorbiditesi ve komplikasyonlarının sık olması nedeniyle genel bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Kişinin yaşam kalitesini, günlük aktivitelerini, bilişsel işlevlerini ve uyku kalitesini de olumsuz etkileyerek hastalarda sıklıkla rahatsız edici semptomlar oluşturmaktadır. Etkilediği anatomik bölge nedeniyle de rinite ek olarak efüzyonlu otitis media, kronik rinosinüzit ve gastroözofageal reflü de alerjik rinite eşlik edebilir. Hatta bu hastalarda ek olarak larengeal semptomlar olan ses kısıklığı, boğazı temizleme hissi, globus ve tekrarlayan öksürükler de görülebilmektedir.

Alerjik rinit fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilgili olarak son zamanlarda önemli gelişmeler yaşanmış olmasına rağmen tedavi ile ilgili araştırmalar günümüzde devam etmektedir. Tedavide ilk ve en önemli basamak alerjiden korunmak olmakla beraber bu mümkün değilse veya yetersiz ise ilaç tedavisi tercih edilmektedir. Diğer bir seçenek ise uzun süreli bir tedavi olan, alerjene desensitizasyon oluşturarak semptomların kalıcı rahatlamasını sağlayan immünoterapidir (70).

Alerjik rinit konusunda birçok çalışma mevcuttur fakat hastaların büyük bir kısmında larengeal semptomlar da gelişmesine rağmen alerjinin larenks üzerine etkileri net araştırılmamıştır. Günümüzde ses kısıklığı, boğazı temizleme hissi gibi larengeal semptomlar ile hekime başvuran hastalara laringofaringeal reflü gibi teşhisler konulup tedaviye yanıt alınamayan birçok durum oluşabilmektedir. Özellikle sesini sürekli kullanmak zorunda olan hastalar ve profesyonel ses sanatçıları doğru tanı ve tedavi ile hastaların semptomları azaltılabilmektedir.

Substance P hem burunda hem de larenkste alerji oluşumunda hem santral hem de periferik sinirlerin aksonal yollarında rol alan bir nörotransmitterdir. Aynı

zamanda salındığında histaminin de salınımını tetikleyebilen bir madde olduğu düşünüldüğünden çalışmamızda inhibisyonu ile oluşabilecek etkileri incelenmiştir. Daha önce klinik kullanımının dışında başka birçok hastalığın patofizyolojisinde de araştırılmıştır.

Periferik dokularda, duyuşal C liflerinin aktivasyonu ile akson refleksi yoluyla nöropeptitler salınmaktadır. Kemirgenlerin havayollarında bu yolla substance P, nörokinin A ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) mediatörlerinin açığa çıktığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiş ve hava yolu düz kaslarının kasılmasını, plazma ekstrasvazasyonunu, mukus hipersekresyonunu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu indüklediği izlenmiştir (71). Bu çalışmaların bir sonucu olarak Substance P'nin nörojenik inflamasyon sonucu astım patofizyolojisinde önemli rol aldığı düşünülmüştür fakat klinik çalışmalarda etkisinin sınırlı olduğu saptanmıştır (72). Son birkaç yılda aprepitantın akciğer kanseri hastalarında öksürüğü azaltması için kullanılabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (73,74).

Substance P'nin ayrıca parakrin olarak immün sistem hücreleri tarafından da üretildiği görülmüştür. Bu yolla deride oluşan kaşıntı ve inflamasyona da neden olduğu düşünülen Substance P'nin antagonisti olarak aprepitantın tedavi üzerine etkisi daha önceki yıllarda araştırılmış (75,76) fakat yakın zamanda yapılan bir derlemede anlamlı bir etki saptanmadığı belirtilmiştir (77).

