



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL ALERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULAN
TAVŞANLARDA İNTRANAZAL BOTULİNUM TOKSİN
TİP A İNFİLTRASYONUNUN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Salih GÜNEŞ

KAYSERİ – 2015



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI**

**DENEYSEL ALERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULAN
TAVŞANLARDA İNTRANAZAL BOTULİNUM TOKSİN
TİP A İNFİLTRASYONUNUN ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Salih GÜNEŞ

**Danışman
Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi Tarafından TTU-2014-5043 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık ve yapım aşamalarında bana yol gösteren ve yardımcı olan, uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI'ya,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı eski başkanı Prof. Dr. Ercihan GÜNEY'e, Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yaşar ÜNLÜ'ye, Prof. Dr. Mustafa ERKAN'a, Doç. Dr. İbrahim KETENCİ'ye, Doç. Dr. Mehmet Akif SOMDAŞ'a, Doç. Dr. Sedat ÇAĞLI'ya, Doç. Dr. İmdat YÜCE'ye, Yrd. Doç. Dr. M. İlhan ŞAHİN'e ve Öğr. Gör. Dr. Alperen VURAL'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bana her türlü desteği sağlayan başta Dr. Deniz AVCI olmak üzere tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görev yapan diğer tüm personel arkadaşlara,

Tez çalışmamı tamamlamamda emeklerini esirgemeyen DEKAM çalışanlarına, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Barış Derya ERÇAL'a, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet Fatih SÖNMEZ'e,

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda olan aileme ve her konuda yardımcım, yol arkadaşım, canım eşim Meltem'e

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Murat Salih GÜNEŞ

Kayseri – 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Burun Anatomisi	3
2.2. Burun Fizyolojisi	6
2.2.1. Solunum.....	6
2.2.2. Solunum Havaının Isı ve Neminin Ayarlanması.....	6
2.2.3. Koruma ve Temizleme.....	7
2.2.4. Koku.....	7
2.3. Rinitler	8
2.4. Alerjik Rinit Tanımı ve Sınıflaması	8
2.5. Epidemiyoloji	10
2.6. Risk Faktörleri	11
2.6.1. Genetik Yatkınlık.....	11
2.6.2. Çevresel Etkenler	11
2.6.3. Prenatal Faktörler ve Beslenme	12
2.6.4. Alerjenler	12
2.7. Alerjik Rinitte İmmünopatogenez	13
2.7.1. IgE Bağımlı Mekanizmalar.....	14
2.7.2. Nazal Mukozal İnflamasyon ve İnflamatuar Hücreler	15
2.7.2.1. Mast Hücreleri.....	15
2.7.2.2. Bazofiller.....	16

2.7.2.3. Eozinofiller.....	16
2.7.2.4. T Hücreler	16
2.7.3. Nörojenik Mediatörler	18
2.8. Alerjik Rinit ve Konkalar	18
2.9. Klinik Bulgular ve Tanı.....	19
2.9.1. Anamnez	19
2.9.2. Fizik Muayene	19
2.9.3. Laboratuvar	20
2.9.3.1. <i>in vitro</i> Testler	20
2.9.3.2. <i>in vivo</i> Testler	21
2.9.3.3. Provokasyon Testleri.....	22
2.10. Tedavi	22
2.10.1. Alerjiden Korunma ve Çevre Kontrolü.....	22
2.10.2. Medikal Tedavi	23
2.10.2.1.Oral Antihistaminikler	25
2.10.2.2. Topikal Antihistaminikler	25
2.10.2.3. Kortikosteroidler	26
2.10.2.3.1. Topikal Kortikosteroidler	26
2.10.2.3.2. Sistemik Kortikosteroidler.....	26
2.10.2.4. Lökotrien Antagonistleri	27
2.10.2.5. Oral ve Topikal Dekonjestanlar	27
2.10.2.6. Kromolinler	28
2.10.2.7. Antikolinerjikler.....	28
2.10.3. İmmünoterapi.....	28
2.10.4. Cerrahi Tedavi	29
2.11. Botulinum Toksini.....	30
2.11.1. Botulinum Toksininin Etki Mekanizması.....	32
2.11.2. Botulinum Toksininin Klinik Kullanım Prensipleri	33

2.11.3. Sağlık Personeli ve Hastalar İçin Güvenlik Önlemleri ve Saklama Koşulları.....	33
2.12. Tavşan Burun Anatomisi.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	61
TEZ ONAY SAYFASI.....	75

KISALTMALAR

AB/PAS	: Alcian Blue-Periyodik Asit Schiff
Al (OH)3	: Alüminyum Hidroksit
AR	: Alerjik Rinit
ARIA	: Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
Btx-A	: Botulinum Toksin Tip A
CCL17	: C-C Kemokin Ligand 17
CCR3	: C-C Kemokin Reseptör 3
ECRHS	: European Community Respiratory Healty Survey
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj-Koloni Stimülatör Faktör
HE	: Hematoksilen-Eozin
ICAM	: Hücrelerarası Adezyon Molekülü
IgE	: İmmünoglobulin E
IL	: İnterlökin
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MIP	: Makrofaj İnflamatuar Protein
NARES	: Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome
OVA	: Ovalbumin
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
RAST	: Radio Allergo Sorbent Test
TGF-beta	: Transforme Edici (Dönüştürücü) Büyüme Faktörü-Beta
Th0	: Farklılaşmamış T Hücreleri

TNF-alfa	: Tumor Nekrozis Faktör-alfa
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
ve ark.	: Ve arkadaşları
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Rinit sınıflaması	8
Tablo 2.	Thommen kuralları	13
Tablo 3.	İmmünoterapi endikasyonları	29
Tablo 4.	Deney başlangıcı ve 21. günde ölçülen serum spesifik OVA IgE değerleri	44
Tablo 5.	Nazal kavite, septum ve lateral duvarların semikantitatif histopatolojik değerlendirme sonuçları.....	44
Tablo 6.	Yassı hücreli metaplazi açısından grupların karşılaştırılması.....	45
Tablo 7.	Goblet hücre artışı açısından grupların karşılaştırılması	46
Tablo 8.	Bağ dokusu artışı yönünden grupların karşılaştırılması	46
Tablo 9.	Vasküler proliferasyon ve konjesyon yönünden grupların karşılaştırılması	47
Tablo 10.	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ve eozinofil artışı yönünden grupların karşılaştırılması	48
Tablo 11.	Kondrosit hipertofisi yönünden grupların karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Burun Dış İskelet Yapısı.....	3
Şekil 2.	Nazal Septum Anatomisi	4
Şekil 3.	Lateral Nazal Duvar.....	5
Şekil 4:	Nazal Kavite Sinirleri	6
Şekil 5:	ARIA Çalışma Grubu Alerjik Rinit Sınıflaması.....	10
Şekil 6.	Alerjik rinit patogenezi	14
Şekil 7:	Alerjik rinit patogenezinde Th ₂ lenfositlerin rolü.....	17
Şekil 8:	Alerjik rinitte konka hipertrofisi	18
Şekil 9.	Sırasıyla alerjik selam, alerjik shiners ve Dennie-Morgan çizgileri.....	20
Şekil 10.	Alerjik rinitte tedavi algoritması.....	24
Şekil 11.	Botulinum toksin serotiplerinin etki mekanizması.	32
Şekil 12.	Uygulanan Btx-A'nın ticari formu	34
Şekil 13:	Burun cildi soyulup nazal tip kesildikten sonra septumun ve lateral nazal duvarların görünümü	35
Şekil 14.	Tavşanda lateral nazal duvarın gerçek ve şematik görünümü	35
Şekil 15.	Tavşanların anterior rinoskopik muayenesi.....	37
Şekil 16.	Santral kulak arterinden kan alınması.....	38
Şekil 17.	İntraperitoneal OVA solüsyonu enjeksiyonu.....	39
Şekil 18.	İntranazal OVA solüsyonu uygulaması	40
Şekil 19.	Tavşanların ventral (alt) konkalarına Btx-A infiltrasyonu	41
Şekil 20.	Burun derisi soyulup nazal tip kesildikten sonra septum ve lateral nazal duvarın görünümü.....	41
Şekil 21.	Yassı hücreli metaplazi bulgusuna ait görüntü	45
Şekil 22.	Goblet hücre artışı bulgusuna ait görüntü.....	46
Şekil 23.	Vasküler dilatasyon, vasküler proliferasyon, kondrosit hipertrofisi, inflamatuvar hücre artışı ve bağ doku artışlarına ait görüntü	47
Şekil 24.	Eozinofil artışı bulgusuna ait görüntü.....	48

DENEYSEL ALERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA İNTRANAZAL BOTULİNUM TOKSİN TİP A İNFİLTRASYONUNUN ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Alerjik rinitte tedaviler çoğunlukla semptomlara yöneliktir ve kür sağlayamamaktadır. Bu nedenle yeni küratif tedavi strateji arayışları devam etmektedir. Bu amaçla alerjik rinit modeli oluşturmak ve çeşitli uygulamaların etkilerini araştırmak için çok sayıda deneysel araştırmalar yapılmaktadır. Botulinum toksini anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum*'un ürettiği bir proteindir. Son yıllarda otolaringoloji alanında da oldukça yaygın kullanılmaya başlanan botulinum toksini alerjik rinitte de araştırma konusudur. Bu çalışmada deneysel olarak alerjik rinit modeli oluşturulmuş tavşanlarda intranazal Btx-A infiltrasyonunun etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 15 adet Yeni Zelanda ırkı, 20–24 haftalık, ortalama ağırlığı 3000 gr olan erkek tavşan alındı. Deney hayvanları; A grubunda; alerjik rinit oluşturulan ve hiçbir tedavi uygulanmayan 5 tavşan, B grubunda; alerjik rinit oluşturulup, intranazal Btx-A infiltrasyonu yapılan 5 tavşan, C grubunda ise; alerjik rinit oluşturmaksızın sadece serum fizyolojik uygulanan 5 tavşan (kontrol grubu) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Deney hayvanları çalışma başlangıcında ve her intranazal uygulama öncesinde düzenli olarak muayene edildi. A ve B grubu tavşanlarına intraperitoneal ve intranazal yolla ovalbümin (OVA) uygulanarak alerjik rinit modeli oluşturuldu. Çalışmanın 21. gününde B grubu tavşanlarına intranazal Btx-A infiltrasyonu yapıldı. Çalışmanın 32. gününde tüm tavşanlar kurban edilerek tavşanların nazal kavimleri, konkaları ve septumları histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Tavşanların burun muayenelerinde alerjik rinit modeli oluşturulan gruplarda seröz burun akıntısı saptanırken tedavi grubunda Btx-A infiltrasyonu sonrası seröz burun akıntısının azalarak kesildiği gözlemlendi. Alerjik rinit grubu tavşanlarının nazal kavite, septum ve lateral duvarlarının histopatolojik değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yassı hücreli metaplazi, inflamatuvar hücre ve eozinofil, goblet hücre artışı gibi alerjik rinit bulguları izlendi ($p>0.05$). Ayrıca bağ dokusu, vasküler proliferasyon, vasküler konjesyon, kondrositlerde hipertrofi artışı gibi alerjik rinit lehine istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı ($p<0.05$). Btx-A ile tedavi edilen

grupta ise alerjik rinitle uyumlu değişikliklerin düzeldiği ve kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü ($p>0.05$).

Sonuç: Bu bulgulardan, Btx-A uygulamasının rinoreye etkili olduğu, alerjik rinitte gözlenen histopatolojik değişiklikleri geri çevirdiği; ayrıca koruyucu etki gösterdiği sonucu çıkarılabilir. Btx-A alerjik rinit hastalarında alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Bunun için Btx-A'yı alerjik rinitli hastalar üzerinde objektif semptomlar üzerinden araştıran kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: alerjik rinit, deneysel hayvan modeli, ovalbümin, botulinum toksini tip A

**THE EFFECT OF INTRANASAL BOTULINUM TOXIN TYPE A
INFILTRATION IN RABBITS IN WHICH EXPERIMENTAL ALLERGIC
RHINITIS MODEL WAS ESTABLISHED**

ABSTRACT

Aim: Treatment modalities in allergic rhinitis is mostly symptomatic and no cure can be achieved. Thus new curative treatment strategies are still being searched and numerous experimental studies in order to establish models for allergic rhinitis and to investigate the effects of different applications on allergic rhinitis are being surveyed. Botulinum toxin is a protein produced by an anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*. Botulinum toxin which is recently widely being used in otorhinolaryngological field is also being investigated in allergic rhinitis. In the recent study, the effect of botulinum toxin type A infiltration is investigated in rabbits in which experimental allergic rhinitis model was established.

Materials and Method: Fifteen New Zealand type, 20-24 weeks old male rabbits were involved in the study and the mean weight was 3000 grams. Three groups were set; in 5 rabbits in group A, allergic rhinitis model was settled but no treatment was applied; in 5 rabbits in group B, allergic rhinitis model was settled and intranasal botulinum toxin type A infiltration was applied; in 5 rabbits in group C, no allergic rhinitis model was established and serum physiologic was applied. The rabbits underwent routine nasal examination in the beginning of the study and before each single application. Allergic rhinitis model was established by intraperitoneally applied ovalbumin in rabbits in group A and B. In the 21st day of the study, intranasal botulinum toxin type A infiltration was applied in the rabbits in group B. All of the rabbits were sacrificed in the 32nd day of the study and the nasal cavities, nasal turbinates and nasal septums were histologically examined.

Results: Serous nasal discharge was observed in the rhinoscopies of the rabbits in groups A and B and in group B, after the infiltration of botulinum toxin type A the serous nasal discharge was observed to wear off. In the histopathological evaluation of the nasal cavities, nasal septums and the lateral nasal walls of the rabbits in groups A, a statistically nonsignificant increase in the allergic rhinitis findings such as squamous

cell metaplasia, inflammatory cells, eosinophil and goblet cells were observed ($p>0.05$). Moreover, a statistically significant increase in the allergic rhinitis findings such as connective tissue and vascular proliferation, vascular congestion and chondrocyte hypertrophy were observed ($p<0.05$). In group B, histopathological examination showed similar findings with control group ($p>0.05$).

Conclusion: This study shows that the intranasal administration of botulinum toxin type A is effective in rhinorrhea and might reverse and prevent the histopathological changes in allergic rhinitis. Botulinum toxin type A might be an alternative choice of treatment in allergic rhinitis. Clinical studies investigating the effectiveness and safety of botulinum toxin in allergic rhinitis is necessary.

Key Words: allergic rhinitis, experimental animal model, ovalbumin, botulinum toxin type A

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alerjik rinit; polen, küf, ev tozu akarları gibi alerjen maddelerle temas sonrasında nazal mukozada oluşan inflamasyon nedeni ile ortaya çıkan, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşıрма, gözlerde ve boğazda kaşıntı gibi yakınmalarla seyreden bir hastalıktır. Yaygın bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkiler ve prevalansı artma eğilimindedir (1). Semptomlar çoğunlukla 12-15 yaş arasında başlar. Yaşam kalitesinin azalmasında, sinüzit, tonsillofarenjit, otitis media, konjonktivit, astım gibi kronik hastalıkların etyolojisinde ve tedaviye direncinde etkin rol oynamaktadır (2).

Hastalığa spesifik bazı sorularla alınan ayrıntılı öykü ve detaylı bir fizik muayene ile beraber laboratuvar testlerinin de yardımı ile alerjik rinit tanısı konulabilmektedir. Semptomların ortaya çıkmasından sorumlu alerjenden korunma tedavide ilk ve en önemli adımdır. Eğer korunma mümkün değilse veya yetersiz kalıyorsa, intranazal ve sistemik kortikosteroidler, histamin antagonistleri, dekonjestanlar, kromolin sodyum, antilökotrienler, antikolinerjikler, anti IgE ajanlar ve intranazal salin gibi tedaviler uygulanır (3). Uygulanan medikal tedaviler semptomları kontrol altına alabilir; ancak kür sağlamaz. Ayrıca yan etkilerinin olması, hastaların uzun süre ilaç kullanmak istememesi ve sürekli ilaç kullanımının getirdiği yüksek maliyet gibi dezavantajları da vardır. Tedavide diğer bir seçenek, hastalığın doğal seyrini değiştirme potansiyeli olan immunoterapi yöntemidir; ancak uygulamak için belirli şartlar gerektirir, her hastaya uygulanamaz, her zaman başarılı olmaz, hasta ve doktor açısından zahmetli bir yöntemdir, tedavinin uzun sürmesi (ortalama 4 yıl) yaşam kalitesini bozar ve uygulamalar sırasında anafilaksi riski bulunmaktadır (4). Alerjik rinitte septum

deviasyonu, nazal polip, konka hipertrofisi, mantar enfeksiyonu gibi patolojileri düzeltmek için cerrahi müdahale yapılabilir; ancak cerrahi de alerjiyi ortadan kaldırmaz, müdahaleden sonra hastanın medikal tedaviye devam etmesi gerekir. Bütün bu tedavi seçenekleri ve dezavantajları düşünüldüğünde hastaların yaşam kalitesine katkı sağlayacak, düşük yan etki profili olan, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli yeni tedavi stratejileri geliştirme ihtiyacından bahsedilebilir.

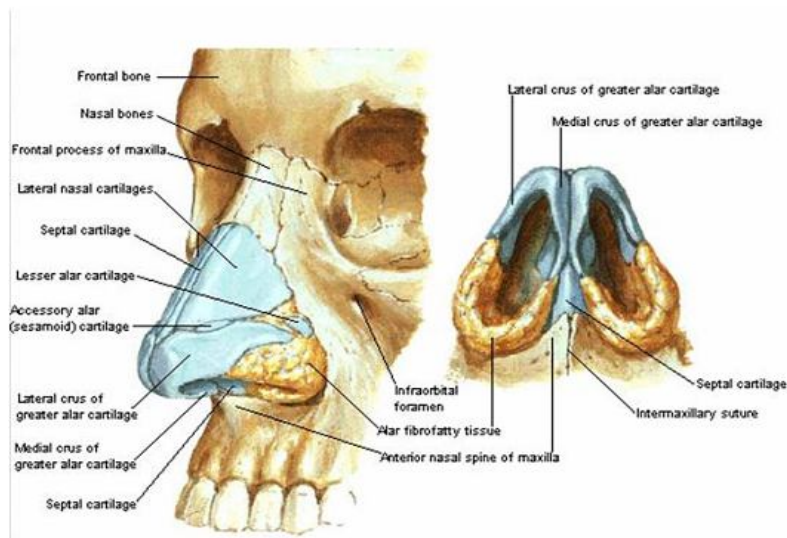
Botulinum toksini anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum*'un ürettiği bir proteindir. Son yıllarda otolaringoloji alanında da oldukça yaygın kullanılmaya başlanan botulinum toksini alerjik rinitte de araştırma konusudur (5). Botulinum toksininin nazal kavitedeki etkileri; nazal mukozadaki kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımının inhibisyonu, sfenopalatin gangliondaki preganglionik kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımının inhibisyonu, nazal bezlerde apopitozun indüksiyonu ve mediatör salınımındaki karmaşık nöral mekanizmaların inhibisyonu gibi mekanizmalarla oluşabilir (5). Çeşitli çalışmalarda, botulinum toksininin topikal veya enjekte edilerek kullanımının insanlarda alerjik veya vazomotor rinite olan etkisi ile alerjik rinit modeli oluşturulan hayvan modelleri üzerinde topikal kullanımının nazal mukozaya etkisi araştırılmıştır (5-8). Ancak botulinum toksininin konkaya infiltre edilerek etkinliğini histopatolojik olarak değerlendiren çalışma yoktur.

Medikal tedaviye yeterli cevap alınamayan ya da uzun süre ilaç kullanmak istemeyen alerjik rinitli hastalarda özellikle semptomların en yoğun yaşandığı aylarda burun anatomi ve fizyolojisini bozmayan reversibl etkili (3-6 ay) Botulinum Toksin Tip A'yı (Btx-A) alt konkaya infiltre etmenin yararlı olacağını, hastaların semptomlarının azalacağını hatta uzun süre asemptomatik kalırlarsa tamamen kür sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada deneysel olarak alerjik rinit modeli oluşturulmuş tavşanlarda intranazal Btx-A infiltrasyonunun etkinliği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

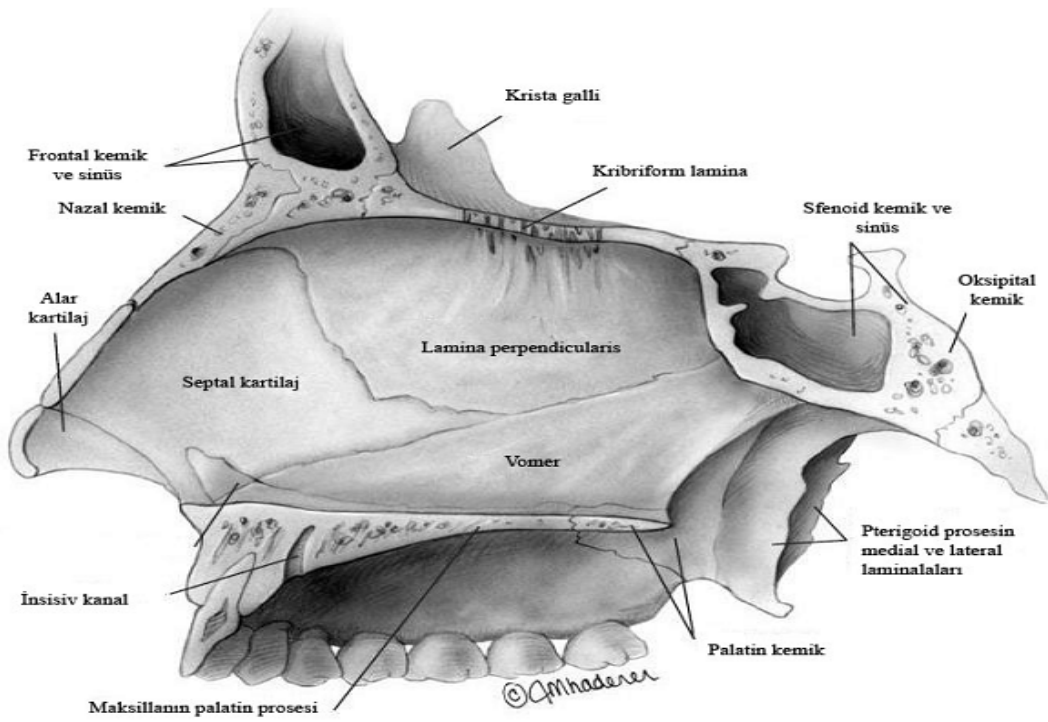
2.1. Burun Anatomisi

Burun solunum sisteminin ilk organıdır. Fizyolojik fonksiyonunun yanında yüzün ortasında yer alması nedeniyle estetik açıdan da önemlidir. Burun anatomisi eksternal ve internal olarak ikiye ayrılır. Eksternal burun, nazal kemikler ve üst lateral kartilajların oluşturduğu nazal piramit ile alt lateral kartilajlar ve yumuşak doku tarafından oluşturulan nazal tipten oluşur (Şekil 1). İnternal burun ise esas olarak iki burun pasajı, septum ve burun lateral duvarında yerleşen konkalardan oluşur. Lateral duvarda konkaların yanı sıra paranasal sinüslerin drenajını sağlayan ostiumlar da yer alır.