Alerjik rinitte tedavi arayışları sırasında çok sayıda hayvan deneyi yapılmıştır ve deney hayvanlarında alerjik rinit modeli oluşturmak için çeşitli alerjenler kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; ovalbumin, ev tozu akarı alerjisi, japon sedir ağacı poleni, Staphylococcal enterotoxin B, Schistosoma mansoni egg antijeni gibi maddelerdir. Çalışmamızda Kar ve ark (67) tarafından alerjik rinit modeli için önerildiği dozlarda ve zamanlamalarda ovalbumin maddesi kullanılmıştır. Oluşturulan alerjik rinit modeli ile sıçanlarda alerjik değişikliklerin olduğu hem semptomatik olarak hem de histopatolojik olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda alerjik rinit modeli oluşturulan çalışmamızda larenkste de histopatolojik olarak alerjinin olduğu gösterilmiştir.

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan antihistaminik ve LTRA çalışmamızda kullanılmıştır. Semptomatik olarak antihistaminiklerin burundaki kaşıntı ve hapşıрма semptomlarını azalttığı, LTRA'nın ise etkilemediği bilinmektedir (40). Feng ve ark (77) yaptığı bir derlemede 4458 hastalık 14 randomize kontrollü çalışmada antihistaminiklerin gündüz oluşan burun akıntısı, burun kaşıntısı gibi nazal semptomlar üzerine; LTRA'nın ise daha çok burunda tıkanıklık, gündüz uyandığında oluşan yorgunluk gibi semptomlar üzerine daha etkili olduğu izlenmiştir. Göz semptomları üzerine etkilerinin ve hayat kalitesini ölçen anketler sonuçları üzerine benzer etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bozkurt ve ark (79) yaptığı çalışmada ovalbumin ile alerjik rinit modeli oluşturulmuş sıçanlarda kortikosteroid, LTRA ve anti-IgE ajan olan omalizumab tedavilerinin burunda kaşıma ve hapşıрма semptomlarını istatistiksel anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise (80), alerjik rinit modeli oluşturulmuş sıçanlarda intranazal antihistaminik olarak azelastin kullanılmıştır, ve alerjik rinit semptomları olan burun kaşıma ve hapşıрма semptomlarını alerji grubuna kıyasla anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, tedavilerin son gününde değerlendirilen burun kaşıntısı ve hapşıрма değerlerinde antihistaminik grubunda alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlanırken, LTRA grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca alerjik rinit üzerine etkisini araştırdığımız substance P antagonisti olan aprepitant maddesini uyguladığımız grupta semptomlar, alerji grubu ile benzer sonuçlar vermiştir ve aprepitantın alerjik rinit semptomları olan burun kaşıntısı ve hapşırık üzerine etkili olmadığı izlenmiştir.

Alerjik rinit tedavisinde önemli bir rol oynayan ve tüm majör semptomlar üzerine etkisi olan ve nazal steroidler gibi ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardan bir diğeri olan antihistaminikler, daha önce birçok çalışmada değerlendirilmiş ve nazal mukoza üzerine histopatolojik etkileri gösterilmiştir. Tatar ve ark yaptığı bir çalışmada (81) çalışmamızdakine benzer olarak ovalbumin ile alerjik rinit modeli oluşturulduktan sonra oral desloratadin (10 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Bu gruptaki sıçanların nazal mukozasının histopatolojik değerlendirilmesinde ödemin azaldığı, respiratuar epitelin bazal membranlarında hasarların oluştuğu, silya kaybının devam ettiği, inflamatuvar hücrelerin azaldığı, lamina propria fibroblastların arttığı ve kollajen liflerinin oluştuğu izlenmiştir. Bu sonuçlar kontrol ve alerji grupları ile

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. Başka bir çalışmada ise (82) intranazal azelastinin nazal mukoza üzerindeki etkisini histopatolojik olarak incelemişlerdir. Eozinofil ve mast hücre infiltrasyonunun azaldığını, inflamatuvar hücrelerin azaldığını ve respiratuvar epitel yüzeyinde fokal goblet hücre metaplazisinin olduğunu saptamışlardır. Antihistaminik uygulamasının oral ve nazal uygulamaları arasında histopatolojik olarak değişimlerin farklı olabileceği anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise ovalbumin ile indüklenen alerjik rinit modeli oluşturulmuş sıçanlarda oral desloratadin (10 mg/kg/gün) kullanılmış olup, eozinofil infiltrasyonunu alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalttığı izlenmiştir; respiratuvar epiteldeki goblet hücresi artışı ve inflamatuvar hücre miktarını azalttığı fakat bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda alerjik rinit modeli oluşturulmuş sıçanlarda diğer çalışmalardan farklı olarak larenkste değişiklikler de incelenmiş olup larenks mukozasında oluşan psödostratifikasyonun alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalttığı izlenmiştir; ödem ve vasküler dilatasyonu da azalttığı gösterilmiştir fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

LTRA, patofizyolojisinde alerjinin rol oynadığı alerjik rinit ve astım gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilen, daha çok diğer ilaçlarla kombine edilen ilaç grubudur. Bozkurt ve ark (79), yaptıkları çalışmada montelukastın nazal mukozada ve paranazal sinüs mukozasındaki etkilerini incelemişlerdir. Nazal mukozada ve sinüs mukozasında epitel ve submukozal alanda orta-ağır inflamasyon izlenmiş, mast hücre triptaz pozitif ve mast hücre kimaz pozitif hücrelerin tedavi verilmemiş alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda ise montelukastın nazal mukozadaki eozinofil infiltrasyonunu tedavi verilmemiş alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalttığı; vasküler dilatasyonunu, goblet hücre artışı, inflamatuvar hücre artışı ve plazma hücre infiltrasyonunu da azalttığı, fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir. Larenks incelemelerinde ise montelukastın vasküler dilatasyonu, psödostratifikasyonu ve inflamasyonu azalttığı izlenmiştir, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Larenks üzerindeki ödem üzerine ise tedavi verilmemiş alerji grubu ile benzer bulgular izlenmiştir.

Substance P antagonisti olan aprepitant, daha önce alerjik durumlardan bazıları olan astım, kaşıntı gibi hastalıklarda kullanılmıştır fakat alerjik rinitteki etkisi konusunda örnek bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışma; aprepitantın alerjik rinitin semptomları, alerjik rinitte tedavi olarak kullanıldığında nazal mukozada ve larenkste oluşan histopatolojik değişiklikler üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Nazal mukozada tedavi verilmemiş alerji grubuna kıyasla goblet hücre artışını azalttığı izlenmiştir, diğer nazal değişiklikler üzerine aprepitantın etkisi izlenmemiştir. Larenks üzerinde ise psödostratifikasyonu, tedavi almamış alerji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalttığı görülmüştür. Ödem, vasküler dilatasyon ve inflamasyon da azalmış olarak izlenmiştir fakat bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi olarak kullanıldığı dönemde sıçanlarda aprepitantın herhangi bir yan etkisi ile karşılaşılmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda antihistaminik ve montelukastın burun kaşıntısı ve hapşıma gibi nazal semptomlar üzerine ve histopatolojik incelemelerde literatüre benzer bulgulara saptadık. Bunlara ek olarak alerjik rinit modeli oluşturulan sıçanlarda larenkste de alerjik değişiklikler olabileceğini gösterdik. Aprepitantın ise nazal semptomlar üzerine etkisi saptamamıştır fakat histopatolojik incelemelerde nazal mukoza ve larenksteki alerjik bulguları azaltabildiğini gösterilmiştir. Çalışmamızda aprepitantın alerjik rinitte alternatif bir ilaç olarak kullanılabileceği, ek çalışmalar ve daha büyük gruplar üzerinde denenerek etkilerinin daha net anlaşılması gerektiğine kanaat getirilmiştir.

6.SONUÇLAR

Alerjik rinit, toplumda sık görülen ve kronik bir hastalık olması nedeniyle uzun yıllardır birçok ilaç tedavide kullanılmaktadır ve alternatif tedavi ajanları araştırılmaktadır. Antihistaminik ve LTRA'nın alerji oluşturan larenks üzerine etkisi ve aprepitant tedavisinin hem alerjik rinit semptomlarına hem de larengeal semptomlar üzerine tedavide alternatif olup olamayacağı bu çalışmada araştırılmıştır.