Şekil 1. Burun Dış İskelet Yapısı

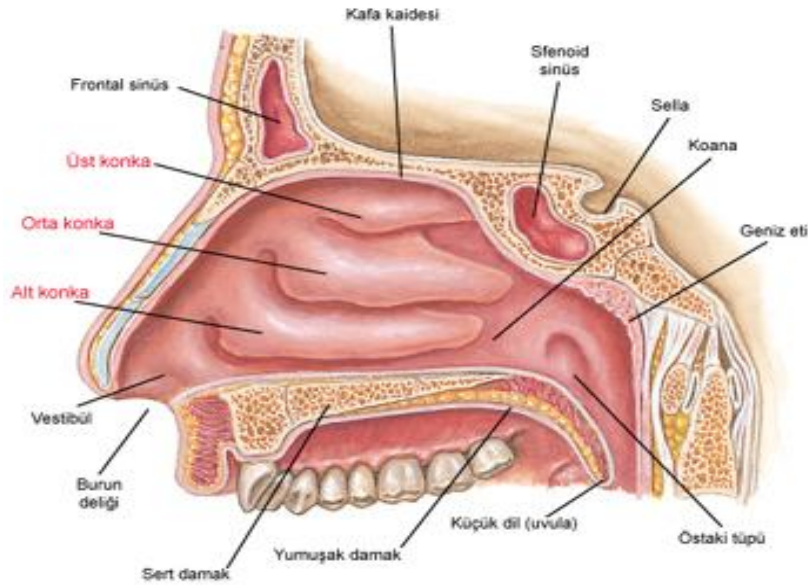
Burun pasajı her iki yanda üçgen şeklinde tabanı olan bir girişle başlar, girişten sonra nazal vestibül yer alır, nazal vestibülün posteriorunda internal nazal valv bulunur. İnternal nazal valv; septum, üst lateral kıkırdak ve alt konka ön ucu arasında kalır ve burun pasajının en dar ve hava akımına karşı en fazla direnç gösteren bölgesidir. Septum esas olarak septal kartilaj, vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası tarafından oluşturulur ve burun pasajını ikiye ayırır (Şekil 2). Lateral duvar ise ayrı bir kemik olan alt konkalar, etmoid kemiğin parçaları olan orta ve üst konkalar ile konkalar arasında yer alan meatuslar ve bunlar içerisine açılan sinüs ostiumlarıyla karmaşık, girintili çıkıntılı bir yapıdan oluşur (Şekil 3). Bu karmaşık yapı fizyolojik olarak son derece önemlidir; hem solunan havanın türbülansını sağlar hem de ısıtılıp, nemlendirileceği mukoza yüzeyini genişletir (9,10).



Şekil 2. Nazal Septum Anatomisi

Burun pasajı vestibül dışında solunum epiteliyle (yalancı çok katlı, kolumnar, silli ve goblet hücreler içeren) örtülüdür. Bunun dışında konkalar submukozalarında glandüler yapılar ve geniş sinüzoidler içerir. Bunlar nemlendirme ve ısıtma fonksiyonu için gereklidir, ayrıca nazal rezistansın kontrolünde önemli rol oynarlar.

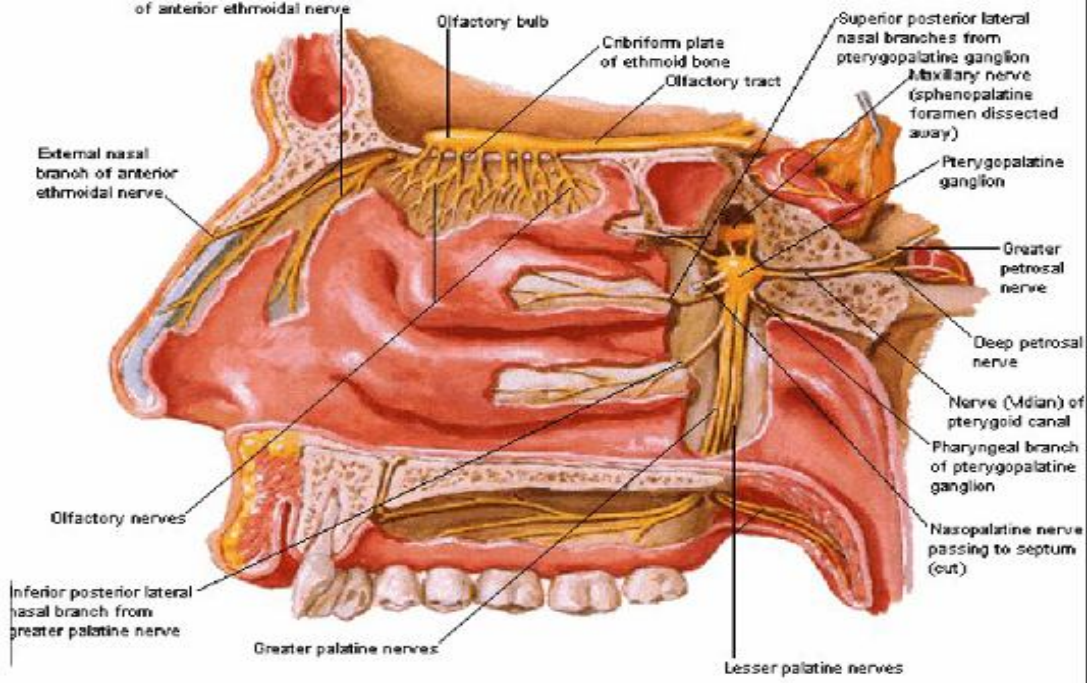
Burun hem internal hem de eksternal karotis arter dallarından gelen geniş bir vasküler ağa sahiptir. Venöz dönüş hem eksternal juguler sisteme hem de kafa içi venlere olur; bu da burun infeksiyonlarının kafa içine yayılımı açısından önemli bir yol oluşturur. Burun mukozasının önemli bir otonomik sistem innervasyonu vardır. Parasempatik sistem mukozada konjesyon ve artmış sekresyon, sempatik sistem ise vazokonstrüksiyon ve azalmış sekresyona yol açar. Bu iki sistem dengede olduğu zaman burun fonksiyonları normal işlevini görürken denge bozulduğunda vazomotor rinit bulguları ortaya çıkar. Burun, posteriorda koanalar aracılığıyla nazofarenkse açılır; burun sekresyonları nazofarenkse siliya aktivitesiyle taşınır ve yutulur (9,10).



Şekil 3. Lateral Nazal Duvar

Nazal piramidin duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla, nazal septumun duyuşal innervasyonu da maksiller sinirin dalları yoluyla olur. Nazal kavitenin sempatik innervasyonu medulla spinalisin gri cevherinden çıkarak sempatik zincirle birleşir. Süperior servikal ganglionda sinaps yapan lifler karotisin dalları ile beraber ilerleyerek petrozis profundus ve Vidian sinirlerine, buradan da sfenopalatin ganglionuna gelirler, gangliondan sinaps yapmadan geçerler ve nazal kaviteye ulaşırlar (11). Parasempatik innervasyon ponstaki süperior salivatuar nükleustan başlar. Nervus intermedius ile fasial sinire ulaşan lifler genikulat gangliondan sinaps yapmadan geçerler. Nervus petrozis major ile devam eden dallar, nervus petrozis profundus ile

birleşerek Vidian sinirini oluşturur ve sfenopalatin gangliona gelerek burada sinaps yaparlar. Postganglionik lifler buradan nazal mukozaya dağılırlar (Şekil 4).



Şekil 4: Nazal Kavite Sinirleri

2.2. Burun Fizyolojisi

2.2.1. Solunum

Burun anatomisinin normal olması halinde, dinlenme anında ve normal aktivitede, tıkanıklık olmayan bir hava akımı gerçekleşir. Burundan geçen hava akımının en önemli kısmı orta meatustan hemen alt konkanın üstünden olur. Hava akımı daha az olarak alt meatus, en az da pasajın süperiorundan olur.

2.2.2. Solunum Havasının Isı ve Neminin Ayarlanması

Normal pulmoner fonksiyonun idamesi için akciğerlere ulaşan havanın %100 nem ile satüre olması gerekir. Nazal mukoza, nostriller girişinde %0 bile olabilen hava nem oranını, nazal valv ile koana arasındaki kısa mesafede ve kısa sürede %100'e çıkarır. Burun bunu sağlamak için günde 1-2 litre mukus salgılar.

Burun solunum havasını nemlendirirken aynı zamanda ısını da ayarlar. Nostriller seviyesinde -5°C ile +55°C arasında olan hava sıcaklığı koana seviyesine eriştiğinde 31-37°C arasına getirilir. Bu görevleri yerine getirmede yine burun mukoza yüzeyini genişleten konkaların önemli katkısı söz konusudur. Solunum havası burundan sonra trakea ve akciğerde de ısıtılır. Dolayısıyla ekspiryum havasının ısısı burun mukozasından daha yüksektir, bu sayede ekspiryum havasındaki nem burun pasajında yoğunlaşarak hem sıvı kaybı önlenmiş olur hem de yeni inspiyum havasının nemlenmesine katkı sağlanır (10).

2.2.3. Koruma ve Temizleme

Nazal mukozadaki goblet hücreleri ve submukozadaki serömüsinöz glandlar tarafından salgılanan mukus, nazal mukoza üzerinde iki tabaka oluşturur. Bu tabakaların üstteki yoğun olan kısmı (jel tabaka) daha çok goblet hücrelerden, altta yer alan seröz tabakası (sol tabaka) ise submukozal bezler tarafından salgılanır. Toplam mukus salgısı kişisel ve eksternal faktörlerle değişse de ortalama 1-2 litre/gündür. Burundaki tüm mukus tabakası 15-20 dakikada bir yenilenir, bu sol tabaka içinde hareket eden siliyaların atımıyla ortalama 6mm/dk hızla (6-23 mm/dk) nazofarenkse doğru olur. Bu atım yönü sadece konka ön uçlarında öne doğrudur. Solunum havasındaki yabancı cisim partiküllerinin çoğu henüz nazal valv bölgesini geçmeden mukus tabaka tarafından tutularak siliyalarca öne doğru atılır. Diğerleri mukus örtü tarafından tutulur ve normal mukus döngüsüyle nazofarenkse ulaştırılarak yutulur. 4.5 µm'den büyük partiküllerden %90'ı, 2-4.5 µm arasındaki partiküllerin ise %60'ı solunum havasından temizlenir. 1 µm'nin altındaki partiküller ise akciğerlere ulaşır.

Mekanik temizleme dışında burun mukozasının enfeksiyonlara karşı korunmada immünolojik görevleri vardır. Lizozim ve immünoglobulinler (özellikle IgA) ve mukozadaki inflamatuvar hücreler bu görevi üstlenir (10).

2.2.4. Koku

Üst konkalar, kribriform bölge ve septumun üst kısmında bir bölge olfaktör mukoza olarak adlandırılır. Bu bölgede mukoza içindeki bipolar olfaktör sinirler kribriform plateden ön kafa çukuruna geçer, burada sinaps yaptıktan sonra olfaktör bulbusa ulaşır.

Burun içerisinde solunan hava içindeki koku molekülleri burun pasajının üst kısmında mukus içinde çözünerek olfaktör sinir uçlarına ulaşır.

2.3. Rinitler

Rinit; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşıırma ve kaşıntı belirtilerinden iki veya daha fazlasının bir saatten fazla veya tekrarlayıcı olması ile karakterize burun mukozasının inflamasyonudur. Rinitler, etiyolojilerine göre Tablo 1’de görüldüğü gibi sınıflanabilir (10).

Tablo 1. Rinit Sınıflaması

Alerjik Rinit	Enfeksiyöz Rinit	Non-Alerjik, Non-Enfeksiyöz Rinitler	Diğerleri
➤ Eski	• Viral	• NARES	• Granüloamatöz rinit
• Mevsimsel	• Bakteriyel	• Nazal Polipozis	• Atrofik rinit
• Perennial	• Diğer patojenler	• Vazomotor rinit	• Gustatuar rinit
➤ Yeni		• Rinitis	
• İntermittan		Medikamentoza	
• Persistan		• Mesleki rinit	
		• Gebelikle ilişkili rinit	
		• Hipotiroidizm	
		• İlaçlara bağlı rinit	

2.4. Alerjik Rinit Tanımı ve Sınıflaması

Alerjik rinit, nazal mukozanın alerjenlere maruziyeti sonrasında IgE aracılı inflamasyonuna bağlı olarak gelişen ve klinik olarak hapşıırma, seröz burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda kaşıntı ile karakterize bir hastalıktır. Hayatı tehdit edici bir durum olmamakla birlikte yaşam kalitesini, öğrenme yeteneğini, iş ve okul performansını olumsuz etkileyebilmektedir. Amerika’da alerjik rinite bağlı yılda 811.000 iş günü kaybı, 4.23 milyon düşük verimli üretim günü, 824.000 okul günü kaybı olmaktadır ve alerjik rinitin yıllık maliyeti 5.4-7.7 milyar doları bulmuştur (12).

Ayrıca alerjik rinitin astım, sinüzit, otitis media, nazal polip, alt solunum yolu enfeksiyonu ve hatta dental maloklüzyon gibi diğer durumlarla ilişkisi de hastalığın sosyoekonomik etkilerini değerlendirmede göz önünde tutulmalıdır (13).

Alerjene maruz kalınan ve semptomların ortaya çıktığı varsayılan zaman periyodu göz önüne alınarak alerjik rinit; mevsimsel ve perennial olarak iki alt gruba ayrılır (14). Perennial rinit sıklıkla ev tozu, akarlar, mantarlar, hayvan tüyleri, hamam böceği, küfler gibi yıl boyu karşılaşılan ev içi alerjenlerle oluşur. Mevsimsel alerjik rinit ise polenler veya mantarlar gibi ev dışı alerjenlerle ilişkilidir.

Alerjik rinitli tüm hastaların mevsimsel ve perennial rinit tanımına uymaması, mevsimsel olarak tanımlanan küf ve polenlerin bazı coğrafik bölgelerde yıl boyunca çevrede olması, perennial rinit olarak sınıflandırılan hastaların aslında yıl boyu semptom vermemeleri, birden fazla alerjene maruz kalan hastalardaki durum, hava kirliliği gibi nonspesifik iritanlarla asemptomatik hastalarda semptomların ortaya çıkması, iklim değişiklikleri ile oluşan polen yoğunluğundaki değişikliklerin yarattığı değişkenlik gibi faktörler nedeniyle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur.

ARIA (alerjik rinit ve astım üzerine etkisi) çalışma grubu ve Dünya Sağlık Örgütü ortak çalışmayı alerjik rinitleri semptomların süresine ve tekrarlama sıklığına göre intermittan ve persistan olarak ikiye ayırmıştır. Aynı zamanda semptomların ciddiyetine, şiddetine ve sosyal, iş, okul yaşamını etkilemesine göre de hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırmıştır (15) (Şekil 5).

İntermittan <u>Semptomların Süresi</u> - Haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa	Persistan <u>Semptomların Süresi</u> - Haftada 4 günden fazla ya da 4 haftadan uzun
Hafif - Normal uyku - Normal günlük aktivite - Normal iş ve okul verimliliği - Rahatsız edici belirti yok	Orta-Ağır (Bir ya da daha fazlası) - Uyku bozukluğu - Günlük aktivitelerin kısıtlanması - İş veya okulda sorunlar - Rahatsız edici belirtiler var

Şekil 5: ARIA Çalışma Grubu Alerjik Rinit Sınıflaması

2.5. Epidemiyoloji

Alerjik rinit sıklığını saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda genetik, coğrafi, yaş grubu ve kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar nedeniyle değişik ülke ve şehirlerde birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. 1990'lı yıllardan itibaren, hem çocuklarda hem de erişkinlerde standardize edilmiş çalışma protokolleri geliştirilerek çok sayıda ülke ve şehirde toplum tabanlı büyük çalışmalar yapılmış ve alerjik rinitin tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilediği gösterilmiştir (1). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda alerjik rinit sıklığı Çin'de %8.7-24.1, Singapur'da %5.5, Japonya'da %35.5, Kore'de %16.4-24.7, Rusya'da %13.9, Avrupa ülkelerinde yaklaşık %25, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %9.9-16 arasında bulunmuştur (16-22).

Ülkemizde ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) yöntemiyle Manisa ve Antalya'da yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubunda alerjik rinit sıklığı sırasıyla %14.5 ve %22.7, 1994 yılında Ankara'da mevsimsel alerjik rinit sıklığı %6.4, yıl boyu alerjik rinit sıklığı %1.6, 2000 yılında Eskişehir'de alerjik rinit sıklığı %10.0 olarak saptanmıştır (23-25). Aydın'da SFAR (Score for Allergic Rhinitis Questionnaire) ve deri prick testi kullanılarak yapılan çalışmada, doktor tanılı alerjik rinit sıklığı %11.4 ve deri testi pozitifliğiyle birlikte alerjik rinit sıklığının %14 bulunmuştur (26). Ülkemizde yapılan çok merkezli başka bir çalışmada en düşük sıklığın Doğu Anadolu

Bölgesi'nde (%16.1), en yüksek sıklığın Marmara Bölgesi'nde (%27.5) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, alerjik rinit sıklığının kentsel bölgelerde kırsal bölgelerden daha sık olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla %23.8 ve %18.4) (27).

Sonuç olarak; alerjik rinit tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde ve çocuklarda sık görülen, yaşamı olumsuz olarak etkileyen, gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan bir hastalıktır.

2.6. Risk Faktörleri

2.6.1. Genetik Yatkınlık

Alerjik rinit genetik olarak geçiş gösterebilir. Her iki ebeveynin alerjik olması durumunda çocuklarında alerji yaklaşık %50 oranında ortaya çıkar (28,29). Hastanın bildirimine dayalı, toplum bazlı ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde alerjik rinit konkordans oranı %61, dizigotik ikizlerde %25 olarak saptanmıştır (30). En az iki kardeşin alerjik rinitli olduğu ailelerin dahil edildiği genom boyu bağlantı çalışmalarında alerjik rinit ile Danimarka'da 4q24-q27, 1p13, 20p12 kromozom bölgeleri, İsveç'te 3q13, 4q34, 18q12 kromozom bölgeleri ilişkili bulunurken; dört büyük Avrupa erişkin kohortunda çayır poleni duyarlılığına bağlı alerjik rinit ile 11. kromozomun bazı bölgeleri, timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve toll like reseptör (TLR) 6 genleri arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür (31-34). Aday gen ilişki analizleri, 30'dan fazla genin alerjik rinit ile bağlantısı olabileceğini göstermiştir. Ülkemizde yapılan aday gen çalışmalarında da Fcγ reseptör IIa, Fcγ reseptör IIIa, lökotrien C₄ sentaz ve plazminojen aktivator inhibitör 1 moleküllerine ait polimorfizmlerin alerjik rinit için risk oluşturabileceği saptanmıştır (35-37). Alerjik rinit ve diğer atopik hastalıklar için risk genlerinin tanımlanması, bu kompleks hastalıkların patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi arttıracak ve hastalığın objektif fenotiplendirilmesini sağlayarak kişisel tedavi planlarının yapılmasına olanak tanıyacaktır.

2.6.2. Çevresel Etkenler

Kalıtıma ek olarak çevrenin de alerji gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar, genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü

ortaya koymaktadır. Genetik yapıları aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'sinde aynı alerjenlere karşı duyarlılık görülmektedir. Bu farkların esas olarak değişik çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir alerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o alerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye oranla fazladır (38).

2.6.3. Prenatal Faktörler ve Beslenme

Prenatal dönemde annenin yoğun alerjene maruziyeti, sigara içmesi, beslenme bozukluğu alerjik hastalıkların sıklığını artırır. Anne sütü ile beslenme alerjik duyarlılık riskini azaltması nedeni ile önemle desteklenmelidir (39-41).

Omega-3 yağ asiti oranını diyetle arttırmak alerjik hastalıklardan koruyucu olabilir. En önemli doğal kaynağı yoğurt olan probiyotiklerin teorik olarak mukozal immüniteyi oluşturduğu, Th₂ yanıtını baskıladığı ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle alerjik yanıtın gelişimini baskıladığı bildirilmiştir (41,42).

2.6.4. Alerjenler

Alerjenler spesifik IgE antikor oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Genelde protein ya da glikoprotein yapısında olup 5-50 kDa molekül ağırlığındadır. Alerjenler major ve minör alerjenler olarak ikiye ayrılabilir. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmaz. Az sayıda hastada duyarlanmaya yol açan alerjenler minör alerjenler, hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan alerjenler ise major alerjenler olarak adlandırılır.

Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi “epitop” veya “antijenik determinant” olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı epitopları yanıt oluşturabilir. Bu durum genetik olarak major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II genlerinin kontrolü altındadır (43).

Alerjenler vücuda oral, inhaler veya parenteral yolla alınabilir. Pratikte en sık karşılaşılan inhaler alerjenlerdir. Thommen kurallarına göre inhaler alerjen partiküllerin özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Thommen kuralları (44)

1. Polen alerjenik olmalıdır.
2. Polen rüzgârla taşınabilmelidir.
3. Polen 10-50 mikron boyutunda olmalıdır.
4. Polen çok fazla miktarda olmalıdır.
5. Bitki insan çevresinde yayılabılme özelliğinde olmalıdır.