Çalışmamızda aprepitantın alerjik rinitin nazal semptomları üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Histopatolojik incelemelerde ise nazal mukoza üzerinde goblet hücre artışını azalttığı izlenmiştir. Larenkste ise psödostratifikasyonu alerji grubuna kıyasla anlamlı olarak azaltmıştır; ödem, vasküler dilatasyon ve inflamasyon da azalmış olarak izlenmiştir fakat bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aprepitanta karşı deneyde kullanılan dozlarda yan etki saptanmamıştır.

Sonuç olarak aprepitant, alerji patofizyolojisindeki sinirsel iletim yollarında nörotransmitter olan substance P inhibisyonu yaparak alerjik rinitte kullanımı araştırılmıştır ve nazal semptomlar olan burun kaşınması ve hapşırık üzerine etki etmemiştir. Histopatolojik olarak burun mukozası ve larenks mukozasında oluşturulan alerji modeli üzerinde etkileri mevcuttur fakat bu etkilerin alerjik rinitin nazal ve larengeal semptomları üzerine nasıl bir değişim yaptığını daha geniş hasta gruplarında daha uzun süreli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mims JW. Epidemiology of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Eylül 2014;4 Suppl 2:S18-20.
2. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(6):345-61.
3. Georgopoulos R, Toskala EM, Krouse JH. Allergy, Reactive Airway Disease, and Rhinosinusitis: The Unified Airway. İçinde: Fried MP, Tabae A, Sataloff RT, editörler. *Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2016.
4. Kridel RWH, Kelly PE, MacGregor. The Nasal Septum. İçinde: Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Richardson MA, vd., editörler. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 4th edition. Philadelphia, USA: Mosby; 2005. s. 1001-27.
5. Walsh WE, Kern RC. Sinonasal Anatomy, Function, and Evaluation. İçinde: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editörler. *Head & Neck Surgery –Otolaryngology*. 4th edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. s. 307-18.
6. Putz R. Head Anatomy. İçinde: Putz R, Pabst R, editörler. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 14th Edition. Hannover, Germany: Elsevier; 2006. s. 32-117.
7. Van Cauwenberge P, Sys L, De Belder T, Watelet J-B. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am*. Şubat 2004;24(1):1-17.
8. Fatakia A, Winters R, Amedee RG. Epistaxis: A Common Problem. *Ochsner J*. 2010;10(3):176-8.
9. Ballenger JJ. Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. İçinde: Snow JB, Ballenger JJ, editörler. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery*. 16th edition. Ontario, Canada: BC Decker Inc.; 2003. s. 547-60.
10. Çaylan R. Larenks Anatomi ve Fizyolojisi. İçinde: Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 1109-20.
11. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 27 Nisan 2011;9:Doc07.
12. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol*. Ağustos 2000;120(5):580-95.
13. Cole P. Nasal and oral airflow resistors. Site, function, and assessment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Ağustos 1992;118(8):790-3.
14. Schwab JA, Zenkel M. Filtration of particulates in the human nose. *Laryngoscope*. Ocak 1998;108(1 Pt 1):120-4.
15. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. Ekim 1998;23(5):403-13.