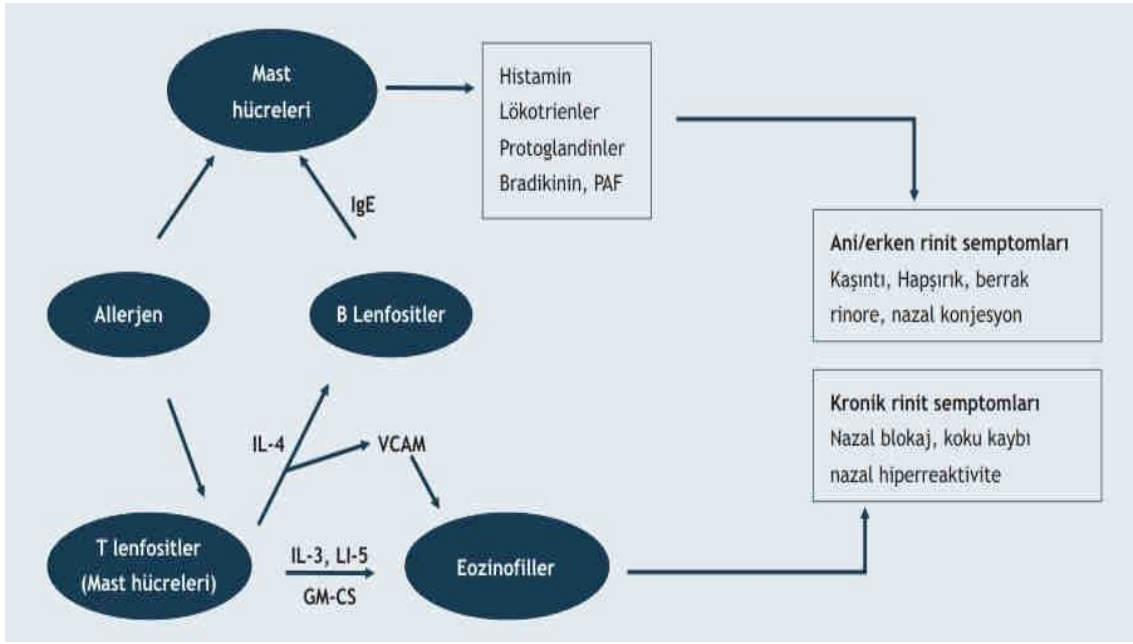
İnhaler alerjenler ev içi ve ev dışı alerjenler olarak 2 alt gruba ayrılır. Polen ve bazı mantarlar ev dışı alerjilere sebep olurken hayvan tüyleri, ev tozu akarları ve hamam böceği alerjeni ev içi alerjiye sebep olurlar. Besin ve mesleki alerjenler alerjik rinitin nadir sebepleridir (45). Polenler genellikle sabahları salınır ve özellikle rüzgârlı günlerde miktarları fazladır. Yağmur sırasında genellikle yere düşerler ve miktarları azalır. Polenler mevsimsel varyasyon gösterirler. Ağaç polenleri erken bahar döneminde, otlar geç bahar ayları ve yaz boyu, çayır polenleri ise geç yaz ve sonbaharda sorun oluştururlar. Ayrıca alerjen tipleri iklim değişiklikleri nedeni ile coğrafik dağılım farklılıkları da gösterirler. Kuzey yarım kürede polen sezonu şubat-mart aylarında başlayabilir (akçaağaç, fındık). Mayıs ayında en önemli alerjen huş ağacıdır. Haziran-temmuz aylarında ot polenleri hüküm sürer. Sonbaharda kuru ot polenleri ağırlıklıdır.

Ev tozu akarları yıl boyu etkindir. Bunlar insan ve hayvan epitel döküntüleri ile beslenirler. Bu nedenle yatak odalarında, yatak içlerinde, yastıklarda ve mobilyalarda sıklırlar. Majör alerjeni fekal partiküllerdir. Yüksek rakımdaki evlerde ev tozu akarlarının sayısı az bulunmuştur. Bu, muhtemelen yüksek yerlerdeki nem ve ısı oranı ile ilişkilidir (46).

2.7. Alerjik Rinitte İmmünopatogeneze

Alerjik rinit, IgE aracılıklı reaksiyon sonucunda gelişen nazal mukozal inflamasyon ile karakterizedir. İnflamasyonda rol oynayan hücreler, mediatörler, sitokinler, kemokinler, nöropeptitler ve çeşitli adezyon molekülleri karmaşık bir yapıda birbirleriyle etkileşime girerek spesifik semptomların ve nonspesifik nazal hiperreaktivitenin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Alerjik rinitteki inflamatuvar süreç nazal mukozanın alerjenle karşılaşmasıyla başlar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile devam eder. Hassas bireylerde nazal alerjen provakasyonunu takiben dakikalar içinde aksırık, burun

kaşıntısı ve 15-30 dakika içinde burun akıntısı ve konjesyon ile karakterize erken faz alerjik yanıt ortaya çıkar. İnflamasyon alanına efektör hücrelerin gelmesiyle 6-12 saat içinde nazal obstrüksiyonun daha ön planda olduğu geç faz alerjik yanıt gelişir (Şekil 6).



Şekil 6. Alerjik rinit patogenezi (47)

2.7.1. IgE Bağımlı Mekanizmalar

Alerjik rinit gelişiminin temelinde çeşitli çevresel alerjenlere yanıt olarak aşırı miktarda spesifik IgE sentezlenmesi yatmaktadır. Ağaç, çayır ve ot polenlerine karşı gelişen sensitizasyon sonucunda mevsimsel yakınmalar ortaya çıkarken ev tozu akarı, hamam böceği ve evcil hayvan tüyü gibi ev içi alerjenlere karşı spesifik IgE üretimi sonucunda perennial (yıl boyu) semptomlar görülmektedir. IgE üretimi B hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri ve bazofiller arasındaki kompleks etkileşimler sonucunda gerçekleşir. Bu süreçte interlökin (IL)-4, IL-13 ve IL-18 gibi sitokinlerin yanı sıra T ve B hücreleri arasındaki fiziksel etkileşimi sağlayan yüzey ve adezyon molekülleri de önemli rol oynar. Th₂ tip sitokinler, IL-4 ve IL-13 B hücrelerde IgE izotip kaymasına neden olarak alerjene özel IgE yapımını uyarırken eozinofil, bazofil ve mast hücresi gibi hücrelerin de matürasyonu ve agregasyonuna öncülük eder. B hücrelerinde IgE sentezi iki aşamada gerçekleşir. Önce IL-4 ve/veya IL-13 etkisi ile ϵ -germline gen transkripsiyonu ve ikinci aşamada B hücre yüzeyinde CD40'a CD40 ligandın bağlanmasıyla IgE ağır zincir

düzenlenmesi sonucu B hücreler antijene özgü IgE sentezlemek üzere programlanmış olur.

B hücrelerinde IgE izotip kaymasının kemik iliği ve lenf nodlarında olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda nazal mukozada Th₂ ve B hücrelerinde IL-4 ve IL-13 ekspresyonunun gösterilmesi IgE sentezinin lokal olabileceği fikrini kuvvetlendirmiştir. Nitekim nazal mukozada ϵ -germline transkripsiyonu gösteren B hücrelerin varlığı gösterilmiş ve daha sonra bu görüş alerjen stimülasyonundan 24 saat sonra yine nazal mukoza biyopsilerinde IL-4 ve ϵ -germline gen transkripsiyonunun arttığı gösterilerek desteklenmiştir.

IgE'nin lokal olarak nazal mukozadaki antijen sunan hücre, T hücre ve B hücre arasında etkileşimler sonucu yapılabilmesi rutin testlerle sensitizasyon gösterilemeyen bazı nonalerjik rinitlerin de aslında alerjik rinit olabileceğini düşündürür.

B hücrelerden sentezlenen alerjene özel IgE'ler, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Fc ϵ RI reseptörüne bağlanır. Alerjen maruziyeti sonrasında IgE'lere köprüleşme ile bağlanan alerjenler mast hücreleri ve bazofillerden histamin, LTC₄, D₄ ve E₄, PGD₂ ve sitokinlerin salınımına neden olarak erken ve geç faz inflamasyona neden olur.

2.7.2. Nazal Mukozal İnflamasyon ve İnflamatuvar Hücreler

Polen mevsiminde nazal mukozayı infiltre eden hücrelerle ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli inflamatuvar hücrelerde artış meydana geldiği ve bu artışın semptomların şiddeti ve nazal nonspesifik hiperreaktivite ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Alerjik rinitli hastalarda alerjene maruziyet yıl içinde farklı zamanlarda değişik derecelerde olabilir. Bazı dönemlerde maruziyet en düşük seviyeye inebilir ve hastalar tamamen semptomsuz olabilir. Ancak altta yatan nazal inflamasyonun devam ettiği bildirilmiştir.

2.7.2.1. Mast Hücreleri

Dokuda yerleşimli inflamatuvar hücreler olan mast hücreleri, hem erken faz yanıtta hem de süregelen alerjik inflamasyonun devamında rol oynar. Mukozada yerleşimli mast hücreleri triptaz pozitif boyanırlar ve IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-9 sitokinleriyle matür hale

gelirler ve daha uzun süre aktif halde kalırlar. Mast hücreleri başta histamin olmak üzere salgıladığı çeşitli mediatörler aracılığıyla burun kaşıntısı, aksırık, burun akıntısı ve burun tıkanıklığına neden olduğundan alerjik rinitte en önemli hücrelerden biridir. Mast hücrelerinden inflamasyonun erken fazında salınan, önceden sentezlenmiş mediatörler; histamin, proteazlar, proteoglikanlar ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) iken yeni sentezlenen mediatörler ise sisteinil lökotrienler, LTB₄ ve PGD₂'dir. İnflamasyonun geç fazında ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-13, MIP-1 α , MIP-1 β ve TNF α salınır.

2.7.2.2. Bazofiller

Mast hücreleri ile birçok ortak özelliği olan (Fc ϵ RI ekspresyonu, metakromatik boyanma, histamin ve IL-4 sentez ve salınımı) granülositlerdir. IL-3 bazofillerin kemik iliğindeki progenitör hücreden farklılaşmasında rol oynayan başlıca sitokindir.

2.7.2.3. Eozinofiller

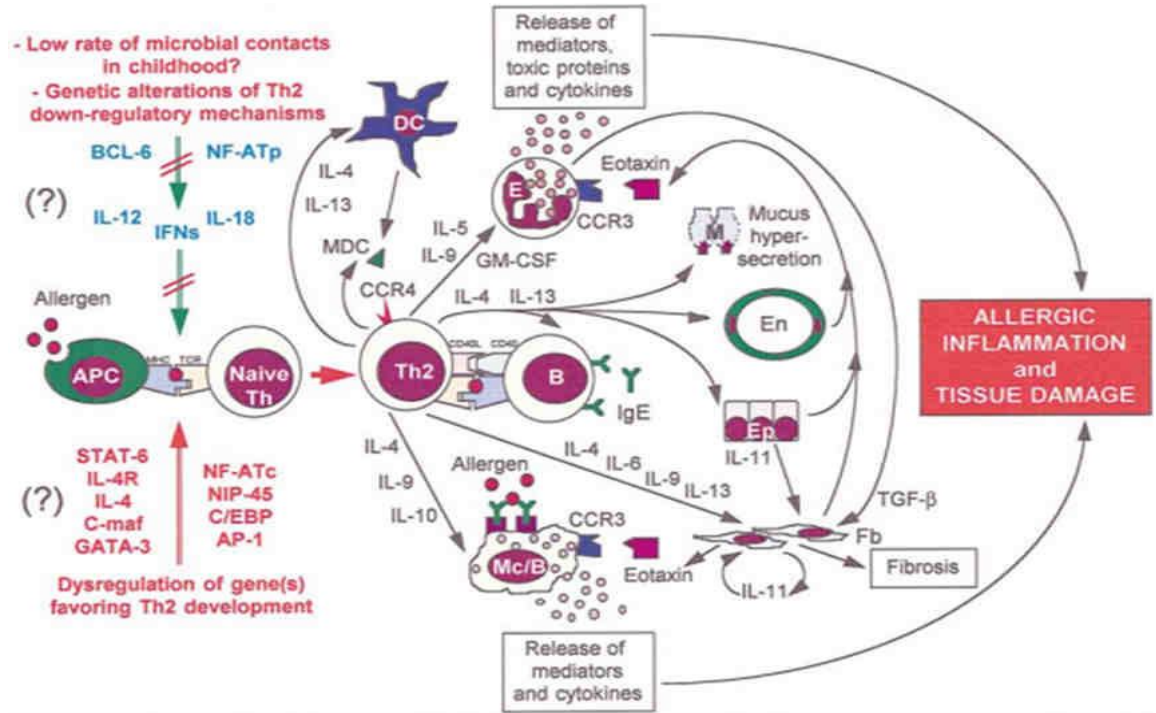
IL-3, IL-5 ve granülosit makrofaj-koloni stimülatör faktör (GM-CSF)'ün etkisi altında kemik iliğindeki progenitör hücrelerden farklılaşır. Eozinofillerde çok sayıda intrasellüler granül vardır. Bu granüllerin içinde 'major basic protein' ve eozinofilik katyonik protein bulunur. Alerjik doku bölgelerinde bulunur ve alerjen provakasyonu veya doğal mevsimsel maruziyet sonrasında sayıları artar. LTC₄, PAF gibi lipid mediatörleri ve IL-4, IL-5, GM-CSF gibi sitokinleri salgılar. Eozinofiller deskuame olmamış epitelyum hücreleri arasındaki mukozada, submukozada ve nazal sekresyonlarda hemen daima bulunur.

2.7.2.4. T Hücreler

Th₂ hücreler(CD4, IL4+, IL-5+, IL-13+): Hem perennial hem de mevsimsel alerjik rinitli hastaların nazal mukoza ve epitelyum hücrelerinde Th₂ hücreler çoğunlukta, sağlıklılarda Th₁ hücreler baskın bulunur. Alerjik inflamasyonda merkezi rol üstlenen hücre grubu Th₂ lenfositlerdir. Th₂ hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden IgE yapımını, IL-5 kemik iliğinde eozinofil farklılaşmasını, IL-9 ise mast hücrelerini uyarak alerjik inflamasyonu yönetir. Doğal T lenfositlerin Th₂'ye farklılaşmasında ve

Th₂ sitokinlerin sentezlenmesinde GATA3 (GATA binding protein 3) transkripsiyon faktörü belirleyicidir.

Alerjik rinitli hastalarda aşırı miktarda salınımı sonucunda Th₁ hücrelerden IL-12 gen ekspresyonu ve üretimi baskılanmaktadır. Nazal alerjen maruziyeti sonrasında nazal mukozada IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF sitokin profilinde artış meydana gelir. T hücreleri bu sitokinlerin başlıca kaynağı olup geç faz alerjik yanıt esnasında Th₂ hücrelerindeki artış ile mukozaya infiltre olan eozinofil sayısındaki artışın korelasyonu bu hücrelerin doku inflamasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Alerjik rinitli hastalarda Th₂ hücrelerinin gelişimi, aktivasyonu ve dokuya hareketinden sorumlu TARC (thymus and activation regulatory chemokine): CCL17'nin epitelyal ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca Th₂ hücreler tercihen CCR3, CCR4 ve CCR8 gibi alerjik rinit ve astımlı hastalarda lenfositlerin aktivasyon ve infiltrasyonundan sorumlu kemokin reseptörlerini eksprese eder (Şekil 7).



Şekil 7: Alerjik rinit patogenezinde Th₂ lenfositlerin rolü (48)

T regülör hücreler (CD4+, CD25+): Regülör T hücrelerinin hem Th₁ hem de Th₂ hücreleri sınırlandıran etkileri vardır. T_{reg} hücrelerindeki eksiklik Th₂ hücrelerinin kontrolsüz gelişimine yani alerjik inflamasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Başarılı bir immünoterapi ile T_{reg} hücrelerin sayısı artar ve sentezledikleri IL-10 ve 'transformin

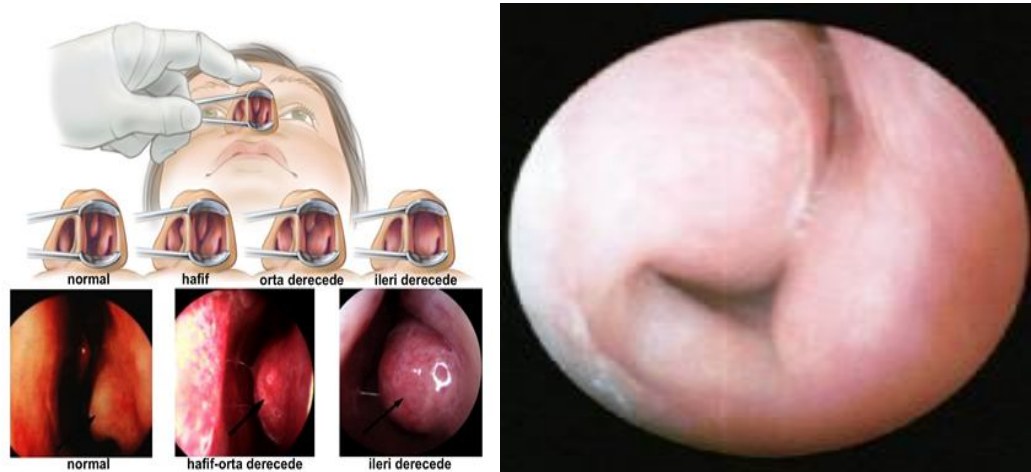
growth factor- β ' (TGF- β) ile alerjik inflamasyon kontrol altına alınır ve uzun dönemde antijene özgü bir tolerans gelişir.

2.7.3. Nörojenik Mediatörler

Burun, fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı savunma ve homeostaz işlevi görür. Bu nedenle sensoriyel, parasempatik ve sempatik sinirlerden oluşmuş kompleks bir nöral yapıya sahiptir. Sensoriyel sinirler mukozal sinyalleri ileterek burun kaşıntısı ve hapşırık gibi motor reflekslerin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca parasempatik ve sempatik refleksler glandüler ve vasküler nazal yapıları etkiler. Sonuçta alerjik rinitin tüm semptomları nöral yollarla tetiklenebilir. Mukozal inflamasyon varlığında nörojenik mekanizmalar kronik olarak uyarılmaktadır.

2.8. Alerjik Rinit ve Konkalar

Konkalar, solunan havanın nemlendirilmesi ve ısısının ayarlanmasında önemli görevleri olan anatomik yapılardır. Sempatik ve parasempatik sistemler, fizyolojik ihtiyaçlara göre konka yapısındaki erektıl doku içerisindeki kanı azaltıp çoğaltarak, konka boyutunu değiştirirler (49,50). Alerjik rinit gibi patolojik durumlarda, sıvı kapillerlerden ekstrasellüler boşluğa çıkarak konkada şişmeye sebep olur (Şekil 8). Konjesyona bağlı gelişen alt konka büyümesi veya alt konkanın mukoza ve submukozasının kronik hipertrofisi burun tıkanıklığına yol açar. Orta konkadaki konjesyonun ise nadiren nazal obstrüksiyona katkısı olmaktadır (49-51).



Şekil 8: Alerjik rinitte konka hipertrofisi

Konka mukozasında arteriol, arteriovenöz anastomoz, venöz sinüzoid ve venüllerden oluşan kapiller sistem vardır. Kapiller kan bu sistem içinde venüllere girmeden önce sinüzoidlerden geçmektedir. Sinüzoidlerin çevresinde bulunan ince fibrilli düz kas lifleri, otonom sinir sistemi kontrolü altında yaptığı vazokonstrüksiyon ve vazodilatasyon ile bölgesel akım hızını ayarlar. Parasempatik stimulasyon ile damarlarda vazodilatasyon, buna bağlı konjesyon artışı ve mukus üretiminde artış olur. Sempatik stimulasyon ile vazokonstrüksiyon, nazal hava yolunda artış ve mukus üretiminde azalma olur. Alerjik rinitte çeşitli endojen ve ekzojen nedenlere bağlı olarak, otonom dengede parasempatik yönde hiperaktivite oluşur ve bunun sonucunda konka hipertrofisi tablosu ortaya çıkar. Bu olay tüm mukozalarda oluşmakla beraber en çok inferior konkada meydana gelmektedir (52-54).

2.9. Klinik Bulgular ve Tanı

Öykü ve klinik bulguların iyi bir şekilde değerlendirilmesi alerjik rinit tanısı için önemlidir. Hastalığa spesifik bazı sorularla alınan ayrıntılı öykü ve detaylı bir fizik muayene, laboratuvar testlerinin de yardımı ile alerjik rinit tanısı konur .

2.9.1. Anamnez

Öykü, rinit tanısının konmasında, ağırlığının saptanmasında ve tedavi yanıtının izlenmesinde oldukça önemlidir. Ataklar halinde gelen sabah hapşırmaları ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, geniz ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte majör semptomlardır (55,56). Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu, sürekli ya da aralıklı oluşu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanmalı ve alerjik hastalığa benzer semptomlara neden olabilen hipotiroidi, adenoid hipertrofisi, sinüzit ve gebelik gibi durumlar ayırt edilmelidir (57).

2.9.2. Fizik Muayene

Burun içi incelemesi her zaman spekulum veya endoskop ile yapılmalıdır. Aktif alerjik rinit yakınmaları var olan bir hastanın burun incelemesinde soluk, bazen mavimsi,

ödemli ve inflame bir nazal mukoza görülür (15,58,59). Konkalar şiştir ve seröz burun akıntısı görülebilir. Bu bulgular alerjik rinite spesifik değildir diğer rinitlerde rastlanabilir. Alerjik selam, alerjik halka (shiners) ve Dennie-Morgan çizgileri gibi alerjik rinite özgü bulguların saptanması tanıda daha çok yardımcıdır (Şekil 9).



Şekil 9. Sırasıyla alerjik selam, alerjik shiners ve Dennie-Morgan çizgileri

Gözlerde yanma, kaşınma ve sulanma, ipeksi uzun kirpikler görülebilir (60). Kronik burun tıkanıklığında ağızdan solunum ve ağzı açık uyumaya bağlı olarak tükrük asiditesinin artması ile diş çürümeleri ortaya çıkabilir (56). Yüksek kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma gözlenebilir. Nazofarenkste açık krem renkli postnazal akıntı görülebilir. Ayrıca lenfoid hiperplaziden dolayı posterior farinkste kaldırım taşı görünümü olabilir (60).

2.9.3. Laboratuvar

2.9.3.1. *in vitro* Testler

Nazal Smear: Nazal smear, alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında kullanılır. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak Giemsa boyası ile boyanır ve ışık mikroskobu ile incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin % 15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir.

Total IgE Ölçülmesi: IgE düzeyi alerjik hastaların, yaklaşık % 50'sinde normal bulunabilir, dolayısıyla bu testin tanısallık değeri sınırlıdır. Total IgE yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, parazitoz vs.). Total IgE değeri yüksek bulunan hastaların, ileri tetkikler ile IgE duyarlılıklarının araştırılması gereklidir (61).

Alerjen Spesifik IgE Ölçülmesi: Serum içindeki alerjen spesifik IgE'nin tespitinde immünoradyometrik metotlar (RAST-Radio Allergo Sorbent Test, ELISA-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) vb.) kullanılır. Wide ve arkadaşları tarafından tarif edilen RAST bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. Testte kullanılan alerjen ekstraları bir protein antijeni karışımıdır. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metotların duyarlılığı, kullanılan ekstralara bağlı olarak değişkendir. İnhaler alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesifitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu IgE sensitiftir (60). ELISA testi de teknik olarak RAST testine benzer; ancak burada radyolojik belirleyici yerine enzimatik belirleyici kullanılır. Ucuz olması ve kısa sürede değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır.

Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar (nörodermatit, eritrodermi, ürtiker, dermatografizm) ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalar (yüksek dozda kortikosteroid, antihistaminik, immünosupresif ilaç alanlar), bebekler ve küçük çocuklarda cilt testleri yerine RAST yapılmalıdır (62).

2.9.3.2. *in vivo* Testler

Bu testlerin temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesidir.

Deri Testleri: Bu testlerin temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesidir. Alerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritemi gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (63).

a. Scratch test: Bu yöntemde oldukça konsantre antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Derideki reaksiyon, 0'dan 4'e kadar olan bir skala ile değerlendirilir.

b. Prick test: Testin uygulanmasında derinin üst tabakası, ucu sivri ve keskin olan bir alet (genellikle bir iğne) ile bir noktadan kaldırılır. Burada amaç cildi delip geçmek değil, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik oluşturmaktır. Cildin çizilen bu noktası

üzerine antijen solüsyonu damlatılır ve sonuçlar 15-20 dakika beklendikten sonra okunur. Cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0 dan 4'e kadar olan bir skala ile değerlendirilir (61).

c. İntradermal testler: Antijen ekstraları küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir. Test sonuçları 15-20 dakika içinde endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Sensitivitesi daha yüksektir; fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon ve anafilaksi riski fazladır (61).

2.9.3.3. Provokasyon Testleri

Bazı özel durumlarda (mesleki rinitlerde işyerine verilmek üzere) kesin kanıt gerektiğinde bu testlere başvurulur. Şüphelenilen alerjen maddenin artırılan dozuna karşı nazal mukozada oluşan değişiklikler ve ortaya çıkan semptomlar izlenir. Testin güvenilir olması için alerjenle provokasyondan önce plasebo maddeler ile test yapılır (28).

2.10. Tedavi

Alerjik rinitte tedavi planlanırken her hasta semptomlarının sayısı, yoğunluğu, sıklığı, etkilendiği alerjen sayısı ve yaşam ortamı yönünden ayrı ayrı değerlendirilmeli, tedavi sürecinde tedavi yöntemleri adım adım uygulanmalıdır.

Alerjik rinit tedavisinde alerjiden korunma ve çevre kontrolü, medikal tedavi, immünoterapi ve yardımcı cerrahi girişimler olmak üzere 4 yaklaşım vardır. Bu tedavi modelleri hastanın durumuna göre tek tek ya da birlikte uygulanabilir (14,28).

2.10.1. Alerjiden Korunma ve Çevre Kontrolü

Alerjik rinit tedavisinde başarı için ilk koşul alerjiden korunmaktır. Alerjiden korunma ve çevre kontrolü girişimlerinde alerjen gruplarının tümü birlikte değerlendirilmeli ve önlemler tümüne karşı alınmalıdır. Alerjik rinitli hastaların zaman içerisinde farklı alerjenlere karşı spesifik IgE oluşturabileceği unutulmamalıdır (28).

Çevredeki alerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki vardır (64). Polenlerin en yoğun olduğu mevsim, ev dışı aktivitelerin en yoğun olduğu dönemdir. Bu dönem şubat ayının başında başlar ve haziran ayına kadar devam eder. Bu mevsimde kapı ve pencerelerin kapalı tutulması önerilebilir. Günlük polen ve mantar sporu sayısının ve de duyarlı olunan alerjenin yılın hangi döneminde yüksek olduğunu bilmek önemlidir. Bu dönemlerde mümkün olduğu kadar iç ortamda kalmak, evde veya arabada pencereleri kapalı tutmak önemlidir. Polene hassasiyet gösteren hastalarda iç mekânlardaki alerjenle temas filtrasyon sistemleri ile önlenabilir. Polenler özellikle sıcak, kuru, rüzgârlı havalarda ve sabah erken saatlerde en yüksek seviyeye ulaşırken, soğuk ve nemli havalarda en düşük seviyeye iner (64).

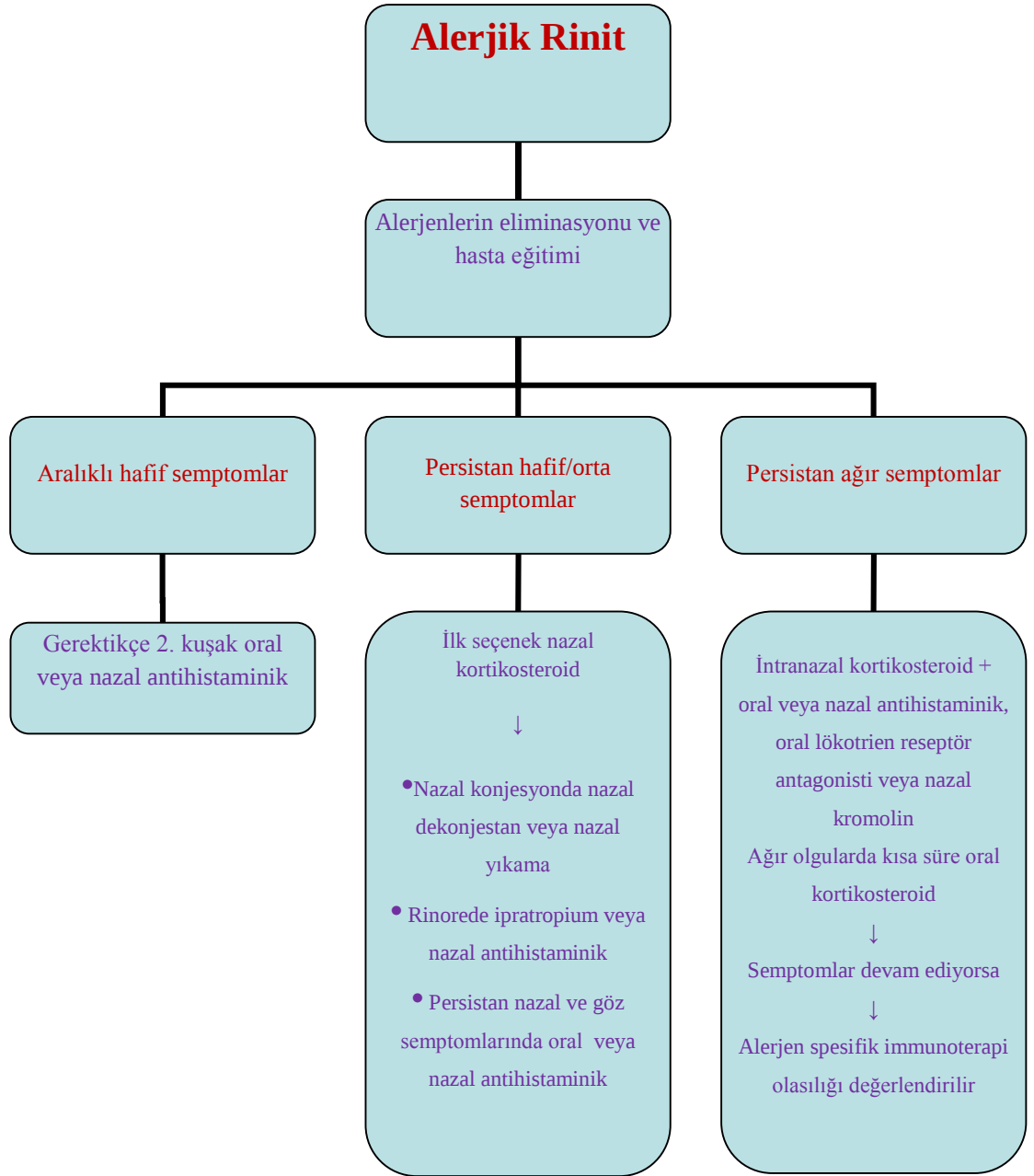
Ev içi alerjenlerden korunmada asıl kontrolün ev içi alerjenleri olan ev tozu, mantar, hayvan ve hamam böceği atıklarını kapsaması gereklidir. Akarlar için çevre kontrolü yatak takımları, kumaş kaplı mobilya ve içi doldurulmuş oyuncaklar üzerine yoğunlaştırılmalıdır. Odalar sık sık havalandırılmalıdır. Kuş tüyü yastıklardan ve yünlü battaniyelerden kaçınılmalıdır, odanın nemi düzenlenmelidir. Yatak takımları için ev tozu akarları gelişimine izin vermeyecek özel sentetik kumaşlar kullanılabilir. Bunlar haftada bir 60 derece ısıda yıkanmalıdır. Bu tedbirlerin yanında gerek ev içi gerekse ev dışı hava kirliliğinin alerjik semptomları ve hasta rahatsızlığını artıracığı unutulmamalı, bunun için aktif veya pasif sigara içiciliği önlenmeli; ayrıca mümkün ise hava kirliliği olmayan bölgeler de oturulmalıdır (64).

2.10.2. Medikal Tedavi

Alerjik rinitlerin tedavisinde günümüzde sıklıkla ilaçlara başvurulmaktadır. İlaç tedavisi sadece semptomatik kontrolü sağlamada etkili olmakta, kür sağlamamaktadır. İlaç tedavisinin olumlu yanları: Hızlı yanıt alınabilmesi, tedavinin izleyeceği yolun bilinmesi ve yan etkilerinin sınırlı olmasıdır. Olumsuz yönleri ise yan etkilerinin varlığı, uzun süreli uygulamalarda etkinliğin azalması, ekonomik yük getirmesi ve kür sağlamamasıdır (64).

Alerjik rinitin medikal tedavisi planlanırken diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi öncelikle hastalığın aktivitesi ve süresi göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle öncelikle alerjik rinit kliniğinin şiddetinin belirlenmesi gerekir. Bu konuda henüz tam olarak fikir

birliğine varılamamıştır. En sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmış olan sınıflamadır. Her zaman ağırlık derecesine göre tedavi düzenlenmesi zorunlu değildir ve hastanın bireysel özellikleri tedavinin şeklini belirlemektedir. Ancak yine de ortak dil kullanmak için son zamanlarda bu sınıflama kullanılmaktadır. Bu klinik sınıflamaya göre yapılandırılmış tedavi şeması Şekil 10'da gösterilmiştir (15,42).



Şekil 10. Alerjik rinitte tedavi algoritması (65-67)

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar; oral ve topikal antihistaminikler, oral ve intranazal steroidler, lökotrien antagonistleri, oral ve intranazal dekonjestanlar, kromolinler ve intranazal antikolinergiklerdir (14).

2.10.2.1.Oral Antihistaminikler

Histaminin hedef hücrelerinden alınımını engelleyerek inflamatuvar mediatörlerin salınmasına engel olurlar. Erken alerjik yanıtta H1 reseptörlerinin rol aldığı bilinmektedir ve bu reseptörler kan damarları, duyuşal sinirler, solunum ve sindirim yolu düz kasları ve merkezi sinir sisteminde bulunurlar. Uyarılmaları sonucunda vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış, hapşırma, kaşıntı, salgılarda ve bağırsak hareketlerinde artış ortaya çıkar. Oral emilimleri iyi olan bu ilaçların etki süreleri de kısadır. Antihistaminiklerin kullanımı alerjik rinit semptomlarından hapşırma, göz ve burun kaşıntısı ve burun akıntısına etkili olup burun tıkanıklığına fazla etkili değildirler. Bu nedenle sıklıkla dekonjestanlarla birlikte kullanılırlar (68).

Birinci kuşak antihistaminikler alerjik rinit semptomlarını gidermede oldukça etkili olmalarına karşın uyku haline yol açması gibi önemli bir yan etkiye sahiptirler. Hastaların yaklaşık % 20 kadarında bildirilen bu yan etki haricinde hastada verim düşüklüğü, bulanık görme, idrar retansiyonu gibi istenmeyen etkilere de neden olabilmektedirler. Birinci kuşak antihistaminiklere örnek olarak feniramin, klemastin ve difenhidramin verilebilir. İkinci kuşak antihistaminiklerde bu yan etkiler plasebodan daha fazla değildir. Bu ilaçlara örnek olarak setirizin, hidroksizin, feksofenadin ve loratadin sayılabilir (68).

2.10.2.2. Topikal Antihistaminikler

Bu amaçla günümüzde levokabastin ve azelastin olmak üzere kullanımda olan iki etken madde vardır. Burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı semptomlarını tedavi etmeye yararlar. Bazı çalışmalarda azelastinin intranazal steroidler kadar burun tıkanıklığı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (69).

Topikal antihistaminikler, oral antihistaminiklere nazaran daha kısa sürede etkili olurlar (15 dakikadan kısa), ancak etkinlikleri hedef organ ile sınırlıdır. Örneğin alerjik konjonktivitte etkili değildirler. Yeterli klinik etkinlik sağlanabilmesi için günde iki kez

kullanımları önerilmektedir. Önerilen dozlarda kullanıldıklarında önemli yan etkileri yoktur; ancak azelastinin kısa süreli tat bozukluğuna yol açtığı literatürde bildirilmiştir (69).

2.10.2.3. Kortikosteroidler

2.10.2.3.1. Topikal kortikosteroidler

Kortikosteroidler günümüzde alerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomların yanı sıra burun tıkanıklığı üzerinde de etkilidir. Hücresel düzeyde etkili olan antiinflamatuvar ajanlardır.

Kullanımda olan topikal ajanlar; budesonid, flunisolid, flutikazon propionat, mometazon furoat, triamsinolon asetonid ve flutikazon furoattır. Kortikosteroidler antijen prezentasyonunu engelleyerek, sitokin (IL3, IL4, IL5 ve IL13) ve kemokin salınımını, nazal mukozadaki hücre infiltrasyonunu (T hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller) ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltarak kuvvetli antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Nazal aşırı duyarlılık üzerinde de etkilidirler (70).

Topikal steroid kullanımının yan etkileri arasında yer alan irritasyon, yanma, reaktif hapşırık gibi şikayetler birkaç gün içinde kaybolur. Ancak uzun dönemde burunda kuruma ile birlikte kanlı kabuklanma görülebilir. Nadiren septal perforasyon vakaları da bildirilmiştir.

2.10.2.3.2. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik yan etkilerinden dolayı alerjik rinit tedavisinde ilk basamakta yer almamakla beraber astım, ürtiker ve konjonktivit ile seyreden ağır alerjik rinitlerde, rinit tablosuna eşlik eden nazal poliplerde tercih edilebilir (14). Alerjik rinit tedavisi için gereken steroid dozu sistemik etkilerin ortaya çıkması için yeterlidir. Bu nedenle sistemik steroid kullanma kararı verilirken yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Sistemik kortikosteroidler sıklıkla oral ve parenteral formda kullanılır. Uzun süreli düşük doz steroid kullanımı adrenal bez yetmezliğini arttıracak için genellikle yüksek dozda başlanıp kısa sürede azaltılarak kesilmelidir. Depo enjeksiyonlarında da 1-2 enjeksiyondan sonra adrenal bez yetmezliği oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Ender de

olsa görülebilen körlük nedeniyle konkaya steroid enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır. Sonuç olarak sistemik steroidler ancak diğer medikal tedavi yöntemlerinin yetersiz olduğu olgularda yan etkileri göz önünde tutularak kısa süreli olarak kullanılabilirler. Üç haftadan az süre verilmeli; ancak 3 aydan daha sık aralıklarla verilmemelidirler (60).

2.10.2.4. Lökotrien Antagonistleri

Sisteinil lökotrienler bronkokonstruksiyona, mukus sekresyonuna, vasküler permeabilitenin artmasına, havayoluna eozinofil göçüne ve de düz kas proliferasyonunun artmasına neden olurlar (71). Montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi lökotrien antagonisti ajanlar alerjik rinit patofizyolojisinde önemli rol oynayan proinflamatuvar biyoaktif mediatörler olan CysLT'lerin (sisteinil lökotrien) sentezini ya da etkilerini bloke ederler.

2.10.2.5. Oral ve Topikal Dekonjestanlar

Dekonjestanlar alerjik rinitli hastaların en önemli yakınmalarından biri olan burun tıkanıklığı (konjesyon) üzerinde kısa sürede etkili olmaktadır. Bu nedenle tedavi süresinin başında hastada hızlı semptomatik düzelme sağlamak ve uygulanacak topikal kortikosteroid spreyleerin daha etkili olabilmesi amacıyla kullanılırlar (28,72).

Kullanılan dekonjestanlar; alfa-1 agonistler (fenilefrin), alfa-2 agonistler (oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin) ve noradrenalin salgılatanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) olarak sıralanabilir. Nazal mukozayı besleyen kan damarlarında vazokonstrüksiyona yol açarak konjesyonu azaltırlar. Bu etkinin kaşınma, hapşırma ve burun akıntısı üzerine etkisi yoktur (73).

Uzun süreli topikal kullanımda taşıflaksi ve “rinitis medikamentoza” gelişebilir. Bu nedenle 10 günden fazla kullanılmamalıdır. Sistemik kullanılanlar oral alımdan sonra yarım saat içinde etki gösterir ve etkisi 8-24 saat devam edebilir. Yan etkileri arasında taşikardi, hipertansiyon, iritabilite, hipertroidi, glokom ve huzursuzluk sayılabilir (74).

2.10.2.6. Kromolinler

Günümüzde kullanımda olan kromolinler, disodyum kromoglikat ve sodyum nedokromil'dir. Kromoglikatların etkisi mast hücre duvarı ve\veya IgE antijen bağlanımı sonucu gelişen intraselüler olaylar yoluyla olmaktadır. Mekanizma tam bilinmemekle beraber kromolinlerin mast hücre duvarında Ca kanal blokajı, fosfodiesteraz inhibisyonu ve oksidatif fosforilasyon blokajı yaptıkları öne sürülmektedir. Sodyum nedokromilin *in vitro* inflamatuvar hücre aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Etkinlikleri antihistaminik ve topikal steroidlere göre daha azdır. Ayrıca disodyum kromoglikatın günde 4 kez gibi kullanım zorunluluğu vardır. Sodyum nedokromil ise günde iki kez kullanımı gerekir. Özellikle alerjenle temastan önce kullanılmalıdır; çünkü temas sonrası çıkan belirtiler üzerinde etkili olamazlar. Alerjik rinit tedavisinde hafif semptomlu olgularda kullanımları önerilir (75).

2.10.2.7. Antikolinerjikler

Alerjik ya da non-alerjik rinitli hastalarda ve yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenlerde kolinerjik hiperreaktivitenin arttığı gösterilmiştir. Etki mekanizmaları nazal sekresyonların üretimini düzenleyen muskarinik reseptörleri engellemektir. Burun tıkanıklığına neden olan vasküler olaylara ve hapşırık, kaşıntıya neden olan sensoriyel sinir uçlarına etkileri olmadığından sadece burun akıntısını engelleyebilirler. Bu amaçla kullanımda olan ipratropium bromiddir. Nazal mukozada kuruluk, baş ağrısı ve ağız kuruluğu yan etkileri vardır. Ipratropium bromid (%0.03) sprey tek başına ya da bir antihistaminik veya topikal steroid ile kombine edilerek burun akıntısının majör semptom olduğu alerjik ya da non alerjik rinitlerde kullanılabilir. Ayrıca geriatrik rinit, gustatuvar rinit, nezlenin neden olduğu burun akıntısı tedavisinde de etkilidir (76).

2.10.3. İmmünoterapi

Alerji tedavisinde immünoterapinin geçmişi 1910'lara kadar dayanır. İmmünoterapinin amacı belirli bir alerjenin giderek artan dozu alerjik kişiye verilerek, o kişide oluşmuş duyarlı IgE antikollarının aktivitesini bloke edecek IgG antikollarının gelişmesini sağlayıp uzun ve kalıcı bir iyileşme oluşturmaktır. İmmünoterapi başlangıcında alerjen

spesifik IgE ve IgG seviyeleri yükselir. Daha sonra IgE seviyesi düşer ve IgG seviyesi artmaya devam eder. IgG antikorları alerjeni bloke edici antikorlar olarak hareket ederler ve IgG, IgE'nin alerjen bağlama yeri ile yarışarak IgE'ye bağlı mast hücre aktivasyonunu engellerler.

İmmünoterapinin spesifik IgG'de, özellikle IgG₁ ve IgG₄ alt sınıflarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi yönteminin amacı, hastaların duyarlılıklarını azaltmak ve dolayısıyla semptomlara engel olmaktır. Alerjen çoğunlukla deri altına verilmekle beraber son zamanlarda sublingual yolla da kullanılmaktadır. İmmünoterapi uygulayabilmek için sadece teorik bilgi yetmez, mutlaka klinik deneyim gerekir. İmmünoterapi endikasyonları Tablo 3'te sıralanmıştır.

Tablo 3. İmmünoterapi Endikasyonları

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. IgE bağımlı alerjiye bağlı hastalık (alerjik rinit, alerjik astım)2. Deri testleri ile alerjen(ler)in veya serum spesifik IgE'nin saptanması3. Alerjik semptomların alerjenler tarafından ortaya çıkarılmasının tarif edilmesi4. Medikal tedavi ile semptomların yeterince kontrol altına alınamadığı hastalar5. Medikal tedavide kalmak istemeyenler6. Medikal tedavinin yan etkilerinin ortaya çıktığı hastalar7. Uzun süre medikal tedavi almak istemeyen hastalar |
|---|

Ağır akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, beta blokör kullanımı ve gebelik immünoterapi için kontraendikasyon oluşturur. Ancak başlatılmış bir immünoterapi gebelik halinde de sürdürülebilir. İmmünoterapiye bir kez başladıktan sonra hastanın tolere edebileceği en yüksek doz uygulanmalıdır, immünoterapi ancak en yüksek doz verildiği zaman etkilidir. Eğer 1 yıldan sonra hastanın semptomlarında bir düzelme olmamışsa immünoterapi sonlandırılmalıdır (28,72). Anafilaktik şok immünoterapinin en önemli komplikasyonudur (72).

2.10.4. Cerrahi Tedavi

Alerjik rinitte cerrahi, anatomik anomalileri düzeltmek, hipertrofik konkaları küçültmek, polipler gibi geri dönüşü olmayan hastalıklı dokuları çıkarmak ve sinir blokajı ile parasempatik sinir sistemi etkisinin önlemek için yapılabilir. Alerjik rinitte

cerrahinin esas tedavi değil yardımcı tedavi olduğu unutulmamalıdır. Cerrahi yöntem seçilirken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmeli ve nazal fonksiyonlar mümkün olduğunca korunmalıdır (72).

2.11. Botulinum Toksini

Botulinum toksini anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum*'un ürettiği bir proteindir. Bilinen en potent toksindir. On dokuzuncu yüzyılın sonlarında sistemik bir besin zehirlenmesi olan botulizm nedeni olarak bulunmuştur (77). Kerner 1820 yılında botulinum toksininin terapötik kullanımı ile ilgili fikri ortaya atmıştır. 1822 yılında ise ikinci bir yayın olarak çalışmalarını ve hipotezini özetlemiştir. Bu çalışmasında 155 botulizm vakasının klinik gelişimi, post mortem çalışmalar, hayvan çalışmaları ve kendi üzerinde kahramanca yaptığı deneyler yer almıştır. Sonuçta botulinum toksininin duyu iletimini etkilemezken; periferik motor, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinde sinyal iletimini engelleyerek etki gösterdiğini belirtmiştir. Modern tıptaki bilgilerimize uygun şekilde tüm müküller ve otonomik semptomları tanımlamıştır (77). Kerner, yazısının son bölümünde toksinin değişik hastalıklarda terapötik olarak kullanımının mümkün olduğundan bahsetmiştir. Toksinin düşük dozlarda kullanıldığında sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesini azaltacağını iddia etmiştir. Ayrıca vücut sıvılarının hipersekresyonunda, ter veya mukus salınımını azaltmada ve malign hastalıkların ülserlerinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Kerner'in bazı görüşleri günümüzde artık gerçek olmuştur ve bu şekilde Kerner, modern botoks terapisinin yaratıcılarının arasındaki yerini almıştır (77).

Btx-A, Hermann Sommer tarafından 1920'li yıllarda pürifiye edilmiştir ve bu çalışması ile özellikle 2. dünya savaşı sırasında Btx-A ve diğer tipler B, C, D, ve E ile ilgili yapılan çalışmalara önder olmuştur. Btx biyolojik silah olarak potansiyel tehdit olmasından dolayı askeri güçlerin de ilgisini çekmiştir. Btx ile çalışan araştırmacılar ve askeriyede kullanılmak üzere toksoid aşı üretilmiştir (77).

Dr. Carl Lamana, 1946'da Btx-A'yı kristalize etmiş ve nontoksik proteinlere bağlı toksik ünitelerden oluştuğunu göstermiştir. Burgen, Dickens ve Zatman 1949'da Btx-A'nın nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını bloke ettiğini açıklamışlardır. Dr.

Vernon Brook 1950'lerde Btx-A'nın hiperaktif kasların aktivitesinin azaltılmasında kullanılabileceğini önermiştir (77).

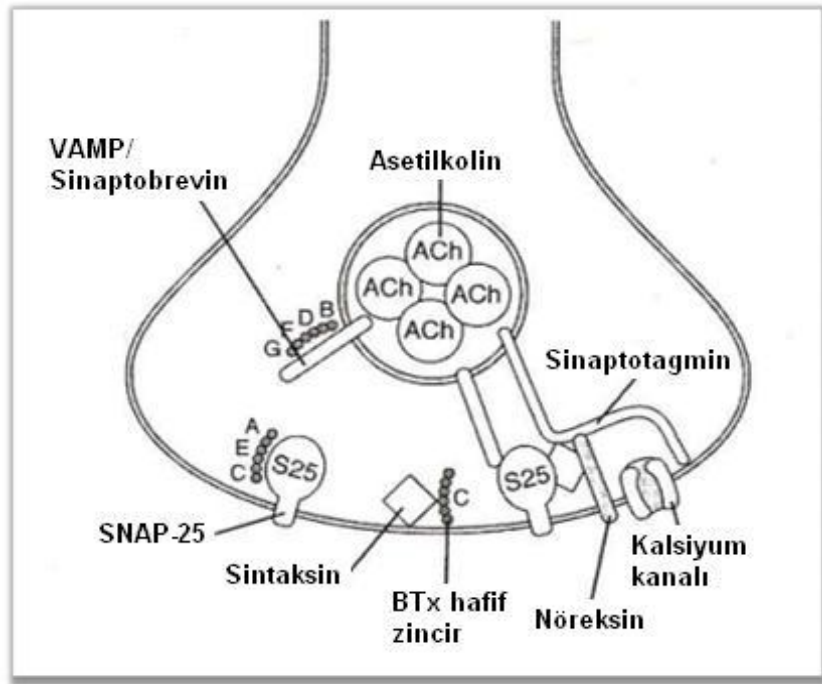
Dr. Alan Scott ise ilk klinik uygulamayı 1973 yılında yapmıştır. Hayvan deneylerinde strabismus ve blefarospazm tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Strabismuslu bir hastaya 1977 yılında ilk enjeksiyonu yapmış, 1980 yılında da Btx-A ile strabismus tedavisinde ilk klinik deneyimlerini yayınlamıştır. Nistagmus, hemifasial spazm, göz kapağı retraksiyonu, tortikollis ve spastisite tedavisinde de 1982 yılında kullanmıştır (77). Botulinum toksininin kristal formu 1989'da Oculinum® (Inc., Berkeley, Calif.) ticari ismi ile piyasaya sunulmuş ve strabismus ile blefarospazm tedavisinde FDA onayı almıştır (78). Btx-A, piyasada Botox (Allergan, Irvine, Kaliforniya) ve Dysport (Ipsen Ltd, Slough, Berkshire) ticari isimleri altında yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Tip B ise Mylobloc (Elan Corp., Dublin, İrlanda) olarak piyasaya sürülmüştür.

Strabismus tedavisinde başarılı uygulamaları takiben birçok nörolojik ve oftalmik hastalıkların tedavisinde, kozmetikte, genel cerrahi, maksillofasial cerrahide, ortopedi ve göğüs cerrahisinde, dermatolojide, otolaringolojide, ağrı kliniklerinde, pediatri, rehabilitasyon ünitelerinde ve ürolojide de kullanılmaya başlanmıştır. Btx-A blefarospazm, hemifasial spazm ve servikal distonilerde ilk başvuru tedavisi olarak yerini almıştır. Oromandibüler ve ekstremit distonilerinde birçok medikal tedaviye göre üstün bulunmuştur. Yakın tarihte lokalize otonomik bozukluklarda ve kozmetikte de yüksek derecede etkin olduğu kanıtlanmıştır ve migren, gerilim tipi baş ağrıları, bel ağrılarındaki etkisi üzerine çalışmalar sürmektedir (77).

Botulinum toksini, hipersalivasyon tedavisi amacıyla submandibüler ve parotis bezlerine enjekte edilmekte, postoperatif tükürük fistüllerinde de kullanılmaktadır (79). Nazal hipersekresyon tedavisinde ise ilk kez 1995 yılında köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada botulinum toksinin nazal uygulama sonrası rinorenin azaldığının görülmesi üzerine (80), 1998'de (81), ve 2001'de (82) intrinsik rinit tedavisinde, 2003'te (5) alerjik rinit tedavisinde kullanılmıştır.

2.11.1 Botulinum Toksininin Etki Mekanizması

Botulinum toksinin yedi serotipi mevcuttur. (Btx A - Btx G). Her birinin farklı antijenik profili ve biyokimyasal etkileri mevcuttur; fakat hepsinin aynı farmakolojik etkisi vardır. Bütün toksinler periferik kolinerjik terminallere bağlanır ve içeri girerek nöromüsküler bileşkede ve kolinerjik otonom sinirlerde asetilkolin salınımını bloke eder, flask paraliziye ve otonom semptomlara neden olur. Btx nöronları öldürmez, kolinerjik iletimin geçici ve geri dönüşümlü blokajını sağlar (77). (Şekil 11)



Şekil 11. Botulinum toksin serotipleri, asetilkolin salınımını SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor) kompleksinin farklı elemanlarını bloke ederek engeller.

Btx doku planlarına ve yakınındaki kas lifleri arasına difüzyon ile yayılır. Teoride kas liflerinin en aktif olarak kasıldığı nöromüsküler bileşkede etkisi en fazladır. İntramüsküler enjeksiyondan sonra ipsilateral spinal ön boynuz hücrelerine hızlı bir retrograd aksonal transport gerçekleşir (77).

2.11.2 Botulinum Toksininin Klinik Kullanım Prensipleri

Klinik kullanımda dikkatle seçilmiş kaslara veya bezlere enjekte edilir. Etkisi en fazla olarak enjekte edilen bölgede görülür, fokal güçsüzlük veya glandüler sekresyonu azaltma etkisi yapar (77).

Btx günler, bazen haftalar süren yavaş bir seyirle etki gösterir ve 3-6 ay süren klinik olarak fark edilen kas güçsüzlüğü ve atrofisi yapar. Bu kas güçsüzlüğünün süresi ve derecesi doza bağlıdır. Tekrarlayan enjeksiyonlarda biyolojik tolerans gelişebilir (83). Btx nadiren kür için kullanılır, aslında semptomatik tedavi içindir ve düzenli aralıklarla tekrarlanan uygulamalar gerektirir (84).

2.11.3 Sağlık Personeli ve Hastalar İçin Güvenlik Önlemleri ve Saklama Koşulları

Btx içeren şişeler düşük dozlarda toksin içerdiğinden sağlık personelinin botulinum toksoidi ile aşılması gerekmez. Toksin enfeksiyöz, yanıcı veya uçucu değildir. Teoride aerosoller tehlikeli yayılıma neden olurlarken pratikte ise problem yaratmamıştır. Üretici firmaların önerisi; eğer işlem sırasında etrafa saçılan toksin olursa % 0.5 sodyum hipoklorit ile inaktive edilebilir (77).

Besin zehirlenmesi için 3000-3500 ünite Btx-A yeterlidir. Sistemik enjeksiyon için insan letal doz (LD50) 30-40 ünite/kg'dir. Saf toksin unstabil olduğundan saklama koşullarını düzeltmek için ticari formunda freeze dried (dondurulmuş-kuru) toksin-hemaglutinin kompleksi olarak hazırlanmıştır. Bir botox flakon, steril liyofilize formda 100 ünite clostridium toksini tip A-hemaglutinin kompleksi, 0.5 mg insan albumini ve 0.9 mg sodyum klorür içerir. Bu formda iken dondurulmuş olarak 4 yıla kadar, buzdolabında aylarca ve oda sıcaklığında ise haftalarca kalabilir. İstatiksel olarak bakıldığında -6°C 'de 6 saat sonra toksinin potansında azalma görülmezken 12 saat sonra anlamlı azalma görülmüştür (78).

Üretici firmaların önerisi Btx-A'yı normal (0.9 %) salin ile sulandırarak kullanmaktır. Bu şekilde 4-6 saat içinde kullanılmalı ve geri kalan miktar atılmalıdır. Steril su ile de sulandırılabilir; fakat bu şekilde kullanıldığında enjeksiyon yerinde kısa süreli ağrıya neden olur (77,85) (Şekil 12) .



Şekil 12. Uygulanan Btx-A'nın ticari formu

2.12. Tavşan Burun Anatomisi

Tavşanlarda nazal kavite maksilla, premaksilla ve çatıyı oluşturan bir çift nazal kemik tarafından çevrelenmiştir. Yumuşak doku tarafından kapatılan insisiv foramina dışında iki noktada açıktır. Arkada kafatasının ventral yüzüyle koana yoluyla irtibatlıdır. Önde piriform apertura ile dışarı açılır. Nazal kavite nazal fossa adı verilen sağ ve sol bölümlere ayrılır.

Sagittal planda ortadan ikiye ayrılmış tavşan kafatasında nazal kavite; nazal septum veya mesetmoidin kıkırdak parçasıyla ikiye ayrılır. Nazal kaviteyi ortadan ikiye ayıran bu düzlem, arkada etmoid kemiğin küçük ve yarımay şeklindeki vertikal bir parçası olan perpendiküler plak ile devam eder ve bu bölüm basikraniumu oluşturan median kemiklerin son parçasıdır. Arkada kıkırdak nazal septumun ventral parçası vomer adı verilen vertikal kemik tarafından desteklenir. Önde nazal septumun ventral sınırı vomeronazal organa dayanır (86,87).

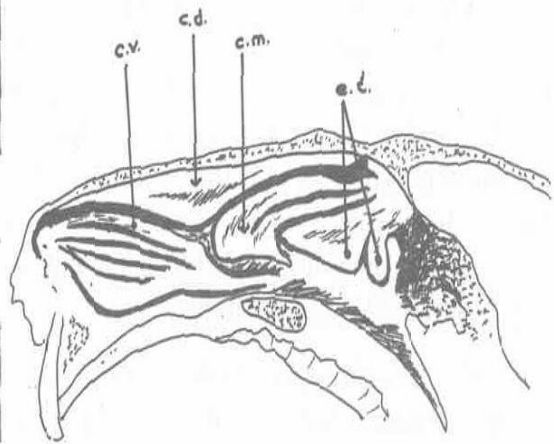
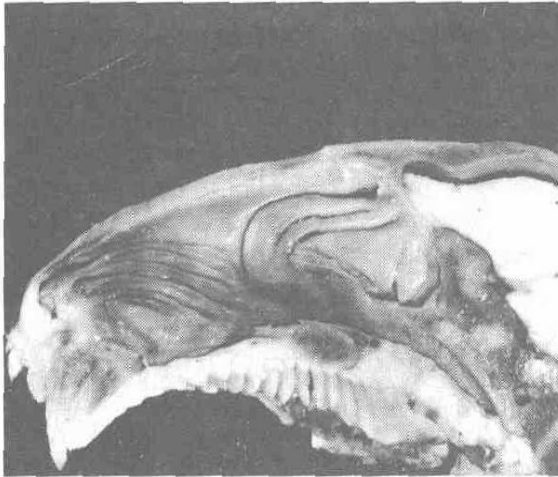
Kıvrımlı kemikler olan türbinal kemikler nazal pasajın arka ve yan duvarından kaynaklanır. Her iki nazal fossanın lateral duvarının anterior kısmındaki ince kıvrımlı alana 'maksillotürbinaller', arka dorsaldeki geniş kıvrımlı alana ise 'etmotürbinaller' denir (86,87).

Tavşan lateral nazal duvarında 4 adet konka bulunmaktadır. Concha nasalis ventralis, concha nasalis media, concha nasalis dorsalis ve endoturbinalia (88). Concha nasalis

ventralis, concha nasalis media maksillotürbinalleri, concha nasalis dorsalis ve endoturbinalia da etmotürbinalleri oluşturur (87). Etmotürbinalleri kaplayan epitelyum olfaktör duyu organı olarak görev yapar. Maksillotürbinallerdeki epitelyum ise solunan havadaki partikülleri temizleyen bir filtre rolü görür. Her iki yapıya birden olfaktör ve respiratör türbinaller denir (Şekil 13, 14).



Şekil 13: Burun cildi soyulup nazal tip kesildikten sonra septumun ve lateral nazal duvarların görünümü



Şekil 14. Tavşanda lateral nazal duvarın gerçek ve şematik görünümü (c.v.:concha nasalis ventralis, c.d.:concha nasalis dorsalis, c.m.:concha nasalis media, e.t.: endoturbinalia)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2014-5043 proje kodu ile desteklenmiş, ERÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (15.01.2014 tarihli 14/011 nolu karar) onayı alınarak ERÜ Hakan Çetinsaya Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yürütülmüştür. Serum spesifik OVA IgE ölçümleri ERÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ELISA laboratuvarında, histopatolojik incelemeler ERÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda, istatistik analiz ERÜ Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmaya 15 adet Yeni Zelanda ırkı, 20-24 haftalık, ortalama ağırlığı 3000-3500 gr olan erkek tavşan alındı. Tavşanlar 12 saat aydınlık-karanlık siklusunda $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'lik ortamda tutularak standart laboratuvar diyeti ile beslendi. Hayvanların deney süresi içinde istedikleri kadar su içip, yem yiyebilmeleri sağlandı. Deney hayvanlarına uygulanan tüm girişimler Helsinki Deklarasyonu ve uluslararası hayvan araştırmaları ilkeleri rehberine uygun olarak yapıldı.

Çalışma planı;

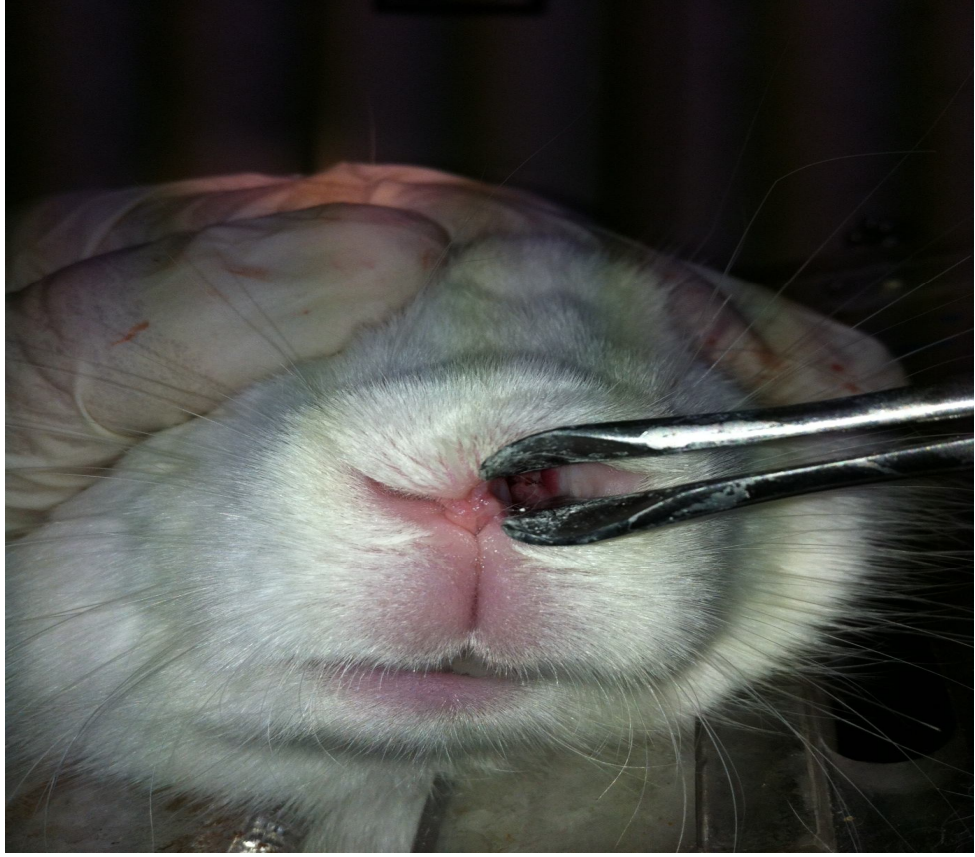
Deney hayvanları;

A grubunda; alerjik rinit oluşturulan ve hiçbir tedavi uygulanmayan 5 tavşan,

B grubunda; alerjik rinit oluşturulup, intranazal Btx-A infiltrasyonu yapılan 5 tavşan,

C grubunda ise; alerjik rinit oluşturmaksızın sadece serum fizyolojik uygulanan 5 tavşan (kontrol grubu) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Tavşanların çalışma öncesi burun spekulumu ile anterior rinoskopik muayeneleri yapıldı (Şekil15) ve hepsinin burun muayenelerinin normal olduğu gözlemlendi, bütün tavşanlar çalışmaya dahil edildi. Ardından tüm tavşanların santral kulak arterlerinden kan alınarak serum spesifik OVA IgE düzeyleri ölçüldü (Şekil16).



Şekil 15. Tavşanların anterior rinoskopik muayenesi



Şekil 16. Santral kulak arterinden kan alınması

Alerjik rinit oluşturma tekniği;(7,89,90)

Alerji oluşumu için birinci aşama;

-100 ml %0.9'luk serum fizyolojik,

-30 mgr Ovalbümin (OVA, grade V) (Sigma),

-3 gr Aluminyum Hidroksit'ten (Sigma) oluşan solüsyon hazırlandı.

Hazırlanan solüsyon alerjik rinit oluşturulacak A ve B grubundaki hayvanların her birine, 14 gün boyunca iki günde bir kez olmak üzere aynı saatte toplamda yedi kez 5'er ml intraperitoneal (i.p) yolla verildi (Şekil17).



Şekil 17. İntraperitoneal OVA solüsyonu enjeksiyonu

Alerji oluşumu için ikinci aşama;

-10 ml %0.9 serum fizyolojik içine

-1 gr OVA ilave edilerek %10'luk OVA solüsyonu hazırlandı.

Hazırlanan solüsyon intraperitoneal uygulamanın tamamlandığı 14. günden itibaren bu tavşanların burun pasajlarının her birine 18 gün boyunca her gün, aynı saatte, günde bir kez 0.1'er ml damlatıldı (Şekil 18).

Kontrol grubuna alınan 5 tavşana her iki günde bir kez olmak üzere toplam 14 gün boyunca her gün aynı saatte, toplamda yedi kez sadece %0.9'luk 5'er ml serum fizyolojik intraperitoneal yolla verildi. Bu tavşanlara 14. günden itibaren burun pasajlarının her birine 18 gün boyunca her gün aynı saatte %0.9'luk serum fizyolojiktan 0.1'er ml damlatıldı. Ayrıca tüm intranazal uygulamalar öncesi tavşanların burun muayeneleri yapılarak değişiklikler kaydedildi.



Şekil 18. İntranasal OVA solüsyonu uygulaması

Çalışmanın 21. gününde bütün tavşanların santral kulak arterinden kan alınarak tekrar serum spesifik OVA IgE düzeyleri ölçüldü. Uygulamalar sonrası serum spesifik OVA IgE değerleri yükselen ve burun akıntısı izlenen tavşanlarda başarılı bir şekilde alerjik rinit olduğu kabul edildi.

Botox uygulama tekniği

Çalışmanın 21. gününde alerjik rinit oluşturulan B grubundaki 5 tavşanın her iki ventral (alt) konkalarına ketamin (35mg/kg) ve ksilazin (5mg/kg) anestezisi altında 10'ar ünite Btx-A infiltre edildi (Şekil 19).

İnfilte edilen Btx-A 50U/ml olacak şekilde serum fizyolojik ile dilüe edilip insülin enjektörünün ucuna dental iğne takılarak 0.2 ml (2 diziyem = 10 ünite) uygulandı.



Şekil 19. Tavşanların ventral (alt) konkalarına Btx-A infiltrasyonu

Çalışmanın 32. gününde üç gruptaki bütün tavşanlar önce ketamin (35mg/kg) ve ksilazin (5mg/kg) ile sedatize edildi, ardından yüksek dozda pentobarbital intrakardiyak olarak verilerek sakrifiye edildi. Hayvanların nazal kavite, nazal septum, paranasal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarıldı. Kesitler önde kesici dişler seviyesinin hemen arkasından başlayarak arkada sert damak bitimine kadar yapıldı (Şekil 20).