16. Laoukili J, Perret E, Willems T, Minty A, Parthoens E, Houcine O, vd. IL-13 alters mucociliary differentiation and ciliary beating of human respiratory epithelial cells. *J Clin Invest.* Aralık 2001;108(12):1817-24.
17. Doty R, Bromley S, Panganiban W. Olfactory Function and Dysfunction. İçinde: Bailey BJ, Johnson JT, editörler. *Otolaryngology Head & Neck Surgery.* 4th edition. Texas, USA: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. s. 289-305.
18. Waldeck C, Vocke K, Ungerer N, Frings S, Möhrle F. Activation and desensitization of the olfactory cAMP-gated transduction channel: identification of functional modules. *J Gen Physiol.* Kasım 2009;134(5):397-408.
19. Woodson GE. Laryngeal and Pharyngeal Function. İçinde: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Robbins KT, Thomas JR, Lesperance MM, vd., editörler. *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 7th Edition. Philadelphia, USA: Elsevier; 2021. s. 799-807.
20. Gudis DA, Cohen NA. Cilia dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am.* Haziran 2010;43(3):461-72, vii.
21. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, vd. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* Nisan 2008;63 Suppl 86:8-160.
22. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, vd. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:44.
23. Zhang L, Han D, Huang D, Wu Y, Dong Z, Xu G, vd. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149(1):47-57.
24. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm.* Ağustos 2004;10(4):310-7.
25. Ng TP, Tan WC. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *Int J Epidemiol.* Haziran 1994;23(3):553-8.
26. Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, vd. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Prev Med.* Ağustos 1998;27(4):617-22.
27. Dotterud LK, Odland JO, Falk ES. Atopic diseases among adults in the two geographically related arctic areas Nikel, Russia and Sør-Varanger, Norway: possible effects of indoor and outdoor air pollution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mart 2000;14(2):107-11.
28. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* Kasım 2004;24(5):758-64.
29. Ozkaragöz K, Cakin F. Atopic children in Turkey. *Ann Allergy.* Ocak 1969;27(1):13-7.
30. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalıoğlu G, Akpınarlı A, vd. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol.* Haziran 2006;17(4):269-77.

31. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, vd. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J*. Nisan 2009;33(4):724-33.
32. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. Kasım 2000;106(5 Suppl):S201-205.
33. Duman H, Misirlioğlu ED, Giniş T, Bostanci İ. Çocuklarda Alerjik Rinit. *Çocuk Dergisi*. 01 Nisan 2010;10(2):62-8.
34. Sultész M, Katona G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Mayıs 2010;74(5):503-9.
35. Fuertes E, Brauer M, MacIntyre E, Bauer M, Bellander T, von Berg A, vd. Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG Study. *J Allergy Clin Immunol*. Ağustos 2013;132(2):342-352.e2.
36. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, vd. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Şubat 2018;8(2):108-352.
37. Kirmaz C, Yuksel H, Bayrak P, Yilmaz O. Symptoms of the olive pollen allergy: do they really occur only in the pollination season? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):140-5.
38. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Léger D, Rugina M, Pribil C, vd. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. Haziran 2005;35(6):728-32.
39. Levetin E, Neaville W, Ausdenmoore R, Bush R. Aeroallergens and Environmental Factors. İçinde: Adelman D, Casale T, Corren J, editörler. *Manual of Allergy and Immunology*. 5th edition. Texas, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. s. 52-66.
40. Özcan M. Alerjik Rinit. İçinde: Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019. s. 513-25.
41. Portnoy JM, Jara D. Mold allergy revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Şubat 2015;114(2):83-9.
42. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. Şubat 2014;133(2):291-307; quiz 308.
43. Yücel T. Alerjik rinit fizyopatolojisi. İçinde: Önerci M, editör. *Alerjik Rinosinüzitler*. Ankara: Rekmay Ltd; 2002. s. 116-22.
44. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:563-604.
45. Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi. İçinde: Doğru H, Topuz B, editörler. *Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar*. 1. baskı. Isparta: Hamle Yayınevi; 2001. s. 75-80.
46. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, vd. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Kasım 1998;81(5 Pt 2):478-518.

47. Scadding GK, Scadding GW. Diagnosing Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. Mayıs 2016;36(2):249-60.
48. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, vd. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Şubat 2015;152(1 Suppl):S1-43.
49. Sharma S, Kathuria PC, Gupta CK, Nordling K, Ghosh B, Singh AB. Total serum immunoglobulin E levels in a case-control study in asthmatic/allergic patients, their family members, and healthy subjects from India. *Clin Exp Allergy*. Ağustos 2006;36(8):1019-27.
50. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy*. 15 Nisan 2005;3(1):4.
51. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, vd. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. Ocak 2012;67(1):18-24.
52. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. Ekim 1998;102(4 Pt 1):558-62.
53. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82.
54. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol*. Kasım 1991;88(5):758-62.
55. Karakaya G, Ozturk AB, Kalyoncu AF. Prediction of atopy by skin prick tests in patients with asthma and/or persistent rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Şubat 2012;40(1):37-40.
56. Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı. İçinde: Önerci M, editör. Alerjik rinosinüzitler. Ankara: Rekmay Ltd; 2002. s. 55-107.
57. Sánchez-López G, Cizur M, Sanz B, Sanz ML. Prick-prick with fresh foods in patients with latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. Ekim 2000;10(5):280-2.
58. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 07 Temmuz 2010;(7):CD001563.
59. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE, Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Ağustos 2004;93(2):154-9.
60. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79.
61. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E, vd. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20.
62. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, vd. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol*. Ekim 2011;128(4):808-815.e7.
63. Roth DF, Ferguson BJ. Vocal allergy: recent advances in understanding the role of allergy in dysphonia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. Haziran 2010;18(3):176-81.

64. Campagnolo A, Benninger MS. Allergic laryngitis: chronic laryngitis and allergic sensitization. *Braz J Otorhinolaryngol.* Haziran 2019;85(3):263-6.
65. Badri H, Smith JA. Emerging targets for cough therapies; NK1 receptor antagonists. *Pulm Pharmacol Ther.* Aralık 2019;59:101853.
66. Chahl LA. Tachykinins and neuropsychiatric disorders. *Curr Drug Targets.* Ağustos 2006;7(8):993-1003.
67. Kar M, Bayar Muluk N, Bafaqeeh SA, Cingi C. Consensus on the methodology for experimental studies in allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* Haziran 2019;121:68-71.
68. 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.
69. Senturk E, Yildirim YS, Dogan R, Ozturan O, Guler EM, Aydin MS, vd. Assessment of the effectiveness of cyclosporine nasal spray in an animal model of allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Ocak 2018;275(1):117-24.
70. Hanci D, Şahin E, Muluk NB, Cingi C. Immunotherapy in all aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Haziran 2016;273(6):1347-55.
71. Kröll F, Karlsson JA, Lundberg JM, Persson CG. Capsaicin-induced bronchoconstriction and neuropeptide release in guinea pig perfused lungs. *J Appl Physiol* (1985). Nisan 1990;68(4):1679-87.
72. Ramalho R, Soares R, Couto N, Moreira A. Tachykinin receptors antagonism for asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 02 Ağustos 2011;11:41.
73. Noronha V, Bhattacharjee A, Patil VM, Joshi A, Menon N, Shah S, vd. Aprepitant for Cough Suppression in Advanced Lung Cancer: A Randomized Trial. *Chest.* Haziran 2020;157(6):1647-55.
74. Smith JA, Harle A, Dockry R, Holt K, Russell P, Molassiotis A, vd. Aprepitant for Cough in Lung Cancer. A Randomized Placebo-controlled Trial and Mechanistic Insights. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Mart 2021;203(6):737-45.
75. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med.* 01 Ekim 2009;361(14):1415-6.
76. Ständer S, Luger TA. NK-1 Antagonists and Itch. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;226:237-55.
77. Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerss J, vd. Aprepitant in Anti-histamine-refractory Chronic Nodular Prurigo: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Phase-II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol.* 01 Nisan 2019;99(4):379-85.
78. Feng Y, Meng Y-P, Dong Y-Y, Qiu C-Y, Cheng L. Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines: a meta-analysis of current evidence. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 29 Haziran 2021;17(1):62.
79. Bozkurt MK, Tülek B, Bozkurt B, Akyürek N, Öz Mehmet null, Kiyici A. Comparison of the efficacy of prednisolone, montelukast, and omalizumab in an experimental allergic rhinitis model. *Turk J Med Sci.* 2014;44(3):439-47.

80. Hancı D, Altun H, Çetinkaya EA, Muluk NB, Cengiz BP, Cingi C. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic rhinitis in a rat model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Mayıs 2016;84:81-7.
81. Tatar A, Yayla M, Kose D, Halici Z, Yoruk O, Polat E. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model. *Rhinology*. Eylül 2016;54(3):266-72.
82. Acar M, Muluk NB, Yigitaslan S, Cengiz BP, Shojaolsadati P, Karimkhani H, vd. Can curcumin modulate allergic rhinitis in rats? *J Laryngol Otol*. Aralık 2016;130(12):1103-9.