Şekil 20. Burun derisi soyulup nazal tip kesildikten sonra septum ve lateral nazal duvarın görünümü

Histolojik Takip

Dokular %10'luk nötral formalin içinde 15 gün boyunca fikse edildi. Tespit edilen dokular daha sonra %5'lik nitrik asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyondan sonra 24 saat musluk suyunda yıkanan dokular daha sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflaştırılan dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5–6 µm kalınlığında kesitler normal yapıyı değerlendirmek için Hematoksilen-Eozin, Alsiyan blue / PAS ve Masson'un üçlü boyası ile boyandı ve Olympus BX–51 fotomikroskopla incelenerek fotoğraflar elde edildi.

Histolojik Değerlendirme

Hayvanlardan alınan histolojik kesitlerde histopatolojik değerlendirme için yassı hücreli metaplazi, goblet hücre artışı, bağ doku artışı, vasküler proliferasyon, vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu ve kondrositlerde hipertrofi derecesi değerlendirilerek skorlandı. Skorlama Ercan ve arkadaşlarının daha önce başka bir ajanla yaptıkları çalışmada tanımladıkları gibi semikantitatif olarak yapıldı (91). Skorlama kriterleri herhangi bir hasar yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", belirgin derecede değişiklik varsa "2" ve ileri derecede değişiklik varsa "3" olacak şekilde belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tekrarlı verilerin analizinde Paired Samples Test istatistiği kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapmalar verildi. Histolojik parametrelerin değerlendirme sonuçları semikantitatif skorlamaya dayalı veriler olduğu için, gruplar arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapmak amacıyla sonuçlar yok-hafif (skoru < 1.5) ve belirgin-ileri (skoru > 1.5) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiğinin Fisher Test yöntemi uygulanarak Monte Carlo düzeltmesi kullanıldı. Kullanılan tüm analizlerde p değeri 0.05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı kabul edildi. p değeri 0.05'ten küçük olduğunda 3 grup arasında hangi grubun farklı olduğunu anlamak için farklı görünen grup çıkarılarak kalan gruplar arasında tekrar Fisher Test yöntemi yapıldı. p değeri 0.05'ten büyük olduğunda çıkarılan grubun diğer gruplardan farklı olduğu anlaşıldı.

4. BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında alerjik rinit (A), Btx-A tedavi (B) ve kontrol (C) grubu tavşanlarında yapılan burun muayenesi normaldi. Alerjik rinit grubunda ilk intranazal OVA solüsyonu uygulamasından itibaren her iki nazal pasajda seröz burun akıntısı gözlemlendi ve tekrarlanan intranazal OVA uygulamalarının burun akıntısını artırdığı görüldü. Tedavi grubunda ise Btx-A infiltrasyonu yapıldıktan sonra burun akıntısında artış izlenirken infiltrasyon sonrası burun akıntısı üç gün içinde azalarak kesildi ve sonraki günlerde akıntı gözlenmedi. Kontrol grubunda değişiklik izlenmedi.

Çalışmanın başlangıcında alerjik rinit, tedavi ve kontrol grubu tavşanlarında ölçülen serum spesifik OVA IgE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmanın 21. gününde ölçülen serum spesifik OVA IgE değerlerinde ise alerjik rinit grubu ve tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş ($p<0.05$) tespit edilirken, kontrol grubu serum spesifik OVA IgE değerinde başlangıca göre anlamlı değişikliğin olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Alerjik rinit modeli oluşturulan A ve B grubu tavşanlarının hepsinde alerjik rinitle uyumlu olarak seröz burun akıntısı ve serum spesifik OVA IgE yüksekliği izlendi. Btx-A infiltrasyonu sonrası tüm tavşanlarda minimal kanama haricinde yan etki veya komplikasyon izlenmedi. Kanamalar ise tampon uygulanmaksızın kendiliğinden durdu.

Tablo 4. Deney başlangıcı ve 21. günde ölçülen serum spesifik OVA IgE değerleri

	Deney Başlangıcı Mean ± SD	Deneyin 21. Günü Mean ± SD	p değeri
Konrol Grubu	0,0980 ± 0,09338	0.0420 ± 0,09391	0,368
Alerjik Rinit Grubu	0,0820 ± 0,07563	2.1460 ± 0,67263	0,002
Btx-A Tedavi Grubu	0,0620 ± 0,08672	1.6440 ± 0,74557	0,006

Alerjik rinit grubu tavşanlarının nazal kavite, septum ve lateral duvarların semikantitatif histopatolojik değerlendirmesinde goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler proliferasyon, vasküler konjesyon, inflamatuvar hücre ve eozinofil artışı gibi alerjik rinit lehine değişiklikler izlendi. Alerjik rinitle uyumlu bu değişikliklerin Btx-A ile tedavi edilen grupta düzeldiği ve kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü (Tablo 5).

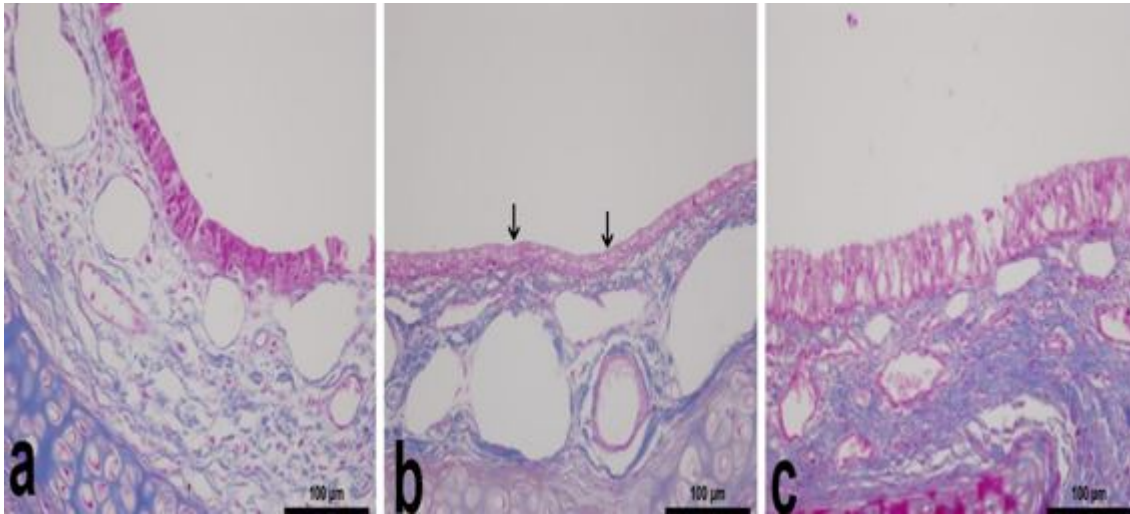
Tablo 5. Nazal kavite, septum ve lateral duvarların semikantitatif histopatolojik değerlendirme sonuçları

	C1	C2	C3	C4	C5	A1	A2	A3	A4	A5	B1	B2	B3	B4	B5
Yassı hücreli metaplazi	0	0	0	0	0	2	0	2	1	2	0	0	1	0	0
Goblet hücre artışı,	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	0	0	0	0	1
Bağ doku artışı,	0	0	0	0	0	2	2	2	3	3	1	0	1	0	0
Vasküler proliferasyon,	1	1	1	0	0	3	3	3	3	2	1	1	0	1	0
Vasküler konjesyon	0	0	0	0	0	2	2	3	2	3	0	0	0	1	0
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu,	0	0	0	0	0	2	2	1	2	1	0	0	0	0	0
Eozinofil infiltrasyonu,	0	0	0	0	0	2	2	1	2	1	1	0	0	0	0
Kondrositlerde hipertrofi	1	1	0	0	0	3	2	3	2	2	1	2	0	1	0

Alerjik rinit grubunda nazal kavite, septum ve lateral duvarların histopatolojik değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0.05$) yassı hücreli metaplazi artışı izlendi (Şekil 21). Btx-A ile tedavi grubunda ise bu bulguların düzeldiği ve kontrol grubuna benzer olduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Yassı hücreli metaplazi açısından grupların karşılaştırılması

Gruplar	Yok/Hafif Skor <1,5		Orta/Ağır Skor >1,5		p değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	5	100	0	0	0.067
Alerjik Rinit Grubu	2	40	3	60	
Tedavi Grubu	5	100	0	0	

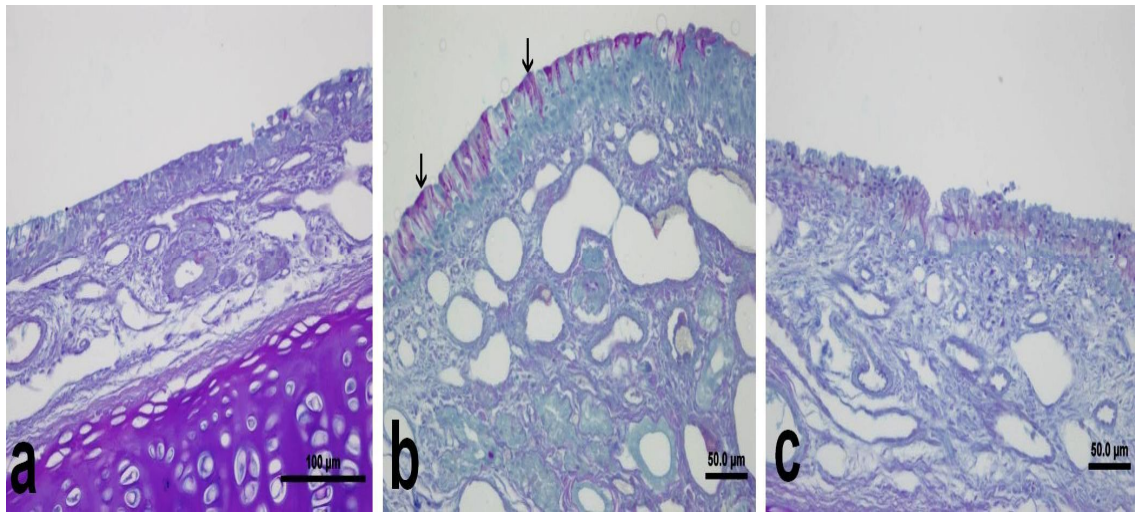


Şekil 21. Yassı hücreli metaplazi bulgusuna ait görüntü. **(a)** Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. **(b)** Alerji grubuna ait görüntü. Epitel tabakasında yassı hücreli metaplazi (ok) **(c)** Tedavi grubuna ait normal görüntü. Masson'un üçlü boyası

Alerjik rinit grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0.05$) goblet hücre sayısında artış izlendi (Şekil 22). Btx-A ile tedavi edilen grupta ise goblet hücre sayısının azalarak kontrol grubuyla aynı seviyeye geldiği gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 7) (Şekil 22).

Tablo 7. Goblet hücre artışı açısından grupların karşılaştırılması

Gruplar	Yok/Hafif Skor <1,5		Orta/Ağır Skor >1,5		<i>p</i> değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	5	100	0	0	0.278
Alerjik Rinit Grubu	3	60	2	40	
Tedavi Grubu	5	100	0	0	



Şekil 22. Goblet hücre artışı bulgusuna ait görüntü. **(a)** Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. **(b)** Alerji grubuna ait görüntü. Epitel tabakasında goblet hücrelerinde artış (ok) **(c)** Tedavi grubuna ait normal görüntü. Alsiyan blue/PAS boyası.

Alerjik rinit grubunda bütün tavşanların burun mukozasında bağ dokusu artışı izlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil 23). Tedavi grubunda sadece iki tavşanda çok hafif derecede bağ dokusu artışı izlendi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 8).

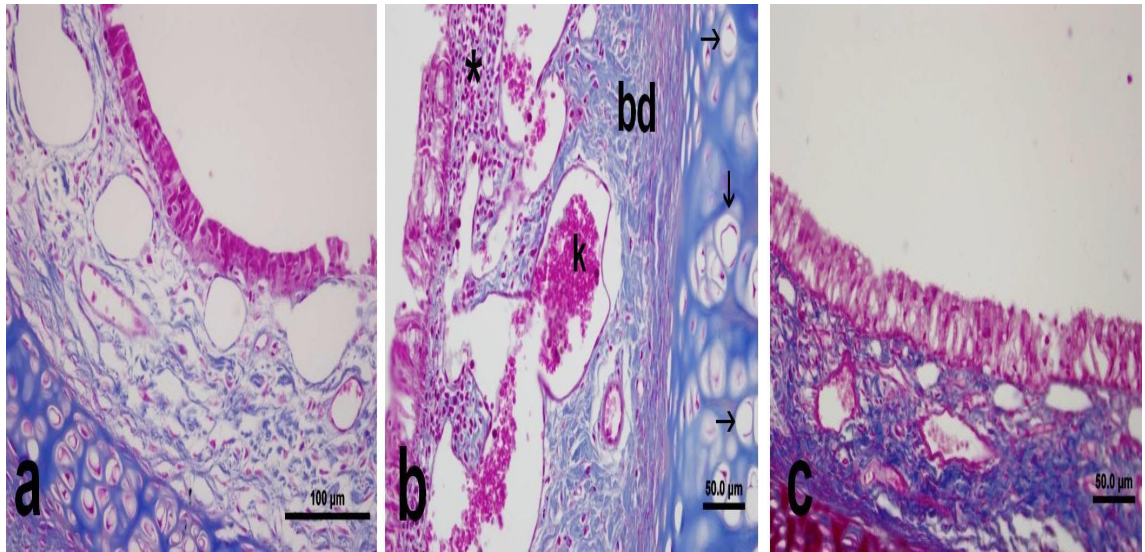
Tablo 8. Bağ dokusu artışı yönünden grupların karşılaştırılması

Gruplar	Yok/Hafif Skor <1,5		Orta/Ağır Skor >1,5		<i>p</i> değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	5	100	0	0	0.001
Alerjik Rinit Grubu	0	0	5	100	
Tedavi Grubu	5	100	0	0	

Alerjik rinit grubu tavşanlarının hepsinde vasküler proliferasyon ve konjesyon açısından ileri derecede değişiklik izlenirken ($p<0.05$), Btx-A ile tedavi grubunda bu değişikliklerin düzelerek kontrol grubu ile aynı seviyeye geldiği gözlemlendi ($p>0.05$) (Şekil 23) (Tablo 9).

Tablo 9. Vasküler proliferasyon ve konjesyon yönünden grupların karşılaştırılması

Gruplar	Yok/Hafif Skor <1,5		Orta/Ağır Skor >1,5		<i>p</i> değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	5	100	0	0	0.001
Alerjik Rinit Grubu	0	0	5	100	
Btx-A Tedavi Grubu	5	100	0	0	

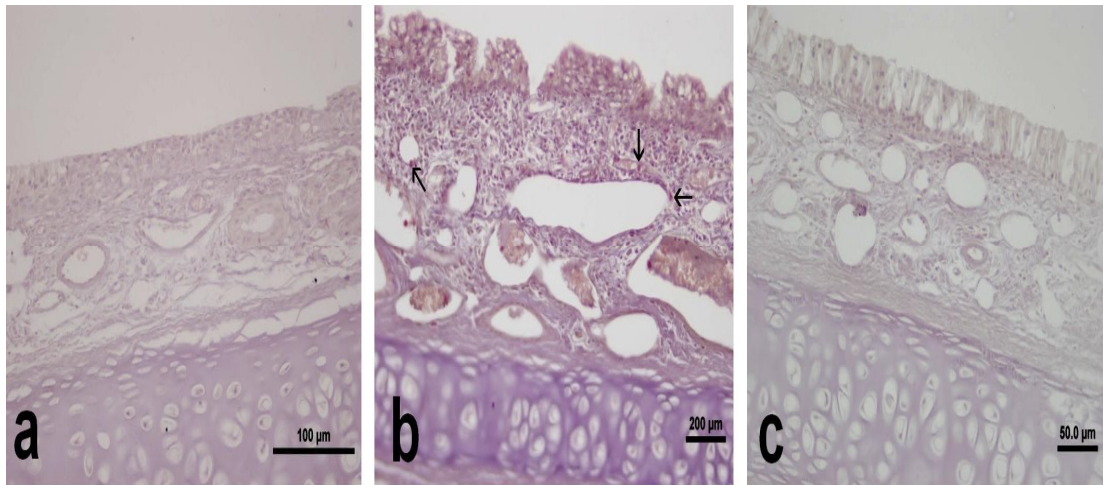


Şekil 23. Vasküler dilatasyon, vasküler proliferasyon, kondrosit hipertrofisi, inflamatuvar hücre artışı ve bağ doku artışlarına ait görüntü. **(a)** Kontrol grubuna ait normal histolojik görüntü ayırt edilmekte. **(b)** Alerji grubuna ait görüntü. Mukoza tabakasında damarlarda dilatasyon ve konjesyon (k), inflamatuvar hücre artışı (*), bağ dokuda artış (bd) kondrositlerde hipertrofi (ok) dikkati çekmekte. **(c)** Tedavi grubuna ait normal histolojik görüntü. Masson'un üçlü boyası.

Alerjik rinit grubunda üç tavşanda belirgin, iki tavşanda hafif derecede inflamatuvar hücre ve eozinofil infiltrasyonu izlendi; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Btx-A ile tedavi edilen grupta ise kontrol grubuyla benzer şekilde inflamatuvar hücre ve eozinofil infiltrasyonu izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 10) (Şekil 23, 24).

Tablo 10. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ve eozinofil artışı yönünden grupların karşılaştırılması

Gruplar	Yok/Hafif Skor <1,5		Orta/Ağır Skor >1,5		p değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	5	100	0	0	0.067
Alerjik Rinit Grubu	2	40	3	60	
Btx-A Tedavi Grubu	5	100	0	0	



Şekil 24. Eozinofil artışı bulgusuna ait görüntü. **(a)** Kontrol grubuna ait histolojik görüntü. **(b)** Allerji grubuna ait görüntü. Mukoza tabakasında çok sayıda eozinofil hücresi (ok) ayırt edilmekte **(c)** Tedavi grubuna ait normal görüntü. H&E boyası.

Alerjik rinit grubunda belirgin derecede kondrositlerde hipertrofi izlendi ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi grubunda ise kondrosit hipertrofisinin azaldığı ve kontrol grubuna benzediği gözlemlendi ($p>0.05$) (Şekil 23) (Tablo 11).

Tablo 11. Kondrosit hipertofisi yönünden grupların karşılaştırılması

Gruplar	Yok/Hafif Skor <1,5		Orta/Ağır Skor>1,5		<i>p</i> değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	5	100	0	0	0.007
Alerjik Rinit Grubu	0	0	5	100	
Tedavi Grubu	4	80	1	20	

5. TARTIŞMA

Alerjik rinit, nazal mukozanın polenler, ev tozu akarları, küf ve mantarlar gibi alerjenlerle karşılaşmasından sonra ortaya çıkan, IgE bağlantılı inflamasyondur. IgE'nin bazofil ve eozinofile etkisi ile birçok mediatör salınarak mukozal ödem, mukus salgısında artış, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yoluyla; burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, seröz burun akıntısı, hapşıрма gibi semptom ve bulgular oluşur (92). Çocukluk çağında ve erişkinlerde en sık görülen alerjik solunum yolu hastalığıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkiler ve prevalansı artma eğilimindedir (1). Hastalık, geleneksel olarak alerjik rinit ismiyle anılsa da, sıklıkla üst solunum yolunun tamamını, konjonktivayı ve alt solunum yollarını etkilemekte, astım başta olmak üzere sinüzit, tonsillofarenjit, otitis media, konjonktivit gibi hastalıkların etiolojisinde ve tedaviye direncinde rol oynamaktadır.

Alerjik rinit tanısında öykü, risk faktörleri (kişisel ya da ailesel atopik hastalık öyküsü vs.), fizik muayene bulguları önemli olmakla birlikte bunların deri testleri veya serum spesifik IgE ölçümleriyle desteklenmesi gerekmektedir. IgE aracılı alerjik riniti saptamada en hızlı, en duyarlı ve en ucuz yöntem deri testleridir. Standardize edilmiş alerjenler kullanıldığında serum spesifik IgE ölçümü ile de deri testlerine benzer sonuçlar elde edilir. Tedavide semptomların ortaya çıkmasından sorumlu alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. Eğer korunma mümkün değilse veya yetersiz kalıyorsa medikal tedavi, immünoterapi ve/veya cerrahi uygulanır. Tedaviler çoğunlukla semptomlara yöneliktir ve kür sağlayamamaktadır. Bu nedenle yeni küratif tedavi strateji arayışları devam etmektedir. Bu amaçla alerjik rinit modeli oluşturmak ve çeşitli

uygulamaların etkilerini araştırmak için çok sayıda deneysel araştırmalar yapılmaktadır (93).

Hayvan deneylerinde alerjik rinit modeli oluşturulurken fare, rat, tavşan veya kobay gibi denekler kullanılmakta; ovalbumin (OVA), Japon sedir ağacı poleni, toluen 2,4-diizosiyanat (TDI), Schistosoma mansoni yumurta antijeni (SEA) gibi çeşitli alerjenler; intraperitoneal, subkutan veya inhaler yollarla uygulanmaktadır. Hayvanlarda semptomlar izlenerek veya alerjen spesifik IgE gibi laboratuvar testleri ile alerjik rinit bulguları elde edilmekte bu bulgular histopatolojik olarak desteklenmektedir (7,90,94-98).

Japon sedir ağacı poleni ile yapılan alerjik rinit modellerinde, polen öncelikle alüminyum hidroksit içinde absorbe edilerek günde iki defa yedi gün süreyle intranazal olarak uygulanmış, sonrasında deneklere haftada bir kez 5-26 hafta inhale ettirilerek alerjik rinit modeli oluşturulmuştur. Deneklerin hapşırma, burun kaşıntısı sayıları kaydedilmiş, nazal hava yolu direnci ve serum spesifik IgE değerleri ölçülmüş, alerjik rinit lehine bulgular elde edilmiştir (94,97,99-103).

Toluen 2,4-diizosiyanat (TDI) ile yapılan alerjik rinit modellerinde; sensitizasyon için %10'luk etilen asetat içerisinde toluen 2,4-diizosiyanat 5-14 gün boyunca günde bir kez burun içine damlatılmış, hapşırma ve burun akıntısı gibi alerjik rinit semptomları gözlenmiştir. Bununla birlikte TDI ile sensitize edilmiş deneklerin burun akıntılarında çok sayıda eozinofile rastlanmıştır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda ise, nazal mukozada eozinofil infiltrasyonu ve akut inflamasyon saptanmıştır (95,104-106).

SEA ile yapılan alerjik rinit modeli çalışmalarında SEA öncelikle deneklere fosfat tamponu içinde intranazal olarak uygulanmış ve sensitizasyon sağlanmıştır. Sonrasında denekler yine intranazal yolla antijenle bir hafta süreyle her gün karşılaştırılmıştır. Antijen uygulamasından sonra deneklerin total ve SEA spesifik IgE değerlerinde yükselme, nazal mukozanın histopatolojik incelenmesinde eozinofil artışı saptanmıştır (96,107,108).

OVA antijeniyle hayvanlarda oluşturulan alerjik rinit modellerinde insandaki alerjik rinit semptomlarına benzer bulgular elde edilmektedir. OVA ile yapılan çalışmalarda

antijen immünizasyon için önce intraperitoneal yolla alüminyum hidroksit gibi adjuvan maddelerle birlikte değişik süre ve dozlarda verilmiş, sonrasında intranazal olarak uygulanmıştır. Deneklerde burun kaşınması, hapşıma gibi alerjik rinit semptomlarının olduğu ve serum spesifik OVA IgE titrelerinin yükseldiği belirtilmiştir. Nazal spesimenlerin histopatolojik incelenmesinde OVA uygulanan deneklerin nazal mukozasında eozinofil artışı görülmüştür (93,109-114).

Wang ve ark. (90) alerjik rinit modeli oluşturulan tavşanlarda antialerjik bitkisel ajanların klor kanalları ve immün mikroçevreye etkisini araştırdıkları çalışmalarında birinci aşamada; 100 ml salin, 3 gr alüminyum hidroksit ve 30 mg OVA'dan solüsyon hazırlamışlar, tavşanlara 5'er ml intraperitoneal yolla 0, 2, 4, 6. günlerde vererek tavşanları sensitize etmişler, tavşanların serum spesifik OVA IgE titresinin yükseldiğini saptamışlardır. Sensitizasyonun ikinci aşamasında ise 7 gün boyunca her gün her burun deliğine 10 mikrolitre olacak şekilde OVA solüsyonu damlatmışlardır.

Wen ve arkadaşlarının (7) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada immünizasyon için OVA önce intraperitoneal 0.3 mg dozda 30 mg alüminyum hidroksit ve 1 ml %0.9 serum fizyolojik ile birlikte 2 günde bir defa 14 gün boyunca verilmiş; daha sonra alerjik rinit modeli oluşması için yedi gün boyunca 10µl %10 OVA intranazal olarak uygulanmıştır. Uygulamalar ile ratlarda hapşıma, burun akıntısı ve burun kaşınması gibi semptomlar ortaya çıkmıştır.

Avinçsal ve ark. (115) dişi Wistar ratlarda intraperitoneal OVA enjeksiyonunu takiben tekrarlayan intranazal OVA uygulamaları ile hapşıma, burun kaşınması ve burun akıntısı gibi semptomları skorlayarak deneysel bir alerjik rinit modeli oluşturmuşlardır.

Nazal ve paranazal sinüs hastalıklarının araştırılmasında insanlar üzerinde deneysel çalışma yapılması etik nedenlerden ötürü güçtür. Bu çalışmada burun anatomisi infiltrasyonla ilaç uygulamaya elverişli olan tavşan tercih edilmiştir. Japon sedir ağacı poleni ile alerjik rinit modeli oluşturmak özel aparat gerektirdiğinden pratik değildir. TDI yüksek oranda toksik ve muhtemel kanserojen bir ajan olduğundan ve SEA ise olası enfeksiyon ve lokal granümatöz yanıt riski nedeni ile tercih edilmemiştir. Mevcut çalışmada literatürde daha sık tercih edilen OVA, alüminyum hidroksit ve serum fizyolojiktan oluşturulan solüsyon kullanılmıştır (116,117). Solüsyon ilk 14 gün

iki günde bir intraperitoneal olarak enjekte edildi. Sonraki 7 gün boyunca %10'luk OVA solüsyonu her gün her burun pasajına 0.1'er ml olacak şekilde damlatıldı. Deneyin 21. gününde serum spesifik OVA IgE ölçümü yapıldı. Uygulamalar sonrasında tavşanlarda seröz burun akıntısı gibi alerjik rinit semptomu gözlemlendi ve serum spesifik OVA IgE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p<0.05$) (Tablo 4).

Alerjik rinit neticesinde oluşan değişiklikleri incelemeye yönelik yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, lamina propria ve epitel içinde yoğun eozinofil, bazofil ve mast hücresi biriktiğini göstermiştir. Ayrıca histopatolojik çalışmalarda bazal membran kalınlaşması, epitel hücresi kaybı, epitelyal metaplazi, müköz gland hipertrofisi, goblet hücre hiperplazisi, vasküler proliferasyon ve kondrositlerde hipertrofi gibi yapısal değişiklikler olduğu da bildirilmiştir (118). Wen ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada OVA ile alerjik rinit modeli oluşturulan ratlarda nazal mukozada eozinofil artışı, vasküler dilatasyon, konjesyon, ödem ve seröz glandlarda hiperplazi saptanmıştır. Avinçsal ve ark.'ları (115) da alerjik rinit modeli oluşturdukları ratlarda benzer bulgulara rastlamışlardır.

Mevcut çalışmada da OVA ile alerjik rinit modeli oluşturulan tavşanların nazal mukozalarının histopatolojik incelenmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yassı hücreli metaplazi, goblet hücre, eozinofil ve iltihabi hücre artışı gibi alerjik rinit bulguları izlendi ($p>0.05$) (Tablo 6,7,10). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı ölçüde bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon ve proliferasyonda artış, kondrositlerde hipertrofi artışı gibi alerjik rinit bulguları saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8,9,11).

Günümüzde atopi genleri taşıyan bireylerde beslenme ya da alerjenlerden korunmayla duyarlılık gelişiminin önlenmesi (primer korunma) mümkün değildir. Duyarlı hale gelmiş bir bireyde alerjik rinit gibi bir hastalığın korunma yöntemleriyle ortaya çıkmasının engellenmesi (sekonder korunma) çok zordur (1). Alerjik riniti klinik olarak başlanmış bir hastada korunma yöntemleriyle rinit bulgularının ortaya çıkmasının (tetiklenmesinin) engellenmesi de (tersiyer koruma) çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. ARIA kılavuzunda alerjik rinit farmakoterapisinde; ilaç etkinliği, güvenilirliği, maliyet-yarar oranı, hasta tercihi, tedavinin hedefi, hastalığın şiddeti ve kontrol edilebilirliği, önerilere uyumluluk ve eşlik eden hastalıkların varlığının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (119). Alerjik rinitli hastanın farmakolojik tedavisini seçerken tüm bu

parametreler göz önünde bulundurulmalı ve hasta için en uygun tedaviye yönlendirilmelidir. Çeşitli nedenlerle ilaç kullanılmadığı, ilacın etkin olmadığı, yan etkiye yol açtığı ya da tercih edilmediği durumlarda yardımcı pek çok tedavi seçeneği devreye girmektedir. Bu tedavilerden birisi başarılı olduğunda kür sağlayabilen immünoterapi yöntemidir. Tekli polen alerjilerinde tedaviye yanıt iyi iken çoklu polen alerjilerinde immünoterapi tedavisinden yanıt alınması zorlaşır (120-122). Subkutan immünoterapi uygulaması, güç ve riskli bir yöntemdir. Çok uzun sürmesi ve uygulamalar sırasındaki anafilaksi riski uygulama alanını kısıtlamaktadır (4). Bu kısıtlama sonucu immünoterapide farklı uygulama yolları aranmıştır. Sublingual immünoterapi bu araştırmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Ancak bu uygulamanın da farklı yayınlarda başarısız olduğu durumlar bildirilmektedir (4,123). Ayrıca üç yıl boyunca gūnaşırı aşı kullanmanın yaşam kalitesine getireceği olumsuz etki kuşkusuzdur. İntranasal fototerapi, akupunktur, bitkisel ilaçlar ve homeopati gibi tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri alerjik rinitte sıklıkla kullanılmasına rağmen hastalara yapılan uygulamalar kanıta dayalı değildir, etkinlikleri son mevcut kanıtlarla desteklenmemiştir (124). ARIA kılavuzu 2010 revizyonunda; alerjik rinit tedavisinde akupunktur, homeopati, bitkisel tedaviler, intranasal fototerapi gibi diğer fiziksel tedavi yöntemlerinin klinik kullanımı rutin uygulamalar arasında gösterilmemiştir (119). Alerjik rinitte geleneksel tedavilerin yerini alacak alternatif tedavi arayışları devam etmektedir.

Botulinum toksini insanlara tedavi amaçlı uygulanan ilk mikrobiyal proteindir ve çok az farmasötik ürün onun kadar evrimsel gelişim göstererek klinikte farklı alanlarda kullanıma girmiştir ve halen de toksinin kullanılabileceği potansiyel patolojik durumlarla ilgili yeni araştırmalar sürmektedir. (125). Toksin esas olarak nöromüsküler bileşkede; kolinerjik, sempatik ve parasempatik nöronların presinaptik uçlarında asetilkolin salınımını engelleyerek etki gösterir (126,127). Bu etkisiyle klinikte şaşılık, hemifasial spazm, spazmodik disfoni, spastisite, nöromüsküler bozukluklar, cilt kıvrıklıklarının giderilmesi, oromandibuler ve ekstremit distonileri, tükürük fistülleri ve Frey sendromu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (127-129). Toksinin sadece kas sinir uçlarında değil aynı zamanda kolinerjik otonom sinir terminallerine de etki ediyor olması, toksinin rinore ve siyalore gibi glandular sekresyon artışı durumlarında etkili olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (130).

Btx-A'nın alerjik rinitin semptomatik tedavisinde etkisi araştırma konusudur (5,7,131-133). Alerjik rinitte inflamasyonda rol oynayan hücreler, mediatörler, sitokinler, kemokinler, nöropeptidler ve çeşitli adezyon molekülleri karmaşık bir yapıda birbirleriyle etkileşime girerek spesifik semptomların ve nonspesifik nazal hiperreaktivitenin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Nazal sekresyon ve nazal pasaj açıklığı esas olarak otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir ve bu sistemin innervasyonunda vazoaktif intestinal peptid (VIP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), substans P maddesi, nitrik oksit, asetilkolin gibi farklı peptidler rol alır (134-138). Btx-A'nın nazal kavitedeki etkilerini; nazal mukozadaki kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibisyonu, sfenopalatin gangliondaki preganglionik kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınımının inhibisyonu, nazal bezlerde apoptozun indüksiyonu ve mediatör salınımındaki karmaşık nöral mekanizmaların inhibisyonu yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (5,7).

Btx-A nazal kavitede topikal veya infiltrasyon yöntemleriyle uygulanmaktadır. Topikal uygulama Btx-A emdirilmiş merosel veya pamuk tamponun bir süre nazal kavitede tutulması veya Btx-A'nın jel formunun direk uygulanması şeklindedir. Bu uygulamalar sonrası toksinin nazal mukozadan emilerek etki ettiği belirtilmektedir. İnfiltrasyon yönteminde ise alt konka, orta konka veya septuma enjekte edilmektedir. Btx-A'yı topikal uygulayan çalışmacılar herhangi bir yan etki izlemezken, enjeksiyon tekniğini kullananlar burun kuruluğu veya epistaksis gibi yan etkiler görülebileceğini belirtmişlerdir (6-8,131). Toksin enjeksiyondan sonra difüzyon ile 2.5-3 cm'lik bir alana dağılmaktadır (139). Klinik olarak Btx-A uygulanmasıyla etkinin başlaması arasında genellikle 2-3 gün süren bir zaman aralığı mevcuttur. Bu süre toksinin uygulandığı bölgeden yavaş difüzyonunu ya da enjeksiyondan sonra toksinin presinaptik terminale ulaşması için gereken zamanı yansıtmaktadır. Btx-A'nın etkisinin maksimuma ulaşması 2 hafta sürer. Etkinin yok olması ise sürekli olan rejenerasyon sonucu asetilkolin veziküllerinin bir süre sonra nöromüsküler kavşakta ve kolinerjik sinir uçlarında tekrar artması sonucu olur. Bu süre de yaklaşık 3 ay sonra başlar ve 6. aya kadar devam eder (140). Btx-A'nın toksik dozunun 2500-3000 ünite olduğu bilinmektedir ancak nazal kavitede terapötik dozu hakkında fikir birliği yoktur (141). Çalışmacılar 4 ünite ile 100 ünite arasında değişen dozlarda kullanmışlardır (5,8,81).

Btx-A'nın rinore üzerine etkisini araştıran ilk çalışmada Shaari ve ark. (80) 1995 yılında 4 köpeğin nazal kavitesine 50 ünite Btx-A'yı gazlı beze emdirilmiş şekilde uygulamış ve rinorenin azaldığı saptamıştır. Daha sonra Kim ve ark. (81), intrinsik rinitli 43 hastayı içeren çift-kör placebo kontrollü bir çalışmada Btx-A'yı 20 U/ml (0.1ml'de 2 ünite) olacak şekilde sulandırarak yarısı alt konkanın orta kısmına, diğer yarısı orta konkanın ön kısmına olacak şekilde 0° endoskop altında tek doz enjekte etmişlerdir. Bir gruba her bir nazal kaviteye 4 toplamda 8 ünite, diğer gruba her bir nazal kaviteye 6 toplamda 12 ünite Btx-A uygulanmıştır. Btx-A'nın rinoreyi efektif olarak azalttığını, nazal obstrüksiyon ve hapsirik üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır. Ayrıca iki doz arasında etki bakımından anlamlı fark olmadığını, lokal veya sistemik yan etki görmediklerini belirtmişlerdir. Rohrbach ve Laskawi (82) tek vakalık sunumlarında hastalarına her bir nazal kaviteye 20 ünite olacak şekilde Btx-A emdirilmiş gazlı bez uygulamışlar; hem rinore, hem de nazal obstrüksiyon ve hapsirik üzerine etkili bulmuşlardır. Hastada yan etki olarak nazal kuruluk şikayeti olduğunu belirtmişlerdir. Yine Rohrbach ve ark. (142), 10 adet kobay üzerinde yaptıkları ve Btx-A'yı tampon ile uyguladıkları kontrollü çalışmalarında, Btx-A'nın kobaylardaki nazal salgı bezlerinin apopitozisini indüklediğini tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, takiben yaptıkları başka bir çalışmalarında idiyopatik rinit tanısı alan hastalarda Btx-A'yı merosel içine emdirerek 30 dakika uygulamışlar ve bu yöntemin nazal sekresyona etkili, daha fazla yüzey alanı sağlayan, ağrısız, minimal invaziv bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Hastalarında burun kuruluğu, koku bozukluğu veya epistaksis gibi bir yan etki saptamamışlardır (143). Özcan ve ark.(141) vazomotor rinit tanılı 30 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada Btx-A'yı alt ve orta konkaya enjekte ederek uygulamışlar ve rinore üzerinde etkili bulmuşlar, herhangi bir yan etki izlememişlerdir. Şapçı ve ark.(6) non-alerjik nonenfeksiyöz rinit tanısı alan 40 hasta üzerinde yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada Btx-A'yı yine alt ve orta konkaya toplamda 10'ar ünite enjekte ederek uygulamışlar ve Btx-A'nın nazal hipersekresyon üzerine topikal antikolinergik olan ipratropium bromid nazal sprey kadar etkili olduğunu bulmuşlar, bir hastada burunda yanma hissi olduğunu bunun 2 hafta sürdüğünü, bunun dışında sistemik veya lokal bir yan etki görmediklerini belirtmişlerdir. Braun ve ark. (144) idiyopatik rinitli hastalarda Btx-A'yı septumun her iki yanına 40'ar ünite enjekte ederek uygulamışlar; Btx-A'nın rinoreye etkili olduğunu, herhangi bir yan etki

gözlemediklerini ve septuma enjeksiyon tekniğinin konka içine enjeksiyonu kadar güvenli bir teknik olduğunu belirtmişlerdir.

Ünal ve ark.(5) alerjik rinitli 34 hasta üzerinde yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında Btx-A'yı bir grup hastalarına her bir nazal kavitesine 20 ünite olacak şekilde toplam 40 ünite, diğer bir grup hastalarına ise her bir nazal kaviteye 30 ünite olacak şekilde toplam 60 ünite enjekte etmişlerdir. Enjeksiyon bölgesi olarak alt ve orta konkaları tercih etmişlerdir. İki grup arasında semptomların düzelmesi bakımından anlamlı fark olmamakla birlikte Btx-A'yı rinore, nazal obstrüksiyon, hapşırık ve kaşıntı üzerine etkili bulmuşlar, hastalarında lokal veya sistemik herhangi bir yan etki saptamamışlardır. Hashemi ve ark. (132) alerjik rinitli hastalarda Btx-A'yı her alt konkaya 75'er ünite enjekte ederek ikinci kuşak antihistaminik olan setrizinin ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; Btx-A'nın setrizinle benzer terapötik etkiye sahip olduğunu, nazal steroid ve antihistaminiklere dirençli vakalarda uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca Btx-A uygulanan hastalarında %4 oranında epistaksis ve burun kuruluğu saptamışlardır. Shemshadi ve ark. (133) kronik alerjik rinit tanılı 44 hastada yaptıkları tek-kör plasebo kontrollü çalışmalarında Btx-A' yı her pasaja 100'er ünite intranazal tampon şeklinde uygulamışlar, tamponları burun içinde 30 dakika tutmuşlardır. Btx-A ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre alerjik rinit semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptamışlardır. Hastalarında yan etki görmediklerini belirtmişlerdir. Abtahi ve ark. (131) alerjik rinit tanısı alan 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Btx-A'yı bir grup hastada alt konkaya, diğer grup hastada ise septuma 40'ar ünite olacak şekilde enjekte etmişlerdir. İki teknikte de alerjik rinit semptomlarında birbirine yakın azalma bulmuşlardır. Yan etki olarak alt konkaya enjekte edilen grupta 3 hastada epistaksis ve 1 hastada burun kuruluğu izlenirken septuma enjeksiyon grubunda 1 hastada epistaksis görülmüştür.

Zhu ve ark. (8) alerjik rinit modeli oluşturulan ratlarda tedavide Btx-A'nın 100 üniteye eşdeğer jel formunu kullanmışlardır ve alerjik rinit semptomlarını azalttığını saptamışlardır. Ayrıca Btx-A'nın jel formu uygulamasının etkili ve güvenli bir teknik olduğunu belirtmişlerdir. Wen ve ark. (7) alerjik rinit modeli oluşturdukları ratlarda tedavi grubuna alerjik semptomları önlemeye yönelik olarak 10 ünite Btx-A'yı tampon ile uygulamışlardır. Tamponu 1 saat nazal kavitede tutmuşlardır. Alerjik rinit grubunda hapşırma, burun kaşıma, burun akıntısı gibi tipik alerjik semptomları görülürken tedavi

grubunda bu semptomlarda belirgin azalma olduğunu saptamışlardır. Btx-A uygulamasının alerji grubunda izlenen nazal mukozada eozinofil artışı, vasküler dilatasyon, konjesyon, ödem ve seröz glandlarda hiperplazi gibi değişiklikleri önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

Alerjik rinitte çeşitli endojen ve eksojen nedenlere bağlı olarak, otonomik dengede parasempatik yönde hiperaktivite ve bunun sonucunda konka hipertrofisi oluşur. Bu olay tüm mukozaları etkilemekle birlikte en çok alt konka etkilenmektedir (52-54). Mevcut çalışmada hem infiltrasyonun kolay olması hem de alerjik rinitte en fazla etkilenen bölge olması nedeniyle uygulama bölgesi olarak tavşanda ventral (alt) konka tercih edilmiş ve her pasaja 10'ar ünite Btx-A uygulanmıştır. Tek doz uygulamayla daha etkili olacağı düşünülen infiltrasyon yöntemi seçilmiştir. İnfiltrasyon yöntemi poliklinik şartlarında, hastayı uzun süre bekletmeden yapılabilecek pratik bir işlemdir. Bu yöntemle uygulanan ilaç daha uzun süre dokuda kalır; ayrıca istenen etki topikal uygulamalara göre daha düşük dozlarda meydana gelebilir, bu da maliyeti azaltır. Topikal uygulamaların istenen etkiyi verebilmesi için sık sık tekrarlanması gerekir ki bu da hem maliyeti hem iş gücü kaybını artırır. Deneysel alerjik rinit çalışmalarında topikal Btx-A uygulamasının histopatolojik bulgulara etkisi gösterilmiştir; ancak infiltrasyon yönteminin etkisi de daha önce araştırılmamıştır ve mevcut çalışma Btx-A'nın konkaya infiltre edilmesinin histopatolojik etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Bu çalışmada Btx-A uygulanan tavşanlarda tedavinin 3. gününden itibaren alerjik rinit oluşturulup tedavi edilmeyen gruba göre rinorede azalma izlendi. Ayrıca devam eden intranazal OVA uygulamalarının alerjik rinit grubunda rinoreyi artırdığı gözlenirken tedavi grubu tavşanlarında rinorenin artmadığı görüldü. Histopatolojik incelemede Btx-A ile tedavi grubu bulguları alerjik rinit grubuyla karşılaştırıldığında, alerjik rinit grubunda görülen bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon ve proliferasyonda artış, kondrositlerde hipertrofi, yassı hücreli metaplazi artışı, eozinofil ve iltihabi hücre artışı gibi bulguların Btx-A ile tedavi edilen grupta düzeldiği ve alerjik rinit oluşturulmayan kontrol grubuyla benzer olduğu saptandı (Tablo 6-11) (Şekil 21-24). Bu bulgulardan, Btx-A uygulamasının rinoreye etkili olduğu, alerjik rinitte gözlenen histopatolojik değişiklikleri geri çevirdiği ayrıca koruyucu etki gösterdiği sonucu çıkarılabilir.

Btx-A uygulaması sonrası müdahale gerektirmeden sonlanan burun kanaması haricinde yan etki veya komplikasyon izlenmedi. Mevcut çalışma deneysel hayvan çalışması olduğu için insanlarda görülen burunda yanma veya burunda kuruluk hissi gibi subjektif yan etkiler değerlendirilemedi.

Medikal tedaviye yeterli cevap alınamayan ya da uzun süre ilaç kullanmak istemeyen alerjik rinitli hastalarda Btx-A'yı, özellikle semptomların en yoğun yaşandığı aylarda alt konkaya infiltre etmenin yararlı olacağını, hastaların semptomlarının azalacağını hatta uzun süre asemptomatik kalırlarsa tamamen kür sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada deneysel alerjik rinit modeli oluşturulmuş tavşanlarda intranazal Btx-A infiltrasyonu klinik ve histopatolojik olarak etkili bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada OVA intraperitoneal ve intranazal yollarla uygulanarak tavşanlarda başarılı bir alerjik rinit modeli oluşturulmuştur.
- Alerjik rinit modeli oluşturulup Btx-A uygulanan grupta Btx-A'nın ventral (alt) konkaya infiltrasyonu sonrasında rinorede azalma gözlenmiş ve histopatolojik olarak da OVA uygulaması sonrasında oluşan alerjik rinit bulgularının normal histolojik bulgulara döndüğü ortaya konulmuştur. Bu bulgulara bakılarak Btx-A'nın alerjik rinitte tedavi edici ve koruyucu etkisi olduğu söylenebilir.
- Btx-A infiltrasyonu; tek doz uygulamayla uzun süre etki etmesi, poliklinik şartlarında uygulanabilir olması, etkisinin reversibl olması ve burun fizyolojisini bozmaması gibi avantajlarından dolayı tedaviye dirençli, uzun süre ilaç kullanmak istemeyen veya yan etki nedeniyle kullanamayan alerjik rinit hastalarında alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Bunun için Btx-A'yı alerjik rinitli hastalar üzerinde objektif semptomlar üzerinden araştıran kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008*. *Allergy* 2008;63:8-160.
2. Peters-Golden M, Gleason M, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2006;36:689-703.
3. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2011;8:121-31.
4. Cingi C, Cakli H, Us T, et al. The prevalence of allergic rhinitis in urban and rural areas of Eskişehir-Turkey. *Allergologia et Immunopathologia* 2005;33:151-6.
5. Unal M, Sevim S, Doğu O, Vayisoğlu Y, Kanik A. Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Otolaryngologica* 2003;123:1060-3.
6. Sapci T, Yazici S, Evcimik MF, et al. Investigation of the effects of intranasal botulinum toxin type A and ipratropium bromide nasal spray on nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophilia. *Rhinology* 2008;46:45.
7. Wen W-D, Yuan F, Wang J-L, Hou Y-P. Botulinum toxin therapy in the ovalbumin-sensitized rat. *Neuroimmunomodulation* 2006;14:78-83.
8. Zhu Z, Stone HF, Thach TQ, Garcia L, Ruegg CL. A novel botulinum neurotoxin topical gel: Treatment of allergic rhinitis in rats and comparative safety profile. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2012;26:450-4.
9. Lee KJ, Chan Y, Das S. *Essential otolaryngology: Head & Neck Surgery* ed). Appleton & Lange, 1999.
10. Ünal ÖF. Burun Yapısı ve Fizyolojisi. In: Şekerel BE (eds), *Allerjik Rinit* (ed) Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2010, pp. 13-8.
11. Önerci M, ÖF Ü. *Konka Hastalıkları Ve Cerrahisi*. Ankara: Matsa 2001;
12. Nash DB, Sullivan SD, Mackowiak J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *The American Journal Of Managed Care* 2000;6:S3-15; quiz S9-20.

13. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2006;117:158-62.
14. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement* on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
15. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Journal Of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:S147-S334.
16. Zhang L, Han D, Huang D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china. *International Archives of Allergy And Immunology* 2008;149:47-57.
17. Ng T, Tan W. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *International Journal of Epidemiology* 1994;23:553-8.
18. Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K, et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Preventive Medicine* 1998;27:617-22.
19. Kim T-B, Kim Y-K, Chang Y-S, et al. Association between sensitization to outdoor spider mites and clinical manifestations of asthma and rhinitis in the general population of adults. *Journal of Korean Medical Science* 2006;21:247-52.
20. Dotterud L, Odland J, Falk E. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000;14:107-11.
21. Bauchau V, Durham S. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal* 2004;24:758-64.
22. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP* 2003;10:310-7.

23. Sakar A, Yorgancioglu A, Dinc G, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey (A western city from a country bridging Asia and Europe). *Asian Pacific Journal of Allergy And Immunology/Launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand* 2006;24:17-25.
24. Kalyoncu A, Karakoca Y, Demir AU, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergologia et Immunopathologia* 1995;24:152-7.
25. Özdemir N, Uçgun I, Metintas S, Kolsuz M, Metintas M. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respiratory Medicine* 2000;94:536-41.
26. Başak O, Başak S, Gültekin B, Tekin N, Söylemez A. The prevalence of allergic rhinitis in adults in Aydin, Turkey. *Rhinology* 2006;44:283-7.
27. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. The score for allergic rhinitis study in Turkey. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2011;25:333-7.
28. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1998;81:478-518.
29. Uzun H. Rinit. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2002;1:377-410.
30. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of Asthma and Hay Fever in Australian Twins1-3. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.
31. Haagerup A, Bjerke T, Schøitz PO, et al. Allergic rhinitis--a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. *European Journal of Human Genetics: EJHG* 2001;9:945-52.
32. Bu L, Bradley M, Söderhäll C, et al. Genome-wide linkage analysis of allergic rhinoconjunctivitis in a Swedish population. *Clinical & Experimental Allergy* 2006;36:204-10.

33. Kruse LV, Nyegaard M, Christensen U, et al. A genome-wide search for linkage to allergic rhinitis in Danish sib-pair families. *European Journal of Human Genetics* 2012;20:965-72.
34. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *Journal of Allergy And Clinical Immunology* 2011;128:996-1005.
35. Gulen F, Tanac R, Altinoz S, et al. The FcγRIIa polymorphism in Turkish children with asthma bronchial and allergic rhinitis. *Clinical Biochemistry* 2007;40:392-6.
36. Zeyrek D, Tanac R, Altinoz S, et al. FcγRIIIa-V/F 158 polymorphism in Turkish children with asthma bronchiale and allergic rhinitis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008;19:20-4.
37. Eskandari HG, Ünal M, Öztürk ÖG, Vayisoğlu Y, Muşlu N. Leukotriene C4 synthase A-444C gene polymorphism in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2006;134:997-1000.
38. Demirel Y. Rinit ve Astım İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Allergy & Asthma* 2002;4:65-8.
39. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Current Opinion in Immunology* 1998;10:634-9.
40. Braback L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clinical and Experimental Allergy* 1998;28:936-42.
41. Önk G, 2007. Çocukluk Çağı Alerjik Rinit Tedavisinde Budesonid, Levosetrazin ve Montelukastın Nazal Hava Akımı ve Semptom Skorlarına Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Zonguldak*, s.
42. Yüksel H. Çocukluk Çağında Alerjik Rinit. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences* 2005;1:16-26.
43. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pederson K. Allergens: Characteristics and determination. *Essential Allergy*. 2nd eds Blackwell Science 1996;82-99.

44. Coca AF, Walzer M, Thommen AA. Asthma and hay fever in theory and practice. 1931;
45. Carrer P, Maroni M, Alcini D, Cavallo D. Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects. *Science of the total environment* 2001;270:33-42.
46. Lund V. International Consensus Report On The Diagnosis and Management of Rhinitis-Preface. *Rev Fr Allergol* 1995;35:198-8.
47. Ryan D, Van Weel C, Bousquet J, et al. Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy* 2008;63:981-9.
48. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2000;105:399-408.
49. Ophir D, Shapira A, Marshak G. Total inferior turbinectomy for nasal airway obstruction. *Archives of Otolaryngology* 1985;111:93-5.
50. Gluckman JL, Stegmayer R. Nonallergic rhinitis. *The Sinuses*. New York, NY: Raven Press Ltd 1995;151-3:
51. Nalebuff DJ. Allergic rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1993;1:2.
52. Meyerhoff WL, Schaefer S. Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngology* 1991;1:315-32.
53. Ogura JH. Fundamental understanding of nasal obstruction. *The Laryngoscope* 1977;87:1225-32.
54. Robbins SL, Cotran RS. *Pathologic basis of disease* ed). Saunders, 1979.
55. Yasui K, Asanuma F, Arimura A. Inhibitory effect of a TP-receptor antagonist, S-1452, on antigen-induced nasal plasma exudation in guinea pig model for allergic rhinitis. *Pharmacology* 2000;63:65-70.
56. Gelardi M, Maselli DGA, Candreva T, et al. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *International archives of allergy and immunology* 2005;141:384-9.
57. Demirel S. Alerjik Rinitte Klinik ve Tanı Yöntemleri. Kalyoncu AF, editörler. *Bronş Astması ve Alerji Hastalıkları. Modern Tıp Seminerleri: 4*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti 1999;166-74.

58. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. *Clinical Therapeutics* 2004;26:1876-89.
59. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 1999;103:1-10.
60. Rinosinüzitler OMA. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. Çanakçıoğlu S (Konuk Ed.), Ankara 2005;1:
61. Önerci M. Rinitlerin tanımı ve sınıflaması. Alerjik rinosinüzitler. Rekmay ltd. Ankara 2002;13-8.
62. Topuz B. İn Vitro Testler. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2006;2:29-30.
63. Demoly P, Michel F-B, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. *Allergy, Principles and Practice, Fifth Edition*. St Louis (Mo): Mosby Co 1998;530-9.
64. Topuz B. CK. Alerjik rinitte tedavi. In: H. Doğru BT (eds), *Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar* (ed) 2001, pp. 155-82.
65. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2008;122:S1-S84.
66. Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *South African Family Practice* 2010;52:398-403.
67. Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2006;118:985-96.
68. Tarkan Ö, Sürmelioglu Ö, Tuncer Ü. Alerjik Rinitte Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2009;18:156-170.
69. Stern MA, Wade AG, Ridout SM, Cambell LM, Lanner E. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1998;81:354-8.

70. Yaşar M, 2008. Allerjik Rinitli Çocuklarda Topikal İlaç Tedavilerinin Etkinliğinin Akustik Rinometri ile Değerlendirilmesi. Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı, Sivas, s.
71. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine 1994;149:953-9.
72. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal Interleukin-5, Immunoglobulin E, Eosinophilic Cationic Protein, and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Chronic Sinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Polyposis. The Laryngoscope 2000;110:1056-62.
73. Hamels K, Clement P. Decongestant capacity of two frequently used topical nasal decongestants in healthy persons. Acta Otorhinolaryngologica Belgica 1994;48:265-269.
74. Bende M, Löth S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. The Journal of Laryngology & Otology 1986;100:285-8.
75. Bruijnzeel P, Warringa R, Kok P, Kreukniet J. Inhibition of neutrophil and eosinophil induced chemotaxis by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. British Journal of Pharmacology 1990;99:798-802.
76. Grossman J, Banov C, Boggs P, et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications. Journal of Allergy And Clinical Immunology 1995;95:1123-7.
77. Moore P, Naumann M. Handbook of botulinum toxin treatment ed). Wiley-Blackwell, 2003.
78. Gartlan MG, Hoffman HT. Crystalline preparation of botulinum toxin type A (Botox): degradation in potency with storage. Otolaryngology--Head and Neck Surgery 1993;108:135-40.
79. Kizilay A, Aladağ I, Ozturan O. [Successful use of botulinum toxin injection in the treatment of salivary fistula following parotidectomy]. Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi: KBB= Journal of Ear, Nose, And Throat 2003;10:78-81.

80. Shaari CM, Sanders I, Wu B-L, Biller HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1995;112:566-71.
81. Kim K-S, Kim S-S, Yoon J-H, Han JW. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *The Journal of Laryngology & Otology* 1998;112:248-51.
82. Rohrbach S, Laskawi R. Minimally invasive application of botulinum toxin type A in nasal hypersecretion. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology And its Related Specialties* 2000;63:382-4.
83. Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle & Nerve* 1993;16:964-9.
84. Sloop RR, Cole D, Patel MC. Muscle paralysis produced by botulinum toxin type A injection in treated torticollis patients compared with toxin naive individuals. *Movement Disorders* 2001;16:100-5.
85. Van Laborde S, Dover JS, Moore M, et al. Reduction in injection pain with botulinum toxin type B further diluted using saline with preservative: a double-blind, randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;48:875-7.
86. McLaughlin CA, Chiasson RB. *Laboratory anatomy of the rabbit* ed). 1990.
87. Craigie EH. *Bensley's practical anatomy of the rabbit*. Universty of Toronto press, Toronto 1969;
88. Melgarejo MP, Palomar GV. [The maxillary sinus of the rabbit: an experimental model]. *Acta Otorrinolaringologica Espanola* 1993;45:411-4.
89. Szelenyi I, Marx D, Jahn W. Animal models of allergic rhinitis. *Arzneimittel-forschung* 2000;50:1037-42.
90. Wang L-f, Xu L-j, Guo F-H, Wang L-N, Shen X-h. Effect of antiallergic herbal agents on chloride channel-3 and immune microenvironment in nasal mucosal epithelia of allergic rhinitis rabbits. *Chinese Medical Journal* 2010;123:1034-8.

91. Ercan I, Cakir BÖ, Başak T, et al. Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: A preclinical assessment study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006;134:751-5.
92. Öztürk Ö, Tokmak A, Güçlü E, Yıldızbaş Ş, Gültekin E. Düzce’de allerjik rinitli hastalarda prick testi sonuçları. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;1:11-4.
93. Kayasuga R, Iba Y, Hossen MA, Watanabe T, Kamei C. The role of chemical mediators in eosinophil infiltration in allergic rhinitis in mice. *International Immunopharmacology* 2003;3:469-73.
94. Nabe T, Shimizu K, Mizutani N, et al. A new model of experimental allergic rhinitis using Japanese cedar pollen in guinea pigs. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1997;75:243-51.
95. Johnson VJ, Yucesoy B, Reynolds JS, et al. Inhalation of toluene diisocyanate vapor induces allergic rhinitis in mice. *The Journal of Immunology* 2007;179:1864-71.
96. Okano M, Harn Jr D, Abe M, et al. Strain-dependent induction of allergic rhinitis without adjuvant in mice. *Allergy* 1999;54:593-601.
97. Terada T, Nabe T, Mizutani N, Takenaka H, Kohno S. Effect of oral antigen administration on nasal blockage in experimental allergic rhinitis in guinea pigs. *Inflammation Research* 2002;51:206-12.
98. Kawase M, He F, Kubota A, et al. Inhibitory effect of *Lactobacillus gasseri* TMC0356 and *Lactobacillus GG* on enhanced vascular permeability of nasal mucosa in experimental allergic rhinitis of rats. *Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry* 2006;70:3025-30.
99. Makino T, Ito Y, Sasaki S-y, Fujimura Y, Kano Y. Preventive and curative effects of Gyokuheifu-san, a formula of traditional Chinese medicine, on allergic rhinitis induced with Japanese cedar pollens in guinea pig. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2004;27:554-8.
100. Mizutani N, Nabe T, Ohtani Y, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons aggravate antigen-induced nasal blockage in experimental allergic rhinitis. *Journal of Pharmacological Sciences* 2007;105:291-7.

101. Nabe T, Kubota K, Terada T, Takenaka H, Kohno S. Effect of oral immunotherapy on nasal blockage in experimental allergic rhinitis. *Journal of Pharmacological Sciences* 2005;98:380-7.
102. Ogita-Nakanishi H, Nabe T, Mizutani N, Fujii M, Kohno S. Absence of nasal blockage in a Japanese cedar pollen-induced allergic rhinitis model mouse. *Allergology International* 2009;58:171-8.
103. Yang C, Rupa P, Kanatani H, et al. Therapeutic effects of β 1, 4 mannobiose in a Balb/c mouse model of intranasally-induced pollen allergy. *Allergology International* 2013;62:65-76.
104. Kuroda W, Kitamura Y, Mizuguchi H, et al. Combination of Leukotoriene Receptor Antagonist With Antihistamine Has an Additive Suppressive Effect on the Up-regulation of H 1-Receptor mRNA in the Nasal Mucosa of Toluene 2, 4-Diisocyanate-Sensitized Rat. *Journal of Pharmacological Sciences* 2013;122:55-8.
105. Mizuguchi H, Hatano M, Matsushita C, et al. Repeated Pre-treatment With Antihistamines Causes Transcriptional Up-regulations of Histamine H1 Receptor and Interleukin-4 Genes in Toluene-2, 4-diisocyanate-Sensitized Rats. *Journal of Pharmacological Sciences* 2008;108:480-6.
106. Zhang H-Q, Sun Y, Xu F. Therapeutic effects of interleukin-1 receptor antagonist on allergic rhinitis of guinea pig. *Acta Pharmacologica Sinica* 2003;24:251-5.
107. Okano M, Azuma M, Yoshino T, et al. Differential role of CD80 and CD86 molecules in the induction and the effector phases of allergic rhinitis in mice. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine* 2001;164:1501-7.
108. Yamatomo T, Okano M, Ono T, et al. Sex-related differences in the initiation of allergic rhinitis in mice. *Allergy* 2001;56:525-31.
109. Sugimoto Y, Kawamoto E, Chen Z, Kamei C. A new model of allergic rhinitis in rats by topical sensitization and evaluation of H 1-receptor antagonists. *Immunopharmacology* 2000;48:1-7.
110. Assanasen P, Baroody FM, Rouadi P, et al. Ipratropium bromide increases the ability of the nose to warm and humidify air. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine* 2000;162:1031-7.

111. Saito H, Matsumoto K, Denburg AE, et al. Pathogenesis of murine experimental allergic rhinitis: a study of local and systemic consequences of IL-5 deficiency. *The Journal of Immunology* 2002;168:3017-23.
112. Korsgren M, Erjefalt JS, Hinterholz J, et al. Neural expression and increased lavage fluid levels of secretoneurin in seasonal allergic rhinitis. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine* 2003;167:1504-8.
113. Melgert B, Postma D, Kuipers I, et al. Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice. *Clinical & Experimental Allergy* 2005;35:1496-503.
114. Brozmanova M, Calkovsky V, Plevkova J, et al. Early and late allergic phase related cough response in sensitized guinea pigs with experimental allergic rhinitis. *Physiological Research* 2006;55:577.
115. Avincsal MO, Ozbal S, Ikiz AO, Pekcetin C, Güneri EA. Effects of Topical Intranasal Doxycycline Treatment in the Rat Allergic Rhinitis Model. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2014;7:106-11.
116. Lukacs NW, Boros D. Splenic and granuloma T-lymphocyte responses to fractionated soluble egg antigens of *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Infection and Immunity* 1991;59:941-8.
117. Boros DL, Warren KS. Delayed hypersensitivity-type granuloma formation and dermal reaction induced and elicited by a soluble factor isolated from *Schistosoma mansoni* eggs. *The Journal of Experimental Medicine* 1970;132:488-507.
118. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *Journal of Allergy And Clinical Immunology* 1992;89:877-83.
119. Brozek J, Bousquet J, Baena-Cagnani C, et al. Global allergy and asthma european network; Grading of recommendations assessment, development and evaluation working group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.

120. Sapan N. Alerjik hastalıklarda immünoterapi. Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi 2010;45:
121. Bacharier L, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.
122. Reid MJ, Moss RB, Hsu Y-P, et al. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. Journal of Allergy And Clinical Immunology 1986;78:590-600.
123. Kemény L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 2007;87:58-65.
124. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen K-H, et al. ARIA update: I—Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. Journal of Allergy And Clinical Immunology 2006;117:1054-62.
125. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiological Reviews 1992;56:80-99.
126. Münchau A, Bhatia K. Regular review: Uses of botulinum toxin injection in medicine today. BMJ: British Medical Journal 2000;320:161.
127. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. The Laryngoscope 2001;111:218-26.
128. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2000;122:821-7.
129. Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, et al. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery 1999;125:283-6.
130. Keir J. Botulinum toxin—physiology and applications in head and neck disorders. Head & Neck 2005;27:525-35.

131. Abtahi SM, Hashemi SM, Abtahi SH, Bastani B. Septal injection in comparison with inferior turbinates injection of botulinum toxin A in patients with allergic rhinitis. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2013;18:400.
132. Hashemi SM, Okhovat A, Amini S, Pourghasemian M. Comparing the Effects of Botulinum Toxin-A and Cetirizine on the Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergology International* 2013;62:245-9.
133. Shemshadi H, Azimian M, Akbari-Kamrani AA, Onori M-A. Botulinum Toxin Type A on an Intranasal Sponge for Chronic Allergic Rhinitis: Randomized Clinical Trial. *Iranian Rehabilitation Journal* 2013;11:5-11.
134. Baraniuk JN, Kaliner M. Neuropeptides and nasal secretion. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 1991;261:L223-L35.
135. Jeon SY, Majima Y, Kawaguchi S, et al. Immunohistochemical and electron microscopic studies of substance P in guinea pig nasal glands. *Acta Oto-Laryngologica* 1993;113:41-6.
136. Kondo T, Inokuchi T, Ohta K, Annoh H, Chang J. Distribution, chemical coding and origin of nitric oxide synthase-containing nerve fibres in the guinea pig nasal mucosa. *Journal of the Autonomic Nervous System* 2000;80:71-9.
137. Rohrbach S, Olthoff A, Laskawi R, Götz W. Neuronal nitric oxide synthase-immunoreactivity. A neuromodulating system independent of peripheral nasal gland denervation in guinea pig nasal mucosal tissue after treatment with botulinum toxin type A. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology And its Related Specialties* 2001;64:330-4.
138. Olthoff A, Rohrbach S, Faber M, Götz W, Laskawi R. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in the nasal mucosa of patients with idiopathic and allergic rhinitis. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology And its Related Specialties* 2001;64:180-5.
139. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1179-80.

140. Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Movement Disorders* 1988;3:333-5.
141. Özcan C, Vayisoglu Y, Doğu O, Görür K. The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis. *American Journal of Otolaryngology* 2006;27:314-8.
142. Rohrbach S, Olthoff A, Giefer B, Laskawi R, Götz W. Botulinum toxin type A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 2001;110:1045-50.
143. Rohrbach S, Junghans K, Köhler S, Laskawi R. Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis. *Head & Face Medicine* 2009;5:18.
144. Braun T, Gürkov R, Kramer MF, Krause E. Septal injection of botulinum neurotoxin A for idiopathic rhinitis: a pilot study. *American Journal of Otolaryngology* 2012;33:64-7.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Murat Salih GÜNEŞ'e ait "Deneyisel Alerjik Rinit Modeli Oluşturulan Tavşanlarda İntranazal Botulinum Toksin Tip A İnfiltrasyonunun Etkileri" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

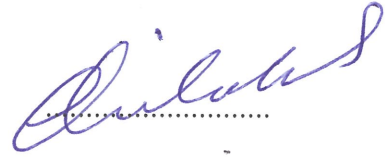
Tarih: 28/05/2015

JÜRİ

İmza

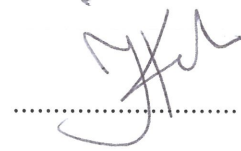
Başkan

Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI
: Dip.No: 7154-KBB Hastalıkları
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi



Üye

: Doç. Dr. İbrahim KETENCI
K.B.B. AD.
Dip. No: 80,AA 047
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri



Üye

: Doç. Dr. Mustafa SAĞIT
K.B.B. Kliniği Başasistanı
Dip. Tes No: 116083
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi

