

ÖZET

Rinit toplumda çok sık görülen bir hastalık grubu olup; alerjik ve nonalerjik rinitleri içermektedir. Alerjik rinit, immünooglobulin E bağımlı, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntısı ile karakterize enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır. Nörotropinler esas olarak sinir büyüme faktörleri olup son zamanlarda alerjik hastalıkların patogenezinde nöronal enflamasyonda rolü olabileceği konusunda yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada alerjik ve vazomotor rinitli hastalardan alınan alt konka ve serum örneklerinde Nörotropin-3 çalışılıp, bu faktörün rinit patogenezinde etkisi olup olmadığının ortaya konması amaçlandı. 20 alerjik rinitli, 20 vazomotor rinitli hastadan ve 13 kontrol grubundan alınan serum ve alt konka mukozal doku örneklerinde sırasıyla ELİSA ve immünohistokimyasal yöntemlerle Nörotropin-3'ün serum düzeylerine ve dokuda boyanma miktarlarına bakıldı. Alerjik rinit grubunda alt konkada immünohistokimyasal yöntemle Nörotropin-3 boyanma düzeyleri, kontrol ve vazomotor grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,000$ ve $p=0,022$). Vazomotor rinit ve kontrol grubu arasında alt konkada Nörotropin-3 boyanma miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,564$). Serumda ELİSA yöntemiyle bakılan Nörotropin-3 miktarlarında alerjik rinit, vazomotor rinit ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,3959$). Çalışmamızın bulguları Nörotropin-3'ün nazal mukozayı lokal düzeyde etkileyerek alerjik rinit patogenezinde katkıda bulunabileceğini, ancak vazomotor rinit patogenezinde etkili olmayabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Alerjik rinit, nörotropin 3, nöronal enflamasyon, rinit, vazomotor rinit.

ABSTRACT

The Role of Neuronal Inflammation (NT-3) In Allergic And Vasomotor Rhinitis

Rhinitis, a very common group of diseases, contain allergic and nonallergic rhinitis. Allergic rhinitis is an inflammatory nasal mucosa disease which is a kind of IgE linked type 1 hypersensitivity reaction and characterized by spells of sneezing, watery and large amount of nasal discharge, nasal obstruction and itching. Neurotrophins are mainly nerve growing factors, and recently there have been issues concerning about their probable role in neurogenic inflammation in pathogenesis of allergic diseases. The aim of this study was finding if neurotrophin-3 has a role in the pathogenesis of rhinitis or not. In this study neurotrophin-3 levels were studied in the inferior turbinate and serum samples of 20 allergic rhinitis, 20 vasomotor rhinitis and 13 control patients. In the inferior turbinate biopsies neurotrophin-3 staining levels were studied by immunohistochemistry and ELISA was used for finding serum neurotrophin-3 levels. Neurotrophin-3 staining levels in the inferior turbinate were statistically greater in the allergic rhinitis group than vasomotor rhinitis and control patients ($p=0,000$ and $p=0,022$). There was not any statistically significant difference between vasomotor and control patients about neurotrophin-3 staining levels in the inferior turbinate biopsies ($p=0,564$). There was not also any statistically significant difference between allergic rhinitis, vasomotor rhinitis and control patients about serum Neurotrophin-3 levels ($p=0,3959$). Our findings suggested that Neurotrophin-3 affected nasal mucosa locally without joining to systemic circulation and contributed to pathogenesis of allergic rhinitis, but it didn't contribute to vazomotor rhinitis pathogenesis.

Key words: Allergic rhinitis, neurotrophin 3, neuronal inflammation, rhinitis, vasomotor rhinitis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik rinit (AR) tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, hapşırık, sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntısı ile karakterize enflamatuvar tipte nazal mukoza hastalığıdır¹. AR patogenezinde alternatif yolların birisi de histaminin duyuşal sinir uçlarını uyararak sinir uçlarından P maddesi (SP), Nörokinin A (NKA), kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) gibi nörotransmitterlerin salgılanmasıyla oluşan nöronal enflamasyondur². Vazomotor rinit (VMR) ise rinit yakınmalarını açıklayan alerjik, enfeksiyöz, yapısal bir neden, ilaç kullanımı veya eşlik eden bir sistemik hastalık olmaksızın deri testlerinin negatif, serum IgE seviyelerinin normal olduğu ve nazal sitolojide eozinofili bulunmayan bir non-alerjik rinitdir³.

Nörotropinler; asıl olarak sinir dokusunun gelişimi ve farklılaşmasından sorumlu olan bir grup büyüme faktörü olup, bu grup içerisinde sinir büyüme faktörü (NGF), nörotropin-3 (NT-3), nörotropin 4/5, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) bulunmaktadır⁴. Son zamanlarda nörotropinlerin alerjik ve nöronal enflamasyonda etkili olabileceği gösterilmiştir⁴⁻⁸. Alerjik astımda ve alerjik hastalıklarda NGF ve BDNF serum seviyeleri yüksek bulunmuş ve alerjik hastalıklarda rolü olabileceği belirtilmiştir^{9,10}. AR'te serum NGF düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalar mevcutken istatistiksel olarak anlamlı artışın olmadığı çalışmalar da mevcuttur^{9,11}. Diğer nörotropinler alerjik rinitte çalışılmasına rağmen, NT-3'ün AR ve VMR'teki etkisi tam olarak bilinmemektedir^{2,12}. Bu çalışmada AR, VMR hastalarından ve kontrol grubundan alınan alt konka mukozal doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntemle boyanma miktarlarına bakılarak ve serumda ELİSA yöntemiyle NT-3 düzeyleri çalışılarak bu faktörün alerjik ve vazomotor rinitli hastalardaki rolü araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Rinitler

Rinit terimi Yunanca kökenli olup; rhin; burun, itis; iltihap anlamına gelmekte ve burun iltihabı olarak bilinmektedir. Rinitin güncel tanımlaması ise, gün içerisinde bir saatten fazla süren, birbirini takip eden iki veya daha fazla günde oluşan burun tıkanıklığı, anterior veya posterior burun akıntısı, hapşırık, kaşıntı yakınmalarından birine ya da birkaçına neden olan burun mukozasının enflamatuvar bir hastalığı şeklindedir¹³. Rinit genel bir tanım olup; bu başlık altında birçok alt başlık bulunmaktadır. Rinitleri enflamatuvar ve nonenflamatuvar rinitler şeklinde sınıflamak mümkündür. Enflamatuvar ve nonenflamatuvar rinitleri de alt başlıklara ayırmak mümkündür¹⁴ (Tablo 1).

Tablo 1: Rinit sınıflaması.

ENFLAMATUVAR RİNİTLER			NONENFLAMATUVAR RİNİTLER	
Eozinofilik	Nötrofilik	Diğer	İrritasyona bağlı	Diğer
1)Alerjik rinit(AR) 2)NARES(Non alerjik rinit-eozinofili sendromu) 3)Kronik Eozinofilik Sinüzit Sendromu 4)Aspirin sensitivitesi	1)Bakteriyel sinüzit 2)Adenoidit 3)Kistik fibrozis	1)Viral Rinit 2)Wegener's Granülamatozis 3)Sarkoidoz 4)Orta hat granulomu 5)Diğer enflamatuvar durumlar	1)Vazomotor rinit (VMR) 2)İrritan rinit 3)Multipl kimyasal madde sensitivitesi 4)Kolinerjik hipersekretuar rinit 5)Kayakçı burnu	1)Hipotiroidizm 2)β-bloker kullanımı 3)Vazodilatör kullanımı 4)Hamilelik 5)Kronik yorgunluk sendromu 6)Tümörler 7)Atrofik rinit

Uluslararası Rinit Çalışma Grubu ise 1994 yılında rinitleri Tablo 2 'deki gibi sınıflandırmıştır¹⁵.

Tablo 2: Uluslararası Rinit Çalışma Grubu Rinit sınıflaması.

1.Alerjik rinitler Mevsimsel Yıllık
2.Enfeksiyöz rinitler Viral, bakteriyel, fungal, protozoal,
3.Nonalerjik ve nonenfeksiyöz rinitler Vazomotor rinit Non-alerjik eozinofilik rinit (NARES) Rinitis medikomentosa Mesleki rinit Hormonal rinit İlaçlara bağlı rinitler Gustatuar rinit Atrofik rinit
4.Rinitleri taklit eden durumlar Yapısal problemler Granülomatöz hastalıklar Polipler Tümörler Beyin omurilik sıvısı rinoresi

Alerjik Rinit

AR immünoglobulin E (IgE) bağımlı, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı (konjesyon) ve kaşıntı ile karakterize enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır¹. AR ilk kez 1929 yılında tanımlanmış ve o yılda burunda alerjinin kardinal bulgularının hapşırma, burun tıkanıklığı ve muköz akıntı olduğu belirtilmiştir¹³. Gell, Coombs ve Lachmann'ın tanımlamış olduğu 4 çeşit aşırı duyarlılık reaksiyonu şu şekildedir: Ani(anaflaktik), sitotoksik, immün kompleks,

ve geç reaksiyon. AR, primer olarak Gell ve Coombs tip 1 aşıırı duyarlılık reaksiyonu sonucu ortaya ıkar¹⁶.

AR vakalarının %80'den fazlası 20 yaşıından küçüktür. ileri yaşılarda başılayan vakalar da olabilir. Yapılan araşıtırmalarda genetik yatkınlık , sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, siyah ırk, hava kirliliği, ailenin ilk çocuğu olma, ev içinde hayvan beslenmesi, çocuğun doğumundan sonraki ilk 1 yılda evde sigara içilmesi, bebeğin 1 yaşıından önce anne sütü dışıında yapay mamalarla beslenmesi AR insidansını artırmaktadır¹.

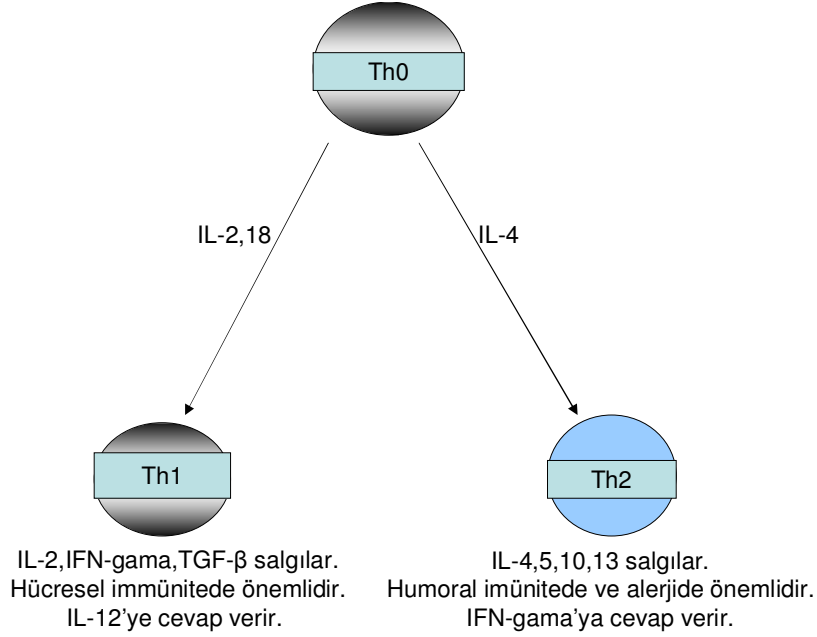
Fizyopatoloji

AR'ın oluşıabilmesi için reaksiyonu tetikleyecek bir alerjene ihtiyaç vardır. Bu alerjene karşı oluşımuşı spesifik IgE antikorları ve bu antikorların mast hücrelerine bağlanmışı olması gerekmektedir¹⁷.

AR'te mukozal enflamasyonun oluşıması için 4 ana basamak gerekmektedir;1)Antijen sunumu 2)T hücre farklılaşması 3)IgE sentezi 4)Mast hücre degradasyonu.

Antijen sunumu: Alerjenlere uzun süre maruz kalındığında, vücuda giren alerjenler antijen sunan hücreler (ASH) tarafından farklılaşma küme antijeni (CD) 4+ T lenfositleriyle tanııtırılır. ASH burun mukozasındaki mevcut antijenleri fagosite ettikten sonra proteolitik etkiyle 4-7 aminoasit uzunluğundaki peptidlere parçalarlar. ASH tarafından alerjen endositoz yapıldıktan sonra antijenler ASH zerindeki Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) yardımıyla hücre yüzeyine daha sonra da tonsil dokusuna ve lokal lenf düğümlerine taşıınırlar. ASH tarafından farklılaşmamışı yardımcı T (Th0) hücrelerine antijen sunumu gerekleşıir¹⁷. CD4+ T hücreleri antijen varlığında öncelikle Th0 hücrelerine dönüşürler. Th0 hücreleri de kronik antijen uyarımının devam etmesi sonucunda gerekli sitokin varlığında tip 1 yardımcı T hücresi (Th1) ya da tip 2 yardımcı T hücresi (Th2)'ne dönüşürler. CD4+ T hücreleri İnterlökin(IL)-2 ve 18 varlığında Th1'e, IL-4 varlığında Th2'ye dönüşürler. Th1; hücresel immünitede önemlidir ve IL-12 ile alışıması artar, interferon (IFN)-gamadan bağımsız alışıır; tüberküloz, sarkoidoz gibi granülom gelişiminde, tüberküloid lepra, Crohn hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Multipl skleroz patogenezinde rol oynar. Diğer yandan Th2, IL-12'den bağımsız alışıır, IFN-gama ile alışıması artar ve alerji ile humoral bağışıklıkta önemlidir. AR, astım, atopik dermatit, lepramatz lepra patogenezinde önemli rol oynar. Th2 hücresi alerjik enflamasyonda önemli

rol oynayan IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinler salgılamaya başlarlar¹⁸ (Şekil 1). Atopi ve alerji ile ilgili salgılanan birçok mediyatör geni 5.kromozomun uzun kolunun distal kısmında bulunur¹⁴. Th2'nin salgıladıkları sitokinler (özellikle IL-4) sonucunda immunoglobulin sentezi gerçekleşir. IL-4, dolaşımdaki B lenfositlerin olgunlaşarak plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar¹⁷. Plazma hücreleri de antijene spesifik Ig E salgırlar.



Şekil 1: Th0 hücrelerinin Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşümü.

IgE Sentezi: T hücre yüzeyindeki CD 3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu ligand B hücre yüzeyindeki CD 40 ile birleşir. B hücrelerinden spesifik IgE oluşumu için IL-4 oluşumu ve CD40-CD40 ligandının oluşması gerekmektedir. Oluşan IgE'ler dokudaki mast hücreleri ve bazofillerin duvarındaki reseptörlere bağlanırlar. Bu şekilde organizmanın belirli bir antijene karşı duyarlı olması sağlanmış olur¹⁷.

Mast hücre degradasyonu: B lenfositler tarafından salgılanan IgE'ler ortamda dolaşırken antijenlerin ortama gelmesiyle alerjik reaksiyonun erken fazı başlar. Postkapiller venüllerde bulunan submukozal bağ dokusu mast hücreleri adıyla anılan mast hücreleri nazal lamina propriadaki IL-4(+) mast hücrelerinin

%85'ini oluşturur¹⁸. Bu hücreler kimaz, triptaz ve tümör nekroz faktör(TNF)- α yanısıra IL-13 salgırlar. Diğer grup is % 15'lik IL-4 (+) mast hücre grubunu oluşturan mukozal mast hücreleridir ve triptaz salgılayıp kimaz salgılamazlar. IL-5 ve IL-6 da salgırlar. Th2'nin ürettiği sitokinlerin etkisiyle AR'te sayıları artan grup mukozal mast hücre grubudur¹⁸. IgE, mast hücresi ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Fc ϵ IgE reseptörlerine bağlanırlar¹⁸. Ortamda olan alerjenler varlığında IgE molekülleri arasında köprüleşme oluşur. Bu köprüleşme sonucu hem mast hücrelerinden eskiden sentezlenmiş mediatör salınımı olurken hem de yeni mediatör sentezi başlar. Alerjenle karşılaşma sonrası 10-30 dakika içinde mast hücre mediatörleri yardımıyla hapşırma burun akıntısı ve kaşıntısı ile karakterize reaksiyon oluşur. Bu erken dönemde oluşan reaksiyona erken faz alerji yanıtı denir¹⁷. Bu fazda histamin en önemli etkiye sahiptir ve antihistaminikler erken faz semptomlarını % 50-60 azaltırlar¹⁴. Erken yanıtta rol alan mast hücresinden salgılanan mediatörler tablo 3'te gösterilmektedir.

Histamin reseptörleri rodopsin reseptör ailesine dahildirler ve 7 transmembran bölümü bulunur. Etkilerini Guanozin trifosfat (GTP)-bağlayan proteinleri (G-proteinleri) aktive ederek gerçekleştirirler. H1 reseptörü AR'te önemliyken, H2 reseptörü midede asit salgılanmasını artırır ve vazodilatasyon ile kardiyak etkilerden de sorumludur. H3 ise nöronlarda bulunur, burada inhibitör otoreseptör olarak görev yapar, sinirsel aktivitenin azalmasına neden olur¹⁴ (Tablo 4).

Erken faz yanıtından 4-6 saat sonra mukozaya enflamatuvar hücre akışına bağlı olarak geç faz yanıtı oluşur. Klinikte bu durum kendini nazal mukozada kalınlaşma (hipertrofi) ve sonuçta nazal obstrüksiyon ile artmış nazal havayolu direnci olarak gösterir¹⁷. Geç faz yanıtında eozinofil ve bazofiller başta olmak üzere, nötrofilleri de içeren enflamatuvar granülositler mukozayı infiltre ederler¹⁸. Geç faz yanıtında en önemli hücreler eozinofillerdir¹⁷. Eozinofillerin dokuda arttığının en büyük göstergesi eozinofil katyonik proteinin (ECP) dokuda artışıdır¹⁸. Triptaz miktarı geç faz yanıtına aynı miktarda kalırken, histamin miktarı artar; bu da mast hücre degradasyonundan çok dokuya bazofil infiltrasyonunu göstermektedir¹⁸.

Tablo 3: Mast hücresinden salgılanan mediyatörler.

Bronkokonstrüksiyon Mukus sekresyonu Ödem-vazodilatasyon Sinir stimülasyonu	Lökosit Aktivasyonu	Lökosit migrasyonu	Lökosit adezyonu	IgE Sentezi
Histamin	IL-5	IL-5	IL-4	IL-4
Prostoglandin (PG) D2	IL-6	IL-6	IL-5	IL-13
Lökotrien (LT) C4	TNF- α	TNF- α	LTC4	
Kininler	Triptaz	Triptaz	TNF- α	
Kimaz(sadece submukozal bağ dokusu mast hücreleri)	Platelet Aktive edici Faktör (PAF)	LTC4 PAF		

Tablo 4: Histamin reseptörleri.

Reseptör Tipi	Bulunduğu Yer	Etkiler
H1	Damarlar, salgı bezleri, bronş düz kaslar, sinirler	Vazodilatasyon, mukus sekresyonu, bronkokonstrüksiyon, kaşıntı hissi, nöronal enflamasyon
H2	Mide, damarlar	Mide asit salgısında artma, vazodilatasyon
H3	Sinirler	İnhibitör otoresseptör, sinirsel aktivitede azalma

Geç faz yanıtında IL-1 ve IL-4, E-selektin, intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ekspresyonunu artırarak eozinofil ve bazofil infiltrasyonunu sağlarlar¹⁷. Dolaşımda mevcut granülositler postkapiller venüllerdeki endotele bağlanarak dolaşım dışına

çıkarlar ve mukozada infiltrasyona neden olurlar. Granülositlerin endotele bağlanmasında hücre adezyon molekülleri rol oynar. Bunlardan en önemlileri selektinler (eozinofiller için E-selektin, polimorfonükleer lökositler için P-selektin), integrinler ve immünooglobülin süper ailesi olan ICAM-1, ICAM-2, platelet endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1), VCAM-1' dir¹⁸. Endotel hücreleri sürekli olarak ICAM-1, ICAM-2 ve PECAM üreterek granülosit migrasyonuna ve adezyonuna katkıda bulunurlar¹⁸. Geç faz yanıtında IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofillerin endotele bağlanmasını artırırken, eotaksin, IL-5 ve RANTES eozinofil kemotaksisini sağlar¹⁸. IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofiller tarafından salgılanır ve eozinofil yaşam süresini uzatır, böylece eozinofiller kendi yaşam sürelerini uzatarak otonom eozinofil enflamasyonuna neden olurlar¹⁸. Eozinofiller tarafından salgılanan ECP, majör temel protein (MBP), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) ve eozinofil peroksidaz, katyonik moleküllerdir ve hücre bazal membran proteoglykanlarına bağlanarak epitel deskuamasyonuna neden olurlar. Hücre membranlarına etkileriyle hücre ölümüne yol açabilirler. EDN mukozal sinir harabiyetine neden olabirirken, eozinofil peroksidaz serbest oksijen radikalleri oluşumunu artırarak hücre ölümünü sağlar¹⁸. Bunun dışında ECP, parasempatik sinir sisteminin M2 muskarinik inhibitör otoresptörlerini etkileyerek bu reseptörlerin fonksiyon görmesini azaltırlar. Böylece eozinofiller aracılığıyla da nöral disfonksiyon ortaya çıkar¹⁴. Eozinofillerden salgılanan mediyatörler ve etkileri tablo 5'te verilmiştir^{14,17}. Geç faz yanıtında submukozal salgı yapan hücreler de AR'te artış gösterir. Glandüler yapı normal kişilerde %15 iken AR'i olanlarda %25'e yükselmektedir¹⁷.

Tablo 5: Eozinofillerden salgılanan mediyatörler ve etkileri.

MEDİYATÖRLER	ETKİLERİ
IL-3,IL-5,GM-CSF	Eozinofil yaşamını uzatırlar.
IL-3,IL-4, GM-CSF	Mast hücre IgE sentezini artırır.
IL-5,eotaksin, Rantes	Eozinofil infiltrasyonunu artırır.
IL-8	Nötrofil ve bazofil infiltrasyonunu artırır
TNF- α ,IL-1,IL-4	Adezyon moleküllerini artırır.
Lökotrienler	Glandüler sekresyon
Katyonik proteinler (ECP,MBP,Eozinofil peroksidaz, EDN)	Epitelyal hücre dökülmesi (deskuamasyon)
EDN	Mukozal sinir hasarı
Eozinofil peroksidaz	Serbest radikal hasarı
ECP	M2 reseptör inhibisyonu ve nöral disfonksiyon

Alerjik Rinit Sınıflaması

Daha önceleri AR; alerjene maruziyet süresi ve semptomların ortaya çıkış süresine göre Mevsimsel AR ve Perennial (yılboyu) AR şeklinde sınıflandırılmaktaydı. Perennial AR daha çok ev içi alerjenlerle (ev tozu akarı, hamamböceği, kedi-köpek tüyü, mantar gibi) oluşmaktaydı. Mevsimsel AR'e ise daha çok polenler ve mantarlar neden olmaktadır. ancak bu sınıflama AR vakalarını tam olarak kapsamakta yetersiz kalmaktaydı, çünkü;

- 1) Bazı bölgelere polen ve mantarlar perennial AR'e neden olmaktadır. (Örn: Güney California ve Florida'da çimen poleni alerjisi gibi.)
- 2) Ev tozu akarlarına bağlı perennial AR'li hastaların şikayetleri tüm sene aynı olmayabilir. (Örn: Akdeniz sahil kentlerinde ev tozu akarı alerjisi semptomlarının yaz mevsiminde azalması gibi)
- 3) İklimsel ve yöresel değişiklikler polen alerji mevsimlerinin değişmesine neden olmakta bu da sınıflandırmayı daha da güçleştirmektedir.

4) Nazal mukozanın priming etkisiyle ilk önce belirli mevsimlerde ortaya çıkan polen alerjisi zamanla kendini perennial AR olarak gösterebilmektedir.

Bu nedenlerle AR yeni sınıflandırmada semptomların şiddetine ve süresine göre sınıflandırılmıştır. Semptomların süresine göre AR: 1)İntermitan (aralıklı) AR 2) Persistan (sürekli) AR şeklinde; semptomların şiddetine göre: 1)Hafif ve 2)Orta/şiddetli AR şeklinde sınıflandırılmıştır¹³.

Semptomların haftada 4 günden az ve birbirini izleyen 4 haftadan az olması İntermitan AR için geçerlidir. Persistan AR’te ise 4 günden uzun süren ve birbirini izleyen 4 haftadan daha uzun süre semptomları devam etmesi gerekmektedir¹³ (Tablo 6).

Tablo 6: İntermitan ve Persistan AR semptom süreleri.

AR Tipi	Semptom Süresi
İntermitan (Aralıklı)	Haftada 4 günden az Birbirini takip eden 4 haftadan az
Persistan (Sürekli)	Haftada 4 günden az Birbirini takip eden 4 haftadan az

AR; semptom şiddetine göre eğer uyku bozukluğu, iş,okul veya günlük aktivitelerde (spor dahil) etkilenme olmuyorsa hafif, bunlardan en az bir tanesi oluyorsa orta/şiddetli şeklinde sınıflandırılmıştır¹³ (Tablo 7).

Tablo 7: Semptom şiddetine göre AR Sınıflaması.

AR Şiddeti	Semptomlar
Hafif	1)Uyku Bozukluğu 2)Günlük aktivitelerde ve sporda etkilenme 3)İş ya da okul hayatında etkilenme durumlarının hiçbirinin olmaması 4)Semptomların dayanılmaz olmaması
Orta/şiddetli	1)Uyku Bozukluğu 2)Günlük aktivitelerde ve sporda etkilenme 3)İş ya da okul hayatında etkilenme durumlarından en az birinin olması 4)Semptomların dayanılmaz olması

AR kardinal semptomları sık hapşırma, burun tıkanıklığı, müköz nazal akıntı ve kaşıntı olduğu için AR'i taklit eden birçok durum mevcuttur. AR ayırıcı tanısı tablo 8'de verilmiştir¹³.

Tablo 8: AR ayırıcı tanısı.

1)Nazal poliple beraber olan ya da olmayan Rinosinüzitler (Enfeksiyöz ve nonalerjik rinitler dahil)
2)Mekanik Faktörler
Septum deviasyonu
Konka hipertrofisi
Adenoid hipertrofisi
Osteomeatal kompleksin anatomik varyasyonları
Yabancı cisimler
Koanal atrezi
3)Tümörler
Benign
Malign
4)Granülomlar
Wegener's Granülamatozis
Sarkoidozis
Enfeksiyonlar
Malign granülomlar- Orta hat destrüktif granülomu
5)Silya defektleri-Kartagener sendromu
6)Beyin-omurilik sıvısı rinoresi

Alerjenler

Polenler

Polenlerin ortaya çıktığı mevsimler coğrafi bölgesel farklılıklar gösterir. Genelde önce ot polenleri (ilkbaharda) sonra ağaç (ilkbaharda, dağ sediri ise kışın), sonra da yabani otlar (genelde sonbaharda) ortaya çıkar¹⁶. Polenlere bağlı AR'ler en sık çim, ağaç ve yabani ot polenlerinin solunum yolu mukozası ile teması sonucu oluşur. Polenlerin alerjik reaksiyona yol açabilmesi için gerekli özellikler şu şekilde sıralanabilir: 1) çevrede yaygın olarak bulunması gerekir. 2) konsantrasyonu çok olmalıdır. 3) çapları 35 mikrondan küçük olmalıdır ve şekilleri yuvarlak olmalıdır. 4) rüzgarla uzak mesafelere taşınabilmelidir. 5) antijenik gücü olmalıdır. Polen partikül büyüklüğü 5-200 mikron arasında değişir. Alerjik olayın başlaması için metreküpde 10-50 partikül olmalıdır.

Polenler rüzgar ve böcek yardımıyla taşınırlar. Akdenizde zeytin, Japonya'da sedir, Kuzey Avrupa'da kayın polenleri AR için önemlidir¹⁹.

Ev Tozu Akarları

İlk kez 1920'de Cook ve Kern ev tozunun alerjik yapısını saptamıştır. 1964'te Voorhorst ev tozu akarlarıyla ilgilenmiş ve Dermatophagoides türünün major alerjen olduğunu bildirmiştir. Alerjenler; ev içi, ev dışı , ev içi ve ev dışı alerjenler olmak üzere 3'e ayrılabilir ve ev tozu akarları ev içi alerjenlerinin major bir üyesidir¹⁹ (Tablo 9).

Tablo 9: Alerjenlerin sınıflandırılması.

Ev içi alerjenler	Ev tozu akarı, köpek kılı ve salyası,kedi tüyü,kuş,fare,tavşan,hamam böceği
Ev dışı alerjenler	Çim,ağaç ve yabani ot polenleri
Ev içi ve dışı alerjenler	Mantarlar

Ev tozu akarları türlerinden 4 tanesi (Dermatophagoides pteronyssinus, farinae, microceras ve Euroglyphus maynei) alerjik reaksiyona neden olur. Çok nemli ortamlarda (Avrupa'da) Dermatophagoides pteronyssinus yaygın görülürken, daha düşük nemli ortamlarda Dermatophagoides farinae baskındır. Ev tozundaki major alerjen akarlardır. Akar boyları 0.2-0.3 mm arasında değişir ve deri solunumu yapmaktadırlar¹⁹. İhtiyaçları olan suyu havadaki su buharından alırlar. Akar vücudundaki major alerjen (Der P 1) ısıya dayanıksız olan ve % 95 dışkıda bulunan bir glikoproteindir. Isıya dayanıksız olması nedeniyle 10 derecelik ısı artımıyla akar dışkısı oranı % 50 azaltılabilir. Dışkının boyu 10-40 mikrometre arasında değişir ve kolaylıkla solunum yoluyla vücuda alınabilir. Üremeleri için %75 nem ve 25 derece ısı gerekmektedir¹⁹. Yüksek ısı ve düşük nem üremeleri için uygun ortam olmadığından daha çok Ekim ve Kasım aylarında yaygın olarak görülürler. Akarlar insan derisi, kepekleri ve fungal artıklarıyla beslenir²⁰.

Yatak, kuş tüyü yastık ve yorgan, eski yatak ve şilteler, mobilyalar, halılar, bez oyuncaklar ve pelüş oyuncaklar yoğun şekilde akar bulundururlar. Alerjik yanıt doz ve temas süresi ile doğru orantılıdır. 2 mikrogram akar duyarlılığı artırmak için yeterli iken 10 mikrogram akar astım krizini tetikleyebilir.

Akarlar hastalık bulaştırmazlar, insanları ısırılmazlar ve genellikle insan üzerinde bulunmaz¹⁹.

Kedi: İlk olarak 1864'te Saller kedi tüyünü alerjen olarak bildirmiştir¹⁹. En önemli alerjeni anüs çevresindeki guddelerde, derideki yağ bezlerinde, ve salyasında bulunur. Alerjenler havada kalabildikleri için başka yerlere nakledilebilirler. Kedi yıkanınca alerjen miktarı azalır. Kedi evden uzaklaştıktan sonra bile 12-16 hafta boyunca alerjenler evde kalabilir. Duyarlılık için 1 gr ev tozuna 8 mikrogram alerjen bulunması yeterlidir¹⁹. Kediler alerjen özellikleri yanında bakteri endotoksini de taşırlar. Böylece alerjen spesifik Ig E yanında Ig G de üretilmesine neden olarak alerjik reaksiyona neden olan Th2 hücrelerinin yanısıra Th1 hücrelerinin de sayısının artmasını sağlarlar²¹.

Köpek: Major alerjeni Can f 1 isimli proteindir ve hayvanın tükrük deri döküntüleri ve idrarında mevcuttur²². Hayvan yıkanınca 3 gün süreyle alerjen miktarı azalır¹⁹.

Hamam böceği: İlk kez 1960'da Bernton ve Brown'un deri testinde pozitif reaksiyon göstermesiyle ev içi alerjen olarak kabul edilmiştir²³. Şehirde yaşayanlar ve düşük sosyoekonomik grup risk altındadır. 55 çeşidinin 5 tanesi evde yaşar¹⁹. En çok alerjiye neden olan 2 tür *Blatella germanica* (Alman hamamböceği) ve *Periplaneta americana* (Amerikan hamamböceği)'dir. Major antijeni B 1a g 1'dir ve gastrointestinal sistem traktüsü, feçes ve gövdede bulunur²³. Alerjenleri ençok halı, cilalanmış mobilya, antika eşyalar ve yataklarda bulunur¹⁹. Ev içinde alerjenin ençok bulunduğu yer mutfaktır ve mevsimsel farklılık göstererek hazıranda mutfaktaki alerjen sayısı pik yapar. Ev tozu akarları gibi *Periplaneta americana*'nın da alerjenleri tropomiyozin özelliklerine sahiptir ve tropomiyozin ev tozu akarları ile hamamböcekler arasında alerji testlerindeki çapraz reaksiyonun temelini oluştururlar. Abamectin ve hidrametilnon gibi pestisidlerle evin temizlenmesiyle antijen miktarı azalır ancak ilk altı ay boyunca bu azalma yeteri miktarda olmaz²³.

Kemirgenler ve kuşlar: Alerjenler deri, tüy, tükrük ve idrarda bulunur. Kuşlar primer olarak antijen olmaktan ziyade, daha çok kanatları arasında mantarlar ve akarlar için uygun üreme ortamı sağladıkları için alerjiyi artırırılar¹⁹.

Mantarlar: Daha çok nemli ve rutubetli binalarda bulunurlar. Ev içinde *Penicillium aspergillozis*, ev dışında *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*, *Basidiomycetes* alerjen olarak rol oynarlar¹⁹. Havayoluyla alerjiye neden olan

fungus sporlarının çoğu Cladosporium, Alternaria ve Epicoccum tarafından oluşturulur²⁴. İlkbaharda ortaya çıkarlar, sıcakların artmasıyla çoğalırlar, soğuklarla birlikte kaybolurlar¹⁹. Sporların germinasyonu ve fungusların kolonizasyonu için nemli ortam gereklidir²⁴. Nem oranının %50'nin üstüne çıkması uygun üreme ortamı sağlar. Sıklıkla banyo, mutfak, ev içi bitkiler, bahçe ve klimalarda bulunurlar. Stachybotrys chartarum, Chaetomium globosum, Ulocladium chartarum ise selülozlu mobilyalar üzerinde çoğalabilirler²⁴.

Alerjik Rinitte Tanı Yöntemleri

AR tanısının konması için en önemli nokta aşırı duyarlılığın araştırılmasıdır. Bununla ilgili tanı testleri şu şekilde sıralanabilir:

1) Nazal Sitoloji: Nazal sekresyonlardan yapılan yaymaların rinitlerin ayırıcı tanısındaki önemi ilk kez 1934 yılında Hansel tarafından ortaya atılmıştır. Hansel nazal eozinofilinin alerji ile güçlü bir bağı olduğunu, diğer taraftan nötrofil sayısının artmasının enfeksiyon bulgusu olduğunu bildirmiştir²⁵. Bu test için hastadan nazal sekresyon elde etmek gerekmektedir. Bunun için alt konka 1/3 orta kısmından veya orta meatustan sürüntü alarak ya da hastayı plastik bir torbaya sümürterek gerekli sekresyonu elde etmek mümkündür. Normal burun mukozası sitolojisinde, silyalı kolumnar, silyasız kolumnar, goblet ve bazal hücrelerden oluşan çeşitli epitelyal hücreler mevcuttur. Yüzeysel tabaka içinde eosinofil ve bazofillere çoğunlukla rastlanmaz ve birkaç nötrofil ve bazofil görülebilir. Boyamada Wright-Giemsa kullanılır. Nazal sitolojideki değişiklikler aşağıdaki gibidir²⁶:

a) Goblet hücre sayısı alerjide, akut ve kronik enflamasyonda, vazomotor rinitte, ve IgA yetmezliğinde artar.

b) Eozinofil sayısı, AR'te, solunum yolu allerjilerinde, nonallerjik eozinofilik rinitte ve aspirin duyarlılığında artar. Burun mukozası alerjen ile temas ettikten sonra eozinofil sayısı 20 kat artar, bu durum mast hücreleri için de benzerdir. Bu artış temastan 1 saat sonra fark edilir, 7-11 saat sonra artma iyice belirginleşmiştir. Mast hücre mediatörleri erken alerjik yanıtta rol oynarken, eozinofiller ve bazofiller geç cevabı gösterirler. Nazal sekresyondaki eozinofil/nötrofil oranının >0.1 olması mevsimsel ve yılboyu AR için spesifik bir bulgudur²⁵. Nazal eozinofilinin rinit harici durumlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. İnfantlarda %13, okul çağı çocuklarında %60 ve genç erişkinlerde % 20

oranında semptomsuz nazal eozinofili görülebilmektedir²⁷. Genel olarak nazal yaymada 100 sayılan hücrede %20 ve üzerinde eozinofil olmasını anlamlı kabul edilir iken, Mullarkey ve ark. %25 ve üzerinde eozinofil olmasını nazal eozinofili kriteri olarak öne sürmüşlerdir^{28,29}. Nazal yaymadaki eozinofil sayısı tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de çalışmalarda kullanılmaktadır³⁰.

c) Mast hücre ve bazofiller; gıda alerjisi, nonalerjik eozinofilik ve nonalerjik bazofilik rinitte, aspirin duyarlılığında, primer nazal mastositoziste artar.

d) Nötrofiller; akut bakteriyal enfeksiyonlarda, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında, fungal üst solunum yolu enfeksiyonlarında, iritan reaksiyonlar veya rinitis medikamentozada artar.

Total eozinofil sayısı için MBP aktif eozinofil sayısı için ECP kullanılarak daha kesin eozinofil sayısı elde edilebilmektedir. Ayrıca elektron mikroskobu kullanılarak eozinofillerin degradasyon durumu hakkında bilgi sahibi olunabilir²⁵.

2) Canlı Vücutta Uygulanan Testler (Deri testleri): Normalde IgE deride , serumda ve vücudun birçok organında bulunur. Alerjik kişinin cildinde varolan alerjen spesifik IgE, mevcut alerjenle karşılaşınca, karşılaşma bölgesinde kaşıntı, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Deri testleri de bu esasa dayanır²⁶. Reaksiyon 2-5 dakika içinde başlar ve 15-20 dakikada maksimum düzeye ulaşan erken fazdan oluşur. Vazodilatasyonla eritem ve lokal ödem oluşur. 4-6 saat sonra ödem ve endürasyonun artmasıyla karakterize geç faz reaksiyon oluşur¹⁶. Oluşan bu reaksiyonun duyarlılığı ve spesifikliği uygulanan alerjenin konsantasyonuna ve kullanılan deri testi yöntemine (intradermal, prick vs.) bağlıdır. Bunlar dışında alerji testlerini etkileyen diğer faktörler; daha önce immunoterapi hikayesi, antihistaminik ve trisiklik antidepresan kullanımı, enjeksiyon yapılan bölgelerin birbirine uzaklığı, enjeksiyonun yapıldığı vücut bölgesi sayılabilir. Deri testinin yanıtlarının vücut bölgelerine göre duyarlılığı şu şekildedir: Orta ve üst sırt bölgesi>aşağı sırt bölgesi>üst kol bölgesi>ön kol bölgesi (ulnar-radial)>bilek bölgesi. Gerektiğinde enjeksiyon bölgesinin üst kısmında turnike yapma şansı verdiği için vücuda daha fazla alerjen verilen intradermal teste önkol bölgesi tercih edilirken, prick test sırttan da yapılabilir. Deri reaktivitesinin sağlamlığından emin olmak için hem pozitif hem de negatif kontrol kullanmak gerekir. Pozitif kontrole (histamin) karşı oluşan pozitif bir reaksiyon intakt ödem-eritem reaksiyonu olduğunu gösterir ve antihistaminik kullanımına karşı uyarıcı olur. Pozitif histamin deri testi

bölgesi eğer birbirine yakın olacak olursa aksonal refleksle diğer test bölgelerinde de gerçekte negatif bile olsa kızarıklık ve şişlik yaratabilir. Bu yüzden diğer alerjenler pozitif histamin deri test bölgesinden en az 2 cm uzağa yapılmalıdır. Antihistaminikler kızarıklık ve şişlik reaksiyonlarını baskırlar. Bu yüzden antihistaminikler en az 36-48 saat önceden bırakılmalıdır. Bunun yanında asetamizol gibi vücuttan uzun sürede atılan antihistaminikler en az 3-6 hafta kesilmelidir. Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, triptilin gibi) da deri testi cevabını baskırlar. Bu ilaçları da testten 2-4 gün önce kesmek uygun olacaktır. Lokal dekonjestanlar, nazal kortikosteroidler, kromolin ve bronkodilatatörler testi etkilemezler²⁶.

Deri Testleri

a) Scratch test: 1865 yılında Blackley tarafından tanımlanmış olan bu test en eski deri testi metodudur. Konsantre antijen solüsyonları deri üzerine damlatılıp sivri uçlu bir aletle damlanın içinden geçilerek deriye çizik yapılır veya önce deriye çizik yapıp damla damlatılır. Derideki reaksiyonlar 0 dan 4+'e kadar değerlendirilir. Yalancı negatiflik ve pozitiflik oranı yüksektir. Histamin ile aksonal refleksle yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Ayrıca bu testte verilen antijen miktarının kontrolü de çok güçtür. Scratch test ile IgE yoluyla oluşan reaksiyonlara bakılabilmektedir. IgE'den bağımsız oluşan gıda alerjilerinde yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden 4 yaşından küçük ve gıda alerjilerinin yoğun olduğu yaş döneminde yetersiz kalmaktadır²⁶.

b) Prick Testi: Bu test 1910'dan beri kullanılmaktadır. 1975'te Pepy'nin değişikliğiyle son şeklini almıştır. Scratch teste benzer ancak daha yararlıdır. Testte derinin üst tabakası bir iğne ile kaldırılır; cildi tek bir delikle geçmekten ziyade cildin yüzeysel tabakasında çizik yaratılır. Çizik üzerine 1:10 ya da 1:20 ağırlık/hacim (w/v) konsantrasyonda antijen solüsyonu damlatılır. Sonuçlar 15-20 dakika sonra okunur. Çizik yapılacak bölge önceden kalemle işaretlenebilir. Sonuçlar 0- 4+ arasında değerlendirilir. Günümüzde cildi 1 mm çizen lansetler ve antijeni aynı anda cilde verebilen Marrow-brown iğnesi gibi aparatlar uygun hale getirilmiş şekilde mevcuttur. Böylece uygun miktarda antijen uygun derinliğe verilmiş olup intradermal test sonuçlarına yakın güvenilirlik sonuçları elde edilmiştir. Ayrıca verilen antijen miktarı daha düşük olduğundan intradermal testlerden daha güvenlidir²⁶. Bunlar dışında uygulamayı

kolaylaştıran multitest aplikatörler (Multi-test® ve Quintest®) mevcuttur¹⁶. Bunlarda tüm antijenler aynı anda cilde verilebilmektedir.

c) Intradermal Test: 1912 yıllarında Schloss ile başlatılan bu test 1915'te Cook tarafından yeniden düzenlenmiştir. Spesifik allerjen duyarlılığın tespitinde scratch ve prick testlere göre daha kesin sonuç verir. Daha çok alerjen konsantrasyonu 1:100 w/v konsantrasyonda kullanılır. Ancak 1:500 ile 1:1000 arasında kullanan yazarlar da mevcuttur. Intradermal testte enjektöre tespit edilmiş intradermal uçlu test iğneleri ile deride 1-3 mm'lik kabarıklık yaratacak şekilde derinin mümkün olan en dış kısmına antijen verilir. 15-20 dakika sonra mevcut kızarıklık ve endürasyon 0 ile 4+ arası skorlanır. Prick testine göre anafilaksi riski daha fazla olduğundan, önce prick deri testinin negatif olması güvenlik açısından önemlidir.

d) Serial Dilutional Endpoint Titration (SDET) Test: Günümüzde deri son nokta testi (skin end point test) veya dilüsyonel intradermal test adlarıyla da bilinen bu test intradermal testin bir modifikasyonu olup, ilk kez Henkel tarafından tarif edilmiş ve 1940'da Herbert Rinkel tarafından değişikliğe uğratılmıştır. Bu testte sistemik reaksiyon riskini en aza indirmek için 1:20 tek antijen ekstresi beş kez sulandırılarak antijen konsantrasyonu azalacak şekilde 6 şişe elde edilir ve antijen konsantrasyonu en az olan şişeden başlanarak 5 mm kabarıklık elde edene kadar antijen konsantrasyonu giderek artırılır. İlk pozitif reaksiyon oluşturan konsantrasyon son nokta titrasyon olarak kabul edilir ve hastaya immünoterpi düşünülüyorsa immünoterapinin en güvenli ve etkin başlangıç dozu olarak kabul edilir. Bu testle alerjiyi nitel olduğu kadar nicel olarak da belirlemek mümkündür ancak testin zaman alıcı olması ve çok malzemeye ihtiyaç duyulması dezavantajlarıdır²⁶.

e) Hedef Organ Provokasyon testleri: AR'li hastaların ortalama %10 kadarına hedef organa yönelik test yapmadıkça tanıya ulaşmak mümkün olamayabilir. Nazal provokasyon testleri ile hem erken yanıt hem de geç yanıt değerlendirmek mümkündür. Bu testte spesifik alerjen içeren nazal spreyler burna püskürtüldükten önce ve sonra nazal hava akım ölçücü (air flowmeter) ile nazal hava akımı ölçülür ve spreyde sonra hava akımında azalma olması beklenir²⁶.

3) Kanda Yapılan (Serolojik) Testler: Alerji tanısında; deri testleri ve nazal sitoloji yanında serolojik yöntemleri kullanarak IgE miktarını ve spesifik IgE miktarını ölçmek mümkündür.

a) Total IgE ölçülmesi: Serum total IgE miktarı IgG miktarından 100.000 kere daha azdır. Bu nedenle serum IgE tayini için hassas testlere ihtiyaç vardır. Kandaki total IgE miktarı viral enfeksiyonlar ya da parazitler gibi nonalerjik durumlarda da artabilir ve alerjik hastaların %50'sinde total IgE miktarı normal olabilir. Bu nedenle AR tanısında yeri sınırlıdır. Total kandaki IgE'den daha çok serumda IgE'nin artması alerji için daha spesifiktir²⁶.

b) Alerjen spesifik IgE ölçülmesi: Serum içindeki alerjene spesifik IgE tespitinde Wide ve ark.'nın tarif ettiği radio allerge sorbent test (RAST) yöntemi yaygın olarak kullanılır ancak bunun dışında ELİSA, kemiluminometrik assay gibi immünoyometrik yöntemler de kullanılabilir. İnhalan allerjenler için RAST'ın %60-80 duyarlılığı, %90'dan fazla özgünlüğü mevcuttur. Deri testlerinden daha özgün olup daha az duyarlıdır. İlaç kullanımından etkilenmez. AR'te nicel ölçüme olanak sundukları için RAST ile immünoterapi başlangıç dozu tayini yapılabilir. Anafilaksi riski yoktur. Cildin durumundan bağımsız olarak yapılabilir ancak deri testlerinden daha pahalı bir yöntemdir ve özel donanıma ihtiyaç vardır²⁶.

c) Histamin salınım testi: Her alerjen için 20 mikrolitre kan örneğine alerjen karıştırılarak mast hücrelerinden ve bazofillerden salınan histamin miktarı Floresan ve radyoimmunoassay yöntemleriyle ölçülür²⁶.

Nonalerjik Rinitler

Kronik rinit tanısı içerisindeki hastalıkları alerjik ve nonalerjik rinitler şeklinde ayırmak mümkündür³¹ (Tablo 10).

Kronik rinitli hastaların %28-60 (ortalama %50) kadarı alerjik değildir³¹. Enfeksiyöz ve AR'ler dışında kalan rinitlerin sınıflaması ve terminolojisi zaman zaman değişiklikler göstererek kavram karmaşasına neden olmuştur. Bu olgular zaman zaman zaman VMR, idiyopatik rinit, intrinsik rinit, hiperreaktif rinit veya diğer rinitler başlığı altında toplanmıştır. Bu grup içinde VMR, NARES, mesleki rinit, hormonal rinit, ilaçlara bağlı rinit, rinitis medikamentoza ve gustatuvar rinit şeklinde sınıflandırılmaktadır^{1,32}. VMR terimi ise etiyojisi belli olmayan otonom sinir sistemindeki dengesizlik sonucu burun mukozasında oluşan hiperreaktif bir durumu ifade etmek için kullanılmaktadır. Sempatik sistem uyarılması ile burun

mukozasında dekonjesyon oluşur iken parasempatik sistem uyarılması ile nazal konjesyon ve seröz karakterde akıntı oluşmaktadır. Bu durum, soğuk, kuru hava ve iritanlara karşı burun mukozasının verdiği fizyolojik bir yanittir. Bu yanıtın uygunsuz olduğu durumda burunda tıkanıklık ve akıntıya yol açarak VMR tablosu oluşmaktadır³³. Bu yüzden VMR'li hastalarda kokulara, kimyasal iritanlara, soğuk havaya, ısı değişikliklerine maruz kalınca semptomlarda artma gözlenir.

Tablo 10: Kronik rinit sınıflaması.

1)AR
İntermitan
Persistan
2)Nonalerjik rinitler
a)Primer
Nonalerjik-noneozinofilik rinit (VMR)
Nonalerjik, eozinofilik rinit (NARES)
Atrofik rinit
b)Sekonder
Hormonal (hamilelik, hipotiroidizm, akromegali)
İlaca bağlı rinit (oral antihipertansifler, östrojen preparatları, fenotiyazinler, aspirin ve diğer non-steroidal antienflamatuar ilaçlar, topikal α -adrenerjikler ve topikal kokain)
Mesleksel rinit
Gustatuvar rinit
Enfeksiyöz (bakteriyal, viral ve diğerleri)
c)Granülamatöz Hastalıklar (Sarkoidoz, Wegener's granülamatosis, tekrarlayan polikondrit, rinosklerema, orta hat granülomu)

Rinitler en sık karşılaşılan hastalık gruplarından biri olup değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda görülme sıklığı için %10-40 gibi oranlar bildirilmiştir. VMR'li hastalarda oluşan yakınmalar kişinin iş ve sosyal hayatını etkilemektedir. Aynı zamanda rinit şikayetlerinin ve rinit

komplasyonlarının tedavi giderleri ve dolaylı işgücü kayıplarıyla VMR ciddi bir sosyoeconomik sorun oluşturmaktadır^{1,34}.

AR'lerin morbiditesi, sıklığı, yaşam kalitesi üzerine etkileri, yaş dağılımı ve ekonomik boyutu konusunda çok geniş çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, tanımı üzerinde henüz görüş birliği olmayan VMR için yapılan prevalans çalışmaları yeterli değildir. Epidemiyolojik çalışmaları güçleştiren başka bir durumda aynı olguda AR ile nonalerjik rinitin değişik zamanlarda görülebmesidir. Yapılan geriye dönük bir çalışmada saf AR % 43, saf nonalerjik rinit %23 ve ikisi birlikte %34 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde toplumda Nonalerjik rinit prevalansının yaklaşık olarak %57 oranında olduğunu görülmektedir. Pozitif deri testi ile birlikte AR yakınmaları olan olgularda yaşlandıkça, test negatifleşip nonalerjik rinit yakınmaları başlayabilmektedir^{35,36}. Özgül bir tanısal test pozitifliği tespit edilene kadar nonalerjik rinitlerin spesifik bir tanıdan çok içinde çeşitli alt grupları içeren bir sendrom olduğu öne sürülmektedir³¹.

Nonalerjik Rinitte Patofizyoloji

Dış uyarılara karşı oluşan nazal yanıt esas olarak mukozal kaynaklı olup, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık gibi dört temel semptom ortaya çıkarmaktadır³¹. Burun tıkanıklığı esas olarak burun vasküler yapısındaki değişikliklerle oluşurken diğer semptomlar nöral yollarla oluşmaktadır³⁷.

Burun Tıkanıklığı

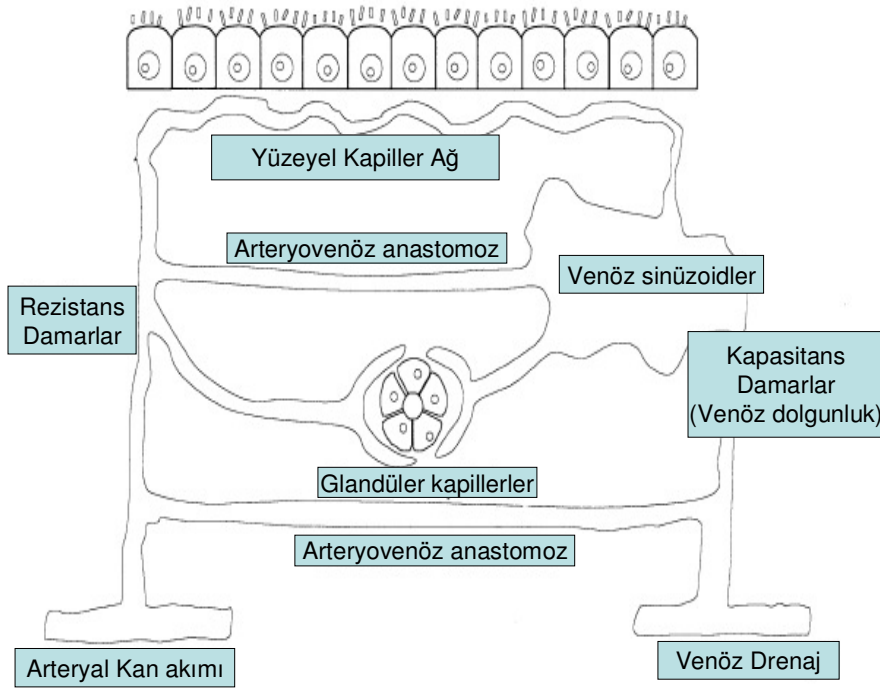
Burun tıkanıklığı temel olarak submukozal kapasitans damarlarındaki artmış kan akımına bağlıdır. Mukozal kan akımı kontrolü sempatik sistem ile sağlanırken, parasempatik sistemde buna katkıda bulunmaktadır. Sempatik uyarı çıkışı, hipotalamus kaynaklı olup, süperior servikal gangliyonda sinaps yapar, karotid pleksusdan geçer ve parasempatik lifler ile birleşerek Vidian sinirini oluşturur. Kombine sempatik ve parasempatik lifler sfenopalatin gangliyondan çıkarak burun mukozası inervasyonunu sağlarlar³¹. Burun tıkanıklığı patogenezinde nazal vasküler yapının katkısı büyüktür.

Burun Vasküler Yapısı

Nazal submukoza primer olarak sfenopalatin ve ethmoid arterler tarafından beslenen zengin damar ağına sahip olup, bazal membran altında subepitelyal ve glandüler damar ağını besleyen rezistans ve kapasitans damarlar mevcuttur³⁸. Rezistans damarlar küçük arterler, arteriyoller, ve

arteryovenöz anastomozlardan oluşurken, kapasitans damarlar venöz sinüzoidler ve küçük venlerden oluşmaktadır³⁷. Arteriyel kan akımının venöz sisteme geçmesi ya yüzeyel kapillerler aracılığıyla ya da arteryovenöz anastomozlar (%60) vasıtasıyla olmaktadır³⁸. Nazal arteriyovenöz anastomozların görevi muhtemelen ısı değişikliklerini kontrol etmektir. Nazal kavitedeki damarlar primer olarak sempatik sistemin kontrolü altındayken parasempatik sistemin buna katkısı azdır³⁷. Bölgesel kan akımının primer belirleyicisi rezistans damarlardaki kan akımı iken, kapasitans damarlardaki kan akımı nazal rezistansın primer belirleyicisidir^{31,39}. Burun vasküler yapısının şematik görünümü şekil 2'de özetlenmiştir³⁷.

Burun submukozasında bazal membran altındaki yüzeyel kapillerlerin en önemli özelliği respiratuvar epitelle döşeli mukozal yüze bakan taraflarında fenestrasyonlar olmasıdır. Bazal membranlarda yer yer boşluk olması nedeniyle bu fenestrasyonlar aracılığıyla plazma ekstravazasyonu olmaktadır. Bu da nazal sekresyona katkıda bulunmaktadır^{37,38}. Post kapiller venüllerdeki endotel hücreleri kasılabilme yeteneğine sahiptir ve endotel hücrelerinin kasılmasıyla fenestrasyonların açılması sağlanır. 5 mmsu'luk basınç farkı bu fenestrasyonlardan plazma ekstravazasyonu için yeterlidir¹⁴. Ekstravaze olan plazmada immünoglobülinler, kompleman ve koagülasyon faktörleri bulunmakta ve epitel beslenmesi ile lokal bağışıklık sistemi için gerekli olduğu düşünülmektedir^{37,38}. Diğer yerlerdeki vasküler eksüdasyonun aksine, burunda plazma ekstravazasyonunu asıl belirleyen etken postkapiller venüllerdeki fenestrasyonlardan daha çok arteriyel damarlarda mevcut pencerelerdir. Bu nedenle arteriyel ton direk plazma ekstravazasyon düzeyini etkiler³⁷. Arteriyel dilatasyonla kapiller kan akımı ve kapiller vasküler basınç arttığı için plazma ekstravazasyonu da artar.



Şekil 2: Burun Vasküler Yapısı.

Nazal mukozada arteriyel sistem, konkaların lamina propriasında belirgin valv içermeyen venöz sinüzoidlere drene olur. Kollabe olabilen büyük venöz sinüzoidler damar ağının kapasitans damarlarını oluşturur^{37,38}. Venöz sinüzoidler temel olarak alt konkada ve karşısındaki nazal septumda bulunmaktadır. Bu bölge nazal hava akımını etkilemekte olup, bu bölgenin tıkanması nazal dirençte artmaya neden olmaktadır^{31,39}. Vasküler konjesyon konkalarda büyümeye neden olarak nazal hava akımı rezistansında artmaya yol açar. Normalde arteriyel kan akımı ve venöz dolgunluk sempatik sistemin kontrolü altındadır³⁷. Sempatik sistem nörotransmitterler olarak norepinefrin ve nöropeptid Y kullanarak nazal kavitede vazokonstrüksiyonla venöz dolgunluğu azaltır^{2,38}. Egzersiz anında olduğu gibi, artmış sempatik aktivite ile kapasitans damarlarda konstrüksiyon ve nazal hava akımında artma olur. Horner sendromunda olduğu gibi sempatik inervasyonda azalma olduğunda lezyon tarafında burun tıkanıklığı oluşur³⁸. Adrenerjik reseptörlerin α_{1A} , α_{1B} , α_{1c} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , ve β_1 , β_2 , β_3 şeklinde çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır⁴⁰. Bunlardan en potent vazokonstrüktör α_{2c} dir⁴¹. Sempatik sistem aktivasyonu ile sonuç olarak vazokonstrüksiyon ve nazal sekresyonda azalma olmaktadır. Sempatik kontroldeki döngüsel değişiklikler normal kişilerin %80'inde görülen konjesyon

ve dekonjesyon evrelerinden oluşan nazal döngü adı verilen fizyolojik olaya neden olmaktadır. Nazal döngü, nazal konjesyonu olan kişilerde daha çok fark edilmektedir^{31,35,42}.

Parasempatik sistem ise sempatik sistemin aksine, asıl olarak vazodilatör olarak görev yapmaktadır. Bunun için kullanılan nörotransmitterler ise asetilkolin, VIP ve NO'dur⁴¹. Parasempatik sistem için dört tip muskarinik reseptör (M1→M4) ve beş tip muskarinik reseptör geni (m1→m5) tanımlanmıştır. M3 muskarinik reseptörler bezler, arteriyoller ve venler üzerinde en fazla bulunan muskarinik reseptör alt tipi olup, alt konkanın fizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Nazal mukozada M3 muskarinik reseptörlerle salgı bezlerinin salgı miktarlarında artma oluşurken; M2 reseptörler inhibitör otoreseptör olarak çalışmaktadır^{43,44}.

Burun Akıntısı

Sempatik, parasempatik ve duyuşal sinirler nazal kavitede vazodilatasyon, vazokonstrüksiyon, plazma ekstravazasyonu ve erektil doku dolgunluğu gibi vasküler olayları kontrol ederler. Nazal septum ve konkalar, goblet hücreleri, silyalı ve silyasız hücreler ve bazal hücreler içeren tipik yalancı çok katlı solunum sistemi epiteli ile kaplıdır. Kolumnar hücreler 25µm boyunda ve 7µm genişliğinde olup bazal membran üzerinde gittikçe incelerek 2-4 µm'ye inmektedir. Her hücre 300-400 adet mikrovillus içermektedir. Bu mikrovilluslar 2µm uzunluğunda ve 0.1µm çapında olup parmak şeklinde sitoplazmik uzantılar göstermekte olup nazal mukoza yüzey alanını arttırmak ve kurumayı önlemek gibi fonksiyonları vardır. Silyalar yaklaşık 6µm uzunlukta ve 0.25µm çapındadırlar⁴⁵. Nazal mukozadaki epitelyal bağlantılar intertisyel sıvı miktarını kontrol ederek nazal kaviteye giden hava akımını düzenlerler. Bradikinin ve SP gibi faktörler epitelyal hücre fonksiyonlarını etkilerler. Epitel tabakasının altında kapillerler ve postkapiller venüllerden oluşan yoğun bir ağ vardır. Bu zengin ağ tabakası submukozal salgı bezleri etrafında da bulunmaktadır. Salgı bezleri seröz ve müköz hücreleri içermektedir. Müköz hücrelerin sekresyonları yüksek moleküler ağırlıklı mukoglikoproteinler içermekte ve respiratuar mukusun jel fazını (0.5-2.0 µm kalınlığında) oluşturmaktadır. Seröz hücreler laktoferin, lizozim ve sekretuar immünglobulin A gibi nonspesifik anti bakteriyel savunma proteinlerini üretmektedir. Seröz sıvı sol fazını oluşturmakta ve yaklaşık 7-10µm kalınlığındadır. Bez hücreleri genel olarak parasempatik kolinerjik sistem

tarafından kontrol edilmekte olup, lökotrienler, prostoglandinler, elastaz ve kimaz gibi lokal faktörlerden de etkilenmektedir^{40,46}.Burun mukoza yüzeyi yaklaşık olarak 150 cm² olup günde 0.5-1 ml / cm² mukus üretmektedir³⁹. Nazal salgıların yaklaşık %95'ini su oluşturmakta olup geri kalanı glikoprotein ve iyon kombinasyonundan teşkil olmaktadır. Su ve iyonlar esas olarak seröz bezlerden salgılanmakta ve kapiller ağdan transüstasyonla meydana gelmektedir. Lamina propriadaki goblet hücreleri ve serömüköz bezler müküs üretirler. Müküs, hücre içindeki golgi cisimciğinde yapılır ve 1-2 µm' lik damlacıklar halinde ekzositoz yolu ile salınırlar. Goblet hücreleri direk temasla yanıt verir iken seröz ve müköz bezler parasempatik kontrol altındadır. Erişkin nazal mukozasının her mm²'de 5700-11000 goblet hücresi bulunmakta olup septumun alt kısmında ve konkalarda yoğun olarak bulunmaktadır. Müköz hücreler ve goblet hücreleri asidik glikoproteinler (siyalomüküs ve sülfomüküs) salgılar iken seröz hücreler nötral glikoproteinler (fukomüküs), enzimler (lizozimler ve laktoferrin) ve IgA salgılamaktadır. IgA nazal sekresyondaki toplam proteinlerin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Mukusun kuru ağırlığının %80'nini glikoproteinler oluşturmaktadır. Normal bir nazal sekresyonun %95'ini su, %2-3'ünü protein ve glikoproteinler, %1'ini lipidler, %1'ini mineraller ve %0.02'sini DNA oluşturmaktadır⁴⁶.

Nazal mukozadaki seröz ve müköz salgı bezleri uyarıldığında nazal sekresyonda artış olmaktadır. Mukus üretimi ve sekresyonu beyin sapındaki süperior salivatuvar nükleusdan gelen parasempatik kontrol altındadır. Postgangliyonik parasempatik liflerin nazal sekresyon oluşumundaki etkileri nazal damarlar üzerine olan etkilerinden daha fazladır. M3 ve daha az oranda da M1 muskarinik reseptörlerinin nazal submukozal salgı bezleri sekresyonunda görevli olduğu gösterilmiştir. M3 muskarinik reseptörleri glandlar, arteriyoller ve venler üzerinde en fazla bulunan muskarinik reseptör alt grubudur. Metakolinle yapılan provokasyon testlerinde bu reseptörler üzerinden nazal sekresyonda artış olmaktadır^{31,35,43}.

Seröz bezlerden salgılanan sıvı daha az visköz olup laktoferin, lizozim, salgısal IgA ve IgM gibi anti bakteriyel proteinler içerir. Seröz sıvı nazal salgının sol tabakasını oluşturur iken submukozal müköz bezlerden salgılanan mukoglikoproteinler ise nazal mukusun jel fazını yapar. Mukozal yüzeyde jel faz, seröz sol fazın üzerinde yer alır. Epitelyal silyalar sol tabakasının içinde

hareket ederek jel fazı iletilerek partiküller, enfeksiyöz ajanlar ve diğer debrisler farenkse yönlendirilerek uzaklaştırılmış olur^{31,35}.

Burun akıntısının oluşmasında submukozal bezlerin aşırı uyarılması dışında kan damarlarından plazmanın damar dışına çıkışı da rol oynamaktadır. Burada etkili olan kimyasal ajanlar SP, histamin, kinin ve lökotrienlerdir. Plazmanın damar dışına çıkışı arteriyovenöz basıncın etkisi ile pencere kapillerlerden olmaktadır⁴⁰. Epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağlar nazal kaviteye geçecek intertisyel sıvı miktarını belirler ve bu bağlar enflamatuvar ve hidrostatik faktörlerden etkilenir. Ekstravaze olan plazma, albumin, immünglobulinler, kinin faktörleri, pıhtılaşma faktörleri, kompleman, pıhtılaşma ve fibrinolizis faktörlerini içerir. En belirgin ve ani plazma ekstravazasyonu nosiseptif uyarı ile olmaktadır³¹.

Burun Kaşıntısı ve Hapşırık

Kaşıntı ve hapşırık refleksleri duyuşal sinir uçlarının uyarılması ve santral nöral refleksler aracılığı ile oluşmaktadır. Bu yüzden burun kaşıntısı ve hapşırık fizyolojisinden önce burun nöroanatomisini özetlemek yerinde olacaktır.

Burun Nöroanatomisi:

Burun mukozası, alt hava yollarını inhalan allerjenler, virüsler, kimyasal reaktanlar, mikrobial kolonizasyonlara karşı korumak amacıyla birçok sinir lifi ile inervasyona sahiptir. Trigeminal sinirin duyuşal uyarımı yanında parasempatik ve sempatik sinir sistemiyle oluşan aksonal refleksler sayesinde alt solunum yolları allerjen ve yabancı maddelere karşı korunmaktadır⁴¹.

Parasempatik Sinirler:

Burun mukozasının parasempatik inervasyonu pons ve bulbus arasındaki bileşkede bulunan süperior salivatuvar nükleusta başlar⁴⁷. Sekretomotor lifler bu noktada n. intermedius'a (Wirsberg siniri) girer⁴⁸. Bu sinir beyin sapı ve internal akustik kanal arasında seyrederken, internal akustik kanalda fasiyal sinirin motor lifleri ile birleşir. Genikulat gangliyonu çaprazladıktan sonra lifler n. petrosus majör adını alır ve temporal kemiğin çatısından orta kulak boşluğuna girer. Temporal ve sfenoid kemik arasındaki bileşkede karotid arter lateral duvarı üstünde seyrederek pterigoid kanala girer ve sempatik lifler ile birleşerek Vidian siniri oluşturur. Pregangliyonik, parasempatik, sekretomotor lifler sfenopalatin gangliyonuna girer ve sinaps yaparak postgangliyonik lifler olarak nazal mukoza ve submukozal glandlara dağılır⁴⁷. Vidian sinirin son dağılımları

trigeminal sinirin maksiller dalı ile olmaktadır^{47,49}. Sfenopalatin gangliyonda sinaps yaptıktan sonra postgangliyonik lifler sfenopalatin foramende medialde seyreder ve maksiller sinirin sfenopalatin dallarını vererek nazal kavite lateral duvarı ile septumun inervasyonunu sağlar. Posterior nazal ve nazopalatin sinir yalnız genel duysal lifleri içermez, parasempatik ve sempatik sekretomotor lifleri de içerirler. Benzer şekilde nazopalatin sinir insiziv forameninden geçer ve damak ön kısmındaki müköz glandlara sekretomotor lifler taşır. Sert damağın arka bölümü ve yumuşak damağın sekretomotor lifleri n. palatinus majör ve minör ile taşınmaktadır⁴⁷. Postgangliyonik parasempatik nöronlar esas olarak asetilkolin salgılamakta olup, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), peptidin histidin metiyonin (PHM) ve peptidin histidin izölösün (PHI) gibi diğer aracı maddeler sinirin depolarizasyonu sonucu salgılanabilmektedir³¹. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin hızlı bir şekilde asetilkolinesteraz ile yıkıma uğramakta olup asetilkolin yapımı ve yıkımı arasındaki denge hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir⁵⁰. VIP ve ilişkili peptidler adenil siklazı aktive ederek antienflamatuvar bir etki göstermektedirler. Kolinerjik sinirlerden asetilkolin ve duysal sinirlerden taşıkininlerin salınımını düzenlemektedirler⁵¹. Asetilkolin salınımı vazodilatasyon ve artmış salgı bezi aktivitesine neden olmaktadır. Düşük oranda sinir uyarımında asetilkolin tek başına damarlar üzerinde etki gösterebilmektedir. Yüksek orandaki uyarımında ise VIP, atropine dirençli vazodilatasyona neden olup, asetilkolin salınımını baskılamaktadır⁵².

Küçük çaplı ganglion hücrelerinden VIP yanında nitrik oksit (NO) salgılanmaktadır. NO, nazal mukozada Endotel Kökenli Büyüme Faktörü (EDGF) gibi çalışarak nörotransmitter salınımını ve silier hareketi artırmaktadır⁴¹. Nazal poliplerde olduğu gibi antrokoanal poliplerde de NO sentezini sağlayan indüklenebilir NO sentaz (NOS)'ın arttığı gösterilmiştir⁵³. Aynı zamanda NOS'ın AR'te de alt konkada miktarının arttığı gösterilmiştir. NO'in alt konka biyopsilerinde muskarinik reseptörlerden özellikle m1 ve m3 ile damar çevresinde, salgı bezleri etrafında ve epitelde beraber bulunması NO'in bu yapılarda parasempatik sistemin nörotransmitteri gibi davrandığını düşündürmektedir⁵⁴.

Postgangliyonik parasempatik liflerin nazal sekresyon oluşumu üzerindeki etkileri burun damarları üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Dört tip muskarinik reseptör (M1→M4) ve beş tip muskarinik reseptör geni (m1→m5)

tanımlanmıştır. M3 ve daha az oranda M1 muskarinik reseptörlerinin nazal bezlerin sekresyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ganglion hücrelerinden salgılanan asetilkolin nazal mukozada primer olarak M3 muskarinik reseptörler üzerine etki göstermektedir. M3 muskarinik reseptörler bezler, arteriyoller ve venler üzerinde en fazla bulunan muskarinik reseptör alttipi olup, alt konkanın fizyolojisinde önemli bir role sahiptir^{43,44}. Nazal mukozada M3 muskarinik reseptörlerle salgı bezlerinin salgı miktarlarında artma oluşurken; M2 reseptörler inhibitör otoreseptör olarak çalışmaktadır. Muskarinik reseptör alt tiplerinin alt konkadaki yerleşim yerleri ve boyanma miktarları tablo 11’de verilmiştir⁴³. 5HT-3, nöropeptid Y, Histamin H3, GABA B reseptörler muskarinik M2 reseptörleri gibi inhibitör otoreseptör özelliğindedir⁴¹.

Tablo 11: Muskarinik reseptörler ve alt konkadaki yerleşim yerleri.

Alt konkadaki yerleşim yeri	m1	m2	m3	m4
Epitel	Az	Az	Az	Yok
Salgı bezleri	Orta	Az	Çok	Yok
Arteriyoller	Orta	Az	Çok	Az
Venler	Orta	Az	Çok	Yok
Kavernöz sinüsler	Az	Yok	Az	Yok

Sempatik Sinirler:

Nazal mukozada sempatik sinirler egzersizde olduğu gibi vazokonstrüktör reflekslerde görev almaktadır⁴¹. Sempatik lifler, torakal 1. ve 2. segmentlerde spinal kordun intermediolateral hücre kolonundan başlayıp, spinal kordun ventral kökü ile 1. torasik spinal sinire girdikten sonra ramus communicans alba ile 1. torasik sempatik gangliyona girerler. Lifler gangliyonda sinaps yapmadan sempatik zincir içinde süperior servikal sempatik gangliyona kadar çıkar ve burada postganglionik liflerle sinaps yaparlar. Postganglionik sempatik lifler baş bölgesi ve burun mukozasının çeşitli kısımlarına dağılır. Postganglionik sempatik liflerin büyük bir kısmı süperior servikal gangliyonda

yukarı çıkar ve internal karotid arter siniri adını alır ve internal karotid arterle birlikte seyreder. Karotid kanalı çaprazladıktan sonra bu lifler n. petrosus profundus adını alır ve sfenoid kemiğin arka sınırında karotis arterinden ayrılır ve pterigoid kanala girerek n. petrosus majör ile birleşir⁴⁷. Postgangliyonik sempatik sinirlerde esas nörotransmitter noradrenalin olmakla birlikte nöropeptid Y (NPY) ve pankreatik polipeptid gibi nörotransmitterler de tanımlanmıştır^{39,52}. Noradrenalinin etkileri arterler, arteriyoller ve venöz yapılar üzerine iken NPY sadece arteriyolar konstrüksiyona neden olmaktadır⁵². Sempatik refleksler primer olarak damarlar üzerine etkilidir ve vazokonstrüksiyon yapar, trakea ve bronşlardaki salgı sekresyonundan da bir miktar sorumludur⁴¹. NPY'nin postsinaptik Y_1 ve presinaptik Y_2 reseptörleri tanımlanmıştır. Postsinaptik Y_1 reseptör aktivasyonu, noradrenalinin etkisinden daha uzun bir vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Presinaptik Y_2 reseptör aktivasyonunda ise postsinaptik noradrenalin ve NPY salınımı inhibe olmaktadır⁵⁵. NPY burun hava akımına karşı dirençte azalmaya ve bradikinin ile indüklenen plazma ekstravazasyonunda azalmaya neden olmaktadır⁴⁰. NPY hapşırık ve kaşıntıyı; alerjen, kapsaisin ve bradikinin ile uyarılan burun akıntısını azaltmaktadır. Ayrıca parasempatik ve duyuşal sinir uçlarından nörotransmitter salınımını da azalttığı düşünölmektedir⁵⁶. Adrenerjik reseptörlerin α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , ve β_1 , β_2 , β_3 şeklinde çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır⁴⁰. Adrenerjik sinir lifleri nazal mukozada arterler, arteriyoller, venler çevresinde belirgin ken salgı bezleri etrafında yok denecek kadar azdır. Damar çevresinde α_1 ve daha da fazla α_2 adreno reseptörlerin uyarılması vazokonstrüksiyona yol açar². Bunlardan en potent vazokonstrüktör α_{2c} dir⁴¹. Sempatik sistem aktivasyonu ile sonuç olarak vazokonstrüksiyon ve nazal sekresyonda azalma olmaktadır^{40,47,52,57}. β adreno reseptörlerin uyarılmasıyla rezistans damarlarda vazodilatasyon ve artmış kan akımı olmaktadır, ancak burunda β adreno reseptör etkileri α adreno reseptör etkilerine göre daha az belirgindir². β_2 reseptörler inhibitör oto reseptör olarak görev yapmaktadır. Adreno reseptörler ve etkileri tablo 12'de gösterilmiştir⁵⁸.

Tablo 12: Adrenerjik reseptörler ve görevleri.

Adrenoreseptör Tipi	Görevi
α_{1A} , α_{1B} , α_{1C}	Vazokonstrüksiyon
α_{2a} , α_{2b} , α_{2c}	Vazokonstrüksiyon, İnhibitör otoreseptör
β_1	Kardiyak etki
β_2	Bronkodilatasyon, az miktarda vazodilatasyon, inhibitör otoreseptör
β_3	Adipoz doku regülasyonu?

Sempatik sinir lifleri aynı zamanda kronik ağrı sendromunda rol oynamaktadırlar. Somatik duysal ve motor lifler aynı sinir lifleri içinde seyretmektedir. Sempatik aferentler sempatik sinirler içerisinde ilerlemektedir ancak bu sinirlerin hücre gövdeleri dorsal kök ya da trigeminal ganglionda bulunur. Bu hücreler aferent sempatik sinirlerin lateral boynuz hücrelerini aktive eder ve bu lateral boynuz hücreleri de eferent sempatik ve somatik anterior boynuz hücrelerini inerve eder. Bu yolla sempatik sistem ağrının da iletilmesinde rol oynar. Ancak bununla ilgili verilerin AR’te değişip değişmediği bilinmemektedir⁴¹.

Nazal mukozanın duysal inervasyonu olfaktor sinir ve trigeminal sinirin maksiller ve oftalmik dalı ile sağlanmaktadır. Trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanan anterior etmoidal sinir, nazal septumun ön, orta ve üst kısımları ile burun yan duvarının duysal inervasyonunu sağlar. Böylece trigeminal sinir burnun hem duysal, hem de mukozal yapılarının otonomik inervasyonunu sağlamaktadır³⁹.

Nazal mukozada yaygın şekilde ağrıyı taşıyan A δ (ince myelinli) ve C (myelinsiz yavaş iletimli) lifler mevcuttur. A δ lifleri ilk keskin ağrıdan ve nazal mukozada soğuk hissinden sorumludur. Tip C lifler ise ilk ağrıdan sonra gelen ve daha uzun ve künt ağrı olan ikincil ağrının iletilmesinde rol oynarlar. Bu nöronlar trigeminal sinirin birinci ve ikinci bölümlerinden kaynaklı nosiseptif tip C nöronlar olup SP, CGRP, GRP ve NKA gibi nöropeptidleri içermektedir⁴¹. Isı, mekanik travma, histamin, bradikinin, kapsaisin, serotonin, formaldehit, nikotin,

sigara dumanı, hidrojen ve potasyum iyonları gibi kimyasal maddeler aracılığı ile tip C lifleri aktive olur. Nosiseptif tip C lifleri uyarıldığında SP, CGRP, nörokinin A, GRP gibi bazı nöropeptidlerin salınımına yol açmakta olup vazodilatasyon ve burun mukozası bezlerinin salgısında artışa neden olmakta ve bu olay nosiseptif nöron akson cevabı olarak isimlendirilmektedir^{40,56,59}. SP bağlayan NK-1 reseptörü, NKA bağlayan NK-2 reseptörü ve NKB bağlayan NK-3 reseptörü olarak üç tip spesifik taşıyıcının reseptör proteini tanımlanmıştır. SP arteriyel damarlar üzerindeki etkilerini endotelial hücreler üzerindeki NK-1 reseptör aktivasyonu ile göstermekte ve NO salınımını indüklemektedir. SP'nin, vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus sekresyonu, seröz hücre ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin (IL-1 β , 2, 3, 4, 5, 6, TNF- α) sentezi, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu, lökosit kemotaksisi gibi etkileri tanımlanmıştır^{40,41}.

CGRP bağlanma yerleri özellikle damarlar üzerinde bulunmaktadır ve muhtemelen vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite yanında venöz sinüzoidlerde şişme ve artmış havayolu rezistansına neden olduğu sanılmaktadır. İnsan nazal mukozasında topikal CGRP uygulamasında 35 μ g dozuna kadar bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁴⁰.

NEP ve anjiyotensin konvertir enzim gibi peptidolitik enzimlerin de nazal mukozanın nörojenik inflamasyonunda rolü olduğu sanılmaktadır⁴⁰. NEP epitelyal hücrelerde ve submukozal bezlerde bulunmakta olup viral enfeksiyonlarda azalmakta, sigara dumanı ve ozon etkisi ile tahrip olmaktadır. Bunların sonucunda bu proteazın seviyesinin düşmesi nöropeptidlerin proenflamatuvar etkilerinin artmasına ve aşırı rinit yakınmalarına neden olmaktadır³¹.

Santral sinir Sistemi Bağlantıları:

Bu şekilde kompleks sinir ağıyla ve bu sinir ağının santral sinir sistemi ile olan bağlantılarıyla nazal mukoza inerve edilmekte ve AR'le ilgili semptomlar ve refleksler ortaya çıkmaktadır.

Nazal mukozada aferent duyuusal lifler trigeminal sinir içinde taşınırlar. Santral sinir sisteminde trigeminal nosiseptif nöronlar ponsa ve burdan da trigeminal spinal traktusa girerler. Trigeminal spinal traktustaki nöronlar da spinal traktus çekirdeğinin pars kaudalis kısmında, alt medullada ve spinal kordun servikal segmentinin üst üç kısmında sonlanırlar. Pars kaudalisteki

nöronlar orta hattı çaprazlayarak karşıya geçerler ve trigeminotalamik traktus içerisinde ventral posterior talamik çekirdekte sonlanırlar. Ağrıyı ve yüksek ısıyı taşıyan duyu lifleri talamusta kontrol edilir. Pariyetal kortekste bulunan üçüncül liflerle nazal uyarının yeri tespit edilir. Glossofaringeal sinir aferentleri de dilin arka 1/3'ünü, üst farinksi, tonsilleri, tuba östakiyi inerve eder. Bu ısıya duyarlı ve nosiseptif nöronlar trigeminal spinal traktusun dorsal bölümünde sonlanırlar, bu nedenle bu bölgeler de AR'le ilişkilidir. Santral bölgelerin uyarılmasıyla AR'in ana semptomları olan kaşıntı hissi ve nazal konjesyon gerçekleşir⁴¹.

Aferent internöronların, traktus solitarius, nucleus ambiguus, 7. Kranial sinirin salivatuvar nükleusu ile olan bağlantıları parasempatik reflekslerin oluşmasını sağlar. 7. Kranial sinir lifleri sfenopalatin ganglionda sinaps yaparlar ve sempatik sinirlerle birlikte vidian kanala girerek nazal mukozaya dağılırlar. Bu postganglionik nöronlar asetilkolin, VIP, PHM, NO üretilmesini sağlayan nitrik oksit sentaz gibi parasempatik refleksleri artıran araçılar bulundurlar^{31,41}. Alerjenle karşılaşmadan sonra parasempatik refleksler hızlı bir şekilde devreye girer, alerjenle nazal provokasyonla ilk 3 dakika içinde VIP parasempatik refleksler aracılığıyla salınır¹⁴.

Trigeminal sinirle aferent lifleri taşınan nosiseptif nöronlar aracılığıyla lokal kaşıntı refleksi ortaya çıkarken aynı zamanda santral merkezlerin uyarılmasıyla sistemik hapşırma refleksi ve glandüler mukus sekresyonu ile konjesyonda artma oluşur⁴¹.

AR'te immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan histamin yanında nonalerjik rinitte oluşum mekanizmalarını tetikleyen mekanik travma, ozmolar değişiklikler, vasküler distansiyon, kapsaisin gibi uyarılar tip C nosiseptif nöronları uyarır ve refleks arkını başlatır. Uyarılan bu sinirler nosiseptif sinir aksonal cevabını oluştururlar ve vazodilatasyona katkıda bulunan SP,CGRP gibi nörotransmitterler salgırlar^{40,56,59}.

Bu şekilde kompleks patofizyolojiye sahip olan nonalerjik rinitlerin kendi içerisinde alt başlıkları: VMR, NARES, hormonal rinit, ilaca bağlı rinit, mesleki rinit, hormonal rinit, gustaturar rinit, atrofik rinit şeklinde sınıflandırılabilir¹⁵.

Vazomotor Rinit

Yaklaşık 50 yıl kadar önce ilk tanımlaması yapılmasına rağmen üzerinde kabul görülen net bir isimlendirme olmamakla birlikte, perennial Nonalerjik rinit, idiyopatik rinit, nonalerjik noneozinofilik rinit, intrinsik rinit, otonomik rinit

şeklinde de adlandırılmaktadır^{27,47,57,60-63}. Primer semptomları burun tıkanıklığı ve akıntısı olmakla birlikte; kaşıntı ve hapşırık nadiren de olsa görülebilmektedir^{36,57,64}. Yapılan çalışmalarda VMR'lilerin majör semptomu burun tıkanıklığı iken, AR'li hastalarda akıntı, kaşıntı ve göz irritasyonu daha ön planda bulunmuştur. Astımla birlikte görülme sıklığı AR'te daha yüksek olup, yakınmaların ağırlığı yönünden VMR sadece burun tıkanıklığı ya da sadece burun akıntısı hakimiyetinde geçebilir⁶⁵. VMR, genelde diğer etiyolojik nedenlerin ortaya konulamadığı veya diğer nonalerjik rinit tiplerinin ayırt edildiği durumlarda konulabilen bir tanıdır. Rinit yakınmalarını açıklayan alerjik, enfeksiyöz, yapısal bir neden, ilaç kullanımı veya eşlik eden bir sistemik hastalık yoktur. VMR tanısı için deri testleri negatif olmalı, serum IgE seviyesi normal düzeyler içinde olmalı ve nazal sitolojide eozinofili bulunmamalıdır³⁶. VMR genelde orta yaş erişkinlerde görülmekte olup, 50 yaş üzerinde görülen kronik rinitlerin en yaygın nedenidir ve ileri yaşlarda ortaya çıkan bir rinit tablosu aksi ispat edilene kadar VMR olarak kabul edilmelidir³¹. AR yakınmaları hastaların yaklaşık %70'de 20 yaşından önce ortaya çıkmaya başlar iken VMR'li hastaların ise %70'i 20 yaşından sonra semptomatik olmaya başlamaktadır^{31,36}. VMR'in genel popülasyondaki prevalansı %5-10 olarak hesaplanmış ve bayanlar lehine bir artış gözlenmektedir⁶⁶.

Patofizyoloji

VMR, alevlenmeler ile karakterize, yıl boyu süren, ani başlayan ve genellikle kısa süreli burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı, nadiren de kaşıntı ve hapşırık şikayetlerinin olduğu, hiperreaktif bir burun mukozası hastalığıdır. AR'e göre VMR patofizyolojisi daha az bilinmektedir. Kişinin otonom sinir sistemi dengesinin, fizyolojik yapısının ve psikolojik durumunun bu yanıtın şiddeti üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir^{47,60,67,68}. Nazal kan akımındaki değişiklikler, artmış nazal sekresyon, epitelyal hücre disfonksiyonu ve nöropeptid fonksiyon dengesizliğinin şikayetlerin ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir. VMR'li hastalarda artmış bir vazomotor refleks açık olarak gösterilememiş olsa da bu kişilerin iritanlara karşı daha hassas olduğu yada nazal reflekslerin nöral kontrolünde bir dengesizlik olduğu görülmektedir^{31,35}. Bu hastaların nazal mukoza elemanlarının hücresel düzeyde sinir uyarımına aşırı yanıt geliştirdiği gösterilmiştir⁶⁹. Hastalar oda veya vücut yüzeylerinde meydana gelen ısı değişikliklerine, soğuk ve kuru havaya, yüksek nem, sigara dumanı,

boya, çamaşır suyu, parfüm gibi keskin kokulara, egzoz dumanı ve diğer inhale edilen rahatsız edici maddelere karşı ani gelişen burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı gibi aşırı yanıtlar gösterebilmektedirler^{1,31,35,70,71}. Bu aşırı yanıt, metakolin, kapsaisin ve histaminle yapılan uyarma testleri ile gösterilmiştir^{35,69,72-75}. Ayrıca kuru ve soğuk hava ile yapılan çalışmalarda nazal hiperreaktivite gözlenmektedir^{76,77}. Pozisyonel rinomanometrik çalışmalarda VMR'li hastalarda arkaya yaslanma veya sırtüstü yatma durumlarında nazal dirençte %80'den fazla artış olmakta ve VMR'li hastaların vücut pozisyonundaki değişikliklere karşı konkaların anormal bir cevap verdiği gösterilmektedir. Ek olarak dalma refleksi (yüze soğuk su uygulandığında oluşan bradikardi ve periferik vazokonstrüksiyon) oluşturulduğunda VMR'li hastalarda nazal direnç artışı normal kişilere göre daha fazla olmaktadır. Bu bulgularda yine VMR'li hastalarda anormal nazal otonomik kontrolü düřündürmektedir⁶⁰. Ayağa soğuk su uygulaması yapılan VMR'li hastalarda nazal volümdede meydana gelen azalmanın nedeni olarak nazal mukoza sempatik vazomotor yanıtının inhibe olduğu öne sürülmüřtür⁷⁷.

Nazal mukoza sempatik (adrenerjik), parasempatik (kolinerjik) ve peptiderjik (nonadrenerjik, nonkolinerjik) sinirler ile inerve olmaktadır. Sempatik sistem vazokonstrüksiyon ve nazal sekresyonda azalmaya neden olur iken parasempatik sistem vazodilatasyona ve nazal sekresyonda artışa neden olmaktadır. VMR'de, parasempatik sistemin sempatik sistemden daha fazla çalıştığı, dengenin parasempatik sistem lehine bozulduğu öne sürülmektedir⁷⁸⁻⁸². Parasempatik sistem aktivasyonu bu kişilerde yalnız burunda değil otonomik sistemin etkilediği tüm sistemlerde de görülebilmektedir. VMR'li hastalarda izometrik egzersizlere karşı oluşan otonomik yanıt (kalp hızında, sistolik ve diyastolik kan basıncında artma, nazal havayolu direncinde azalma) sempatik sistem aracılığıyla meydana gelmektedir. Bu hastalarda aksiller bölgeye uygulanan basınç ve egzersize karşı nazal direnç artışı şeklinde değişiklikler görüldüğu bildirilmiş ve bunun sempatik sistem hipoaktivitesi ya da sempatik ve parasempatik sistem arasındaki bir denge bozukluğuna bağlı olduğu sonucuna varılmıştır^{83,84}. VMR'li hastalarda otonomik sistemin değerlendirilmesi amacıyla kantitatif sudomotor akson refleksi testi, derin solunuma karşı kalp hızı cevabı, valsava manevrasına bağlı kalp hızı ve kan basıncındaki değişiklikler, termoreglatuvar terleme testi çalışılmış ve bu hastalarda parasempatik ve

sempatik sistem arasındaki dengesizliğin daha çok sempatik sistem hipoaktivitesine bağlı olarak göreceli parasempatik sistem hiperaktivasyonu şeklinde olduğu ileri sürülmüştür⁸¹. VMR'li hastalarda kardiyovasküler sistem parametrelerinde parasempatik tonusa doğru bir kayma olduğunu ve bu hastalarda otonom sinir sistemindeki dengesizliğin parasempatik sistemin aktivasyonuna bağlı olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur⁸⁵. Yine asetilkolin salınımını inhibe ederek periferik kolinerjik sinirleri inaktive eden Botulinum toksiniyle VMR şikayetlerinin azaldığını gösteren yayınlar; VMR'te parasempatik üstünlüğü savunur niteliktedir⁸⁶.

Peptiderjik sinirlerden salgılanan nöropeptidlerin de VMR patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir^{31,61}. Peptiderjik sinirler; NO, VIP, NPY, SP, NKA ve CGRP gibi nörotransmitterler kullanmaktadır. İki peptiderjik sinir sistemi tanımlanmış olup, birincisi klasik nörotransmitterlerle birlikte olanlardır. Bunlar özellikle kolinerjik sistemde asetilkolin ile birlikte bulunan VIP ile NO ve adrenerjik sistemde noradrenalin ile birlikte bulunan NPY'dir. İkinci bölüm C-liflerinde bulunanlardır ve duyuşsal nöropeptidler olarak da bilinen SP, NKA ve CGRP olarak tanımlanmıştır⁸⁷. Tip C liflerin uyarılması ile SP, NKA, CGRP salgılanmakta ve buna bağlı vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu olmaktadır.

Mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, nötrofiller ve lenfositler gibi enflamatuar hücrelerin ARteki rolleri ortaya konmuş olmasına rağmen VMR'deki etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Ancak IgE'ye bağlı olmayan immünolojik yanıtların VMR'de rolü olduğu düşünülmektedir. ARlerde görülen IgE'lerin mast hücre duvarına bağlanması ve sonrasında gelişen mekanizmalarla mast hücre degranülasyonunun oluşması dışında, IgE'ye bağlı olmadan mast hücre degranülasyonu VMR patofizyolojisini açıklamaya çalışan diğer bir mekanizmadır. Soğuk veya kuru hava gibi immünolojik olmayan bir uyarının burun sekresyonlarının hiperozmolalitesine ve kurummasına yol açtığı, bununda mast hücre degranülasyonuna neden olduğu, açığa çıkan histamin ve diğer kimyasal aracı maddelerin rinit sürecini başlattığı gösterilmiştir^{31,88}. VMR'li hastalarda doku mast hücresi oranı AR'li hastalardan daha yüksek oranda olduğu, dokudaki eozinofil oranı ile epitelyal hasar arasında direk bir ilişki olmasına rağmen, mast hücresi oranı ile epitel hasarı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir⁸⁹.

VMR'de enflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünölmekte olup, nükleer faktör-κB, interlökin-1 için transkripsiyon faktörü, tümör nekroz faktör-α, GM-CSF ve NO'in VMR patofizyolojisinde rolü üzerinde çalışmalar yapılmıřtır⁶⁶. NO vasköler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve muhtemelen glandöler sekresyon ve respiratuar epitel silya fonksiyonlarında etkili olmaktadır^{53,90,91,92}. VMR'li hastaların kavernöz sinüs vasköler düz kas hücrelerinde NO sentaz aktivitesinde artış gözlenmiştir^{90,93}.

Yaşlanma ile nazal mukozada silyalı epitelden çok katlı yassı epitel metaplazi olmakta, goblet hücresi ve submukozal bez sayısı ve kavernöz doku kanlanması azalmaktadır. Burun kurumaya ve kabuk yapmaya eğilimlidir. Kan damarlarındaki tonus da azaldığından burun tıkanıklığı belirgin hale gelir. Nazal mukozada meydana gelen bu değişiklikler VMR'in daha geç yaşta ortaya çıkma nedeni olarak düşünölmektedir³¹.

VMR oluşum mekanizmaları arasında nazal travmanın rolü olduğu iddia edilmiş olup, nazal travma geçiren 802 hastada VMR gelişme oranı %11 olarak bulunmuştur. Travma sonucunda VMR oluşumunda nazal mukozadaki parasempatik sinir uçlarının uyarılması veya lokal refleksler ile salınan nöropeptidlerin etkisi olduğu öne sürölmüştür⁵⁰.

VMR'li hastalarda müsin 1 transmembran gen ekspresyonunun azalmış olduğu bulunmuş ve buna bağlı olarak anormal nörojenik sinyallerin tetiklenmesine bağlı burun akıntısında artış olabileceği öne sürölmüştür⁹⁴.

VMR ile Larengofarengeal reflü (LFR) arasındaki ilişki de incelenmiş ve VMR ile birlikte LFR'si olan hastalarda sadece LFR'li hastalara göre otonom sinir sistemi disfonksiyonu derecesinin daha fazla olduğu bildirilmiştir⁹⁴.

Semptomları AR semptomlarına benzediği için rahatlıkla AR'le karışabilmektedir. AR ve VMR'in öykü ile ayırıcı tanısı tablo 13'te özetlenmiştir⁶⁰. Mullarkey ve ark. puanlama sistemi kullanarak hastaları AR, muhtemel AR ve Nonalerjik rinit (VMR ve NARES) olarak sınıflamışlardır²⁸(Tablo 14).

Tablo 13 : AR ve VMR ayırıcı tanısı.

Öykü	Vazomotor rinit	Alerjik rinit
Semptom seyri Semptom	Yıl boyu Burun tıkanıklığı, burun akıntısı	Yıl boyu , mevsimsel Burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık,burun tıkanıklığı
Başlama yaşı	Erişkin	Çocukluk
Uyarıcı faktörler		
Alerjen	Yok	Var
Nonspesifik iritanlar	Var	Var
Atopi öyküsü	Nadir	Sık
Diğer atopik hastalıklar	Yok	Var
Astım	Nadir	Sık

Tablo 14: Alerjik ve Nonalerjik rinit ayırımında puanlama sistemi

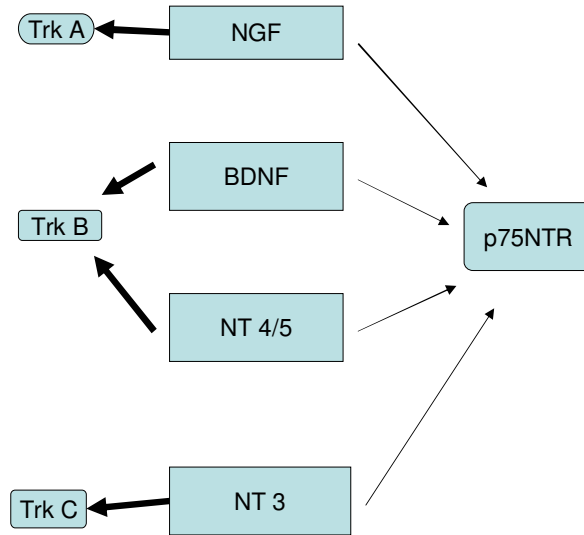
	Puan
Öykü;	
Mevsimler ve/veya spesifik alerjenler	+1
Fizik bakı ;	
Beyaz veya mavi mukoza ve/veya açık renkli mukus	+1
Laboratuvar;	
≥ 2+ cilt testi	+1
IgE> 50 U/ml	+1
Artı puanlar;	
Hikaye ile korele cilt testi	+2
Pozitif hikaye yada pozitif cilt testi ile birlikte IgE > 100 U/ml	+2
	Toplam puan
AR	5-6
Muhtemel AR	3-4
Nonalerjikrinit	0-2

Nörotropinler

Nörotropinler, reseptör afiniteleri ve fizyolojik etkileri bakımından birbirine benzer proteinlerdir. Bu protein grubu içerisinde İlk prototip olarak bulunan NGF yanında BDNF, NT-3 ve Nörotropin 4/5 bulunmaktadır. Nörotropin 6 ve 7 ise başka türlerde izole edilmiştir⁴.

Nörotropinler ilk kez 1950'lerde Levi- Montalcini ve Hamburger tarafından NGF'nin icadıyla tıp literatürüne kazandırılmıştır⁶. 119 aminoasitten oluşmuş bir protein olan ve NGF ile % 50 benzerlik gösteren NT-3 ise 1990'da Jones ve Richard tarafından klonlanmıştır⁸.

Nörotropinler preproproteinler olarak sentezlenirler ve daha sonra küçük peptidlere bölünerek aktif protein haline gelirler. Bu proteinler fizyolojik etkilerini bağlandıkları reseptörler aracılığıyla gerçekleştirirler. Nörotropin ailesinin bağlandığı reseptörler 2 çeşittir: 1) Özgül yüksek afiniteli tropomiyozin ilişkili tirozin kinaz reseptörü (Trk) 2) Özgül olmayan tüm nörotropinlerin bağlandığı tümör nekroz faktör grubu üyesi olan p75^{NTR}. NGF TrkA reseptörüne özgül olarak bağlanırken, Trk B reseptörüne BDNF ve Nörotropin 4/5 bağlanır. NT-3 ise Trk C reseptörüne özgül olarak bağlanır⁶. Şekil 3'te nörotropinlerin bağlandığı reseptörler şematik olarak gösterilmektedir⁴.

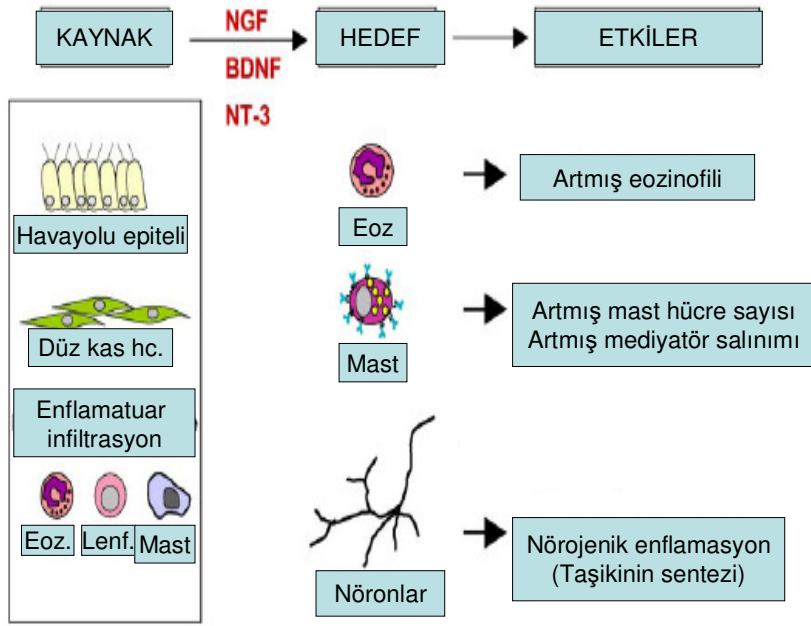


Şekil 3: Nörotropinlerin yüksek afiniteli Trk ve düşük afiniteli p75^{NTR} reseptörleriyle ilişkileri.

Nörotropinler reseptörlerine bağlanarak esas olarak sinir sisteminde etkilerini gösterirler. NT-3, Trk C reseptörüne bağlanarak duyu ve motor nöronların, serebellar granüler hücrelerin ve periferik sinir sistemi öncülerinin farklılaşmalarını, proliferasyonunu ve yaşamlarını devam ettirmelerini sağlamaktadır⁹⁵. Nöron hücrelerinde Trk reseptörleri bulunmaktadır ve NGF duyu sinirlerde aksiyon potansiyelinin devam etmesini sağlamaktadır. Trk A aktivasyonu ile NGF, sempatik sinirlerden nörotransmitter salınımını artırmaktadır. Parasempatik ganglion hücrelerinde de asetilkolin salınımını artırdığı gösterilmiştir. NT-3 ve BDNF de presinaptik alana etki ederek sinaptik iletinin daha etkin olmasını sağlamaktadır⁹⁶. Sinir sisteminin farklılaşmasında etkili oldukları için nörotropinlerin kötü prognozlu medulloblastom gibi sinir sistemi tümörlerinde bulunması hastaların yaşam süresini uzatmaktadır. NT-3 bu tümörlerde Trk C reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içi iskelet sistemini, hücre içi sinyal yollarını etkileyerek farklı proteinlerin üretilmesini sağlamakta ve tümörün farklılaşmasına neden olarak prognozu iyileştirmektedir⁹⁵.

Santral ve periferik sinir sistemine etkileri yanında son zamanlarda nörotropinlerin bağışıklık sistemi hücreleri ile sinir sistemi arasındaki iletişimi sağladıkları ve nöronal enflamasyona katkıda buldukları gösterilmiştir^{4,5,6,7,8}. Nörotropinlerin belirgin olarak alerjik enflamasyonda arttığı, ancak yenidoğan viral enfeksiyonları gibi diğer enflamatuvar olaylarda artış gösterebilmektedir⁹⁶. Alerjik enflamasyonda ortaya çıkan histamin duyu sinir lifleri üzerindeki H1-R reseptörüne bağlanarak daha önceden sinir liflerinde bulunan SP, CGRP, NKA, GRP gibi bazı nöropeptidlerin salınımına yol açmaktadır. Bu olay nörojenik enflamasyonun temelini oluşturmaktadır. Ortaya çıkan taşıkininler (SP, NKA ve NKB) sırasıyla NK-1, NK-2, NK-3 özgül reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus sekresyonu, seröz hücre ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin sentezi, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu, lökosit kemotaksisi gibi etkilere neden olmaktadır^{40,56,59}. Nörotropinler de sentezlendikleri hücrelerden sinir liflerini etkileyerek taşıkininlerin salınmalarını artırır, böylece nöronal enflamasyona katkıda bulunmuş olurlar. Bu olaya nöronal plastisite denilmektedir⁷. Taşikininler gibi nöropeptidler çabuk yıkıldıkları için etkileri sentezlendikleri bölgeyle sınırlı ve kısa sürelidir. Ancak nörotropinlerin alerjik enflamasyonda uzun süreli üretildiği ve uzun etkili araçlar olarak görev yaptıkları bilinmektedir⁴.

Nörotropinlerin kaynağı olarak enflamasyon bölgesindeki epitel, sinir hücreleri, eozinofiller, monositler, makrofaj ve mast hücreleri, lenfositler gibi bağışıklık sistemi elemanları, düz kas hücreleri gösterilebilir. Nörotropinler üretildikten sonra yine bu hücreler üzerinde etki ederek otokrin bir şekilde enflamasyona katkıda bulunurlar⁴. Nörotropinler enflamasyon bölgesine eozinofiller ve mast hücrelerinin kemotaksisle gelmesini sağlarlar, IL-4 ve IgE sentezine katkıda bulunarak immünolojik reaksiyonun Th2 ağırlıklı olmasını sağlarlar. Fare deneylerinde Th2 üzerinde NT-3 Trk C reseptörü bulunurken Th1'de rastlanmamıştır. Nörotropinlerin alerjik astımda plazma hücrelerinin yaşam sürelerini artırdığı ve IgE sentezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bronkoalveolar lavaj sıvısında alerjik astım olgularında nörotropin miktarının daha fazla olduğu ve alerjene maruziyetle daha da arttığı gösterilmiştir. Alerjik astımda nörotropinlerin düz kas hücrelerinin migrasyonuna ve enflamatuvar mediatör salınımına katkıda buldukları gösterilmiştir. Alerjik enflamasyon bölgesinde nörotropinlerin mast hücre sayısını artırdığı, NGF'nin mast hücreleri ve bazofiller için büyüme ve gelişme faktörü olduğu, yine NGF'nin mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Nörotropinler yine mast hücreleri, granülosit ve makrofajlardan sitokin salınımını tetiklemektedir. B hücrelerinden IgE sentezleyen plazma hücreleri dönüşümü sırasında da nörotropinler etkili bulunmuştur. Nörotropinlerin neden olduğu diğer fizyolojik değişiklikler arasında eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisi, B ve T hücre proliferasyonu, Th2 hücrelerinden sitokin salınımı sayılabilir^{4,5,6,7,8}. Atopik dermatitli olgularda deride mast hücrelerinde, keratinositlerde, fibroblastlarda ve daha az olmak üzere melanositlerde NT-3 spesifik mRNA sentezledikleri gösterilmiştir⁸. Şekil 4'te nörotropinlerin kaynağı ve etkileri özetlenmiştir⁴.



Şekil 4: Nörotropinlerin alerjik enflamasyon bölgesinde kaynak ve etkileri.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızla ilgili Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Eylül 2008-Eylül 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniğine başvuran 20 AR'li, 20 VMR'li ve 13 kontrol hastası dahil edilmiştir.

AR'li hastaların 8 tanesi (% 40) erkek, 12 tanesi (% 60) kadın idi. Hastaların yaşları 21 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaş 41,3 idi. VMR'li hastaların 13 tanesi (% 65) erkek, 7 tanesi (% 35) kadın idi. Hastaların yaşları 26 ile 58 arasında değişmekte olup ortalama yaş 39,95 idi. Kontrol grubu hastaların 11 tanesi (% 84,6) erkek, 2 tanesi (% 15,4) kadın idi. Hastaların yaşları 18 ile 64 arasında değişmekte olup ortalama yaş 37,76 idi.

Hasta seçimi: Rinit semptomlarıyla (burun akıntısı, burun kaşınması, sık hapşırma, burun tıkanıklığı) Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran hastalara prick deri testi yapılmış ve kanda total ve spesifik IgE miktarlarına bakılmıştır. Bu testlerden en az birisinin pozitif olduğu hastalar AR, hepsinin negatif olduğu hastalar VMR kabul edilmiştir. VMR tanısı için nazal polipozis, enfeksiyon, burun fonksiyonlarını bozan anatomik bozukluklar, gebelik, laktasyon, hipotiroidi, diyabet gibi metabolik ve endokrin hastalıklar ve ilaç kullanımı ekarte edilmiştir.

Alerjik ve VMR'li hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri sırasıyla tablo 15 ve tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 15: Alerjik rinitli hasta seçim kriterleri.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri
16-65 yaş arası pozitif prick cilt testi ya da Serum spesifik IgE değerlerinin en az birinin pozitif olması Şikayetlerin bir yıldan uzun süredir olması Nazal endoskopide enfeksiyon bulgularının olmaması
Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri
Bir ay öncesine kadar sistemik kortikosteroid kullanımı Bir hafta öncesine kadar nazal kortikosteroid kullanımı Bir ay öncesine kadar nazal sodyum kromoglikat yada neodokromil sodyum kullanımı Bir hafta öncesine kadar nazal yada sistemik antihistaminik kullanımı Nazal endoskopide enfeksiyon varlığı Gebelik ya da laktasyon Hipotiroidi, diyabetes mellitus Nazal polip Sistemik hastalık

Tablo 16: Vazomotor rinitli hasta seçim kriterleri.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri
16-65 yaş arası Negatif prick cilt testi Serum IgE seviyesinin 50 IU / ml altında olması Serum spesifik IgE değerlerinin hepsinin negatif olması Şikayetlerin bir yıldan uzun süredir olması Nazal endoskopide enfeksiyon bulgularının olmaması
Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri
Bir ay öncesine kadar sistemik kortikosteroid kullanımı Bir hafta öncesine kadar nazal kortikosteroid kullanımı Bir ay öncesine kadar nazal sodyum kromoglikat yada neodokromil sodyum kullanımı Bir hafta öncesine kadar nazal yada sistemik antihistaminik kullanımı Nazal endoskopide enfeksiyon varlığı Astım ya da egzama öyküsü Gebelik ya da laktasyon Hipotiroidi, diyabetes mellitus Nazal polip Burun fonksiyonlarını bozan septum deviasyonu gibi anatomik bozuklukların olması Serum total IgE seviyesinin 50 IU / ml üzerinde olması Spesifik IgE değerlerinden enaz birinin pozitif olması Geçirilmiş burun cerrahisi yada travma öyküsü Sistemik hastalık

Kontrol grubu ise rinit semptomları olmayan ve genel anestezi altında septoplasti, konka bülloza boşaltılması ya da septorinoplasti operasyonu olacak hastalardan seçilmiştir.

Semptomlar: AR'li hasta grubunun 14'ünde (% 70) burun tıkanıklığı, 15'inde (% 75) sulu burun akıntısı, 17'sinde (% 85) hapşırık ve 13'ünde (% 65) burunda kaşıntı şikayeti mevcut idi. VMR'li hasta grubunda 16'sında (% 80) burun tıkanıklığı, 12'sinde (% 60) sulu burun akıntısı, 10'unda (% 50) hapşırık ve 9'unda (% 45) burunda kaşıntı şikayeti mevcut idi.

Prick deri testi: Prick deri testinde pozitif ve negatif kontrol dahil toplam 16 alerjene bakılmıştır (Stallergenes®-Fransa). Hastalara gerekli bilgi verilip hasta onayı alındıktan sonra stallerpoint® tekli test iğnesi ile prick deri testi yapılmıştır (Resim 1).

Bakılan alerjen tipleri tablo 17'de gösterilmiştir.



Resim 1: Bakılan alerjenler ve stallerpoint® test iğnesi.

Tablo 17: Prick deri testinde kullanılan alerjenlerin listesi.

1	Dermatophagoides farinae
2	Dermatophagoides pteronyssinus
3	Yabani ot karışımı (altınbaşak, karahindibağ, pıtrak, papatya)
4	5'li ot poleni karışımı (parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, çayır salkım otu, tatlı ilkbahar otu)
5	12'li ot poleni karışımı (5'li ot karışımı+ yulaf, yabani yulaf, çayır yumağı, agrortis vulgaris, holcus lanatus, cynodor dactylon, bronus)
6	4'lü hububat karışımı (arpa, mısır, yulaf, buğday)
7	Ağaç polenleri karışımı (kızıl ağaç, huş ağacı, fındık, gürgen)
8	Ağaç polenleri karışımı (kavak ve söğüt)
9	Alternaria Alternata
10	Aspergillus karışımı
11	Cladosporium
12	Kedi tüyü
13	Köpek Tüyü
14	Tüy karışımı (ördek, kaz, tavuk)

Prick deri testi değerlendirilirken endürasyon ve kabarıklığın 3 mm.den daha fazla olanlar pozitif kabul edilmiş ve pozitif kontrol (histamin) ile kıyaslayarak +1, +2, +3, +4 şeklinde derecelendirilmiştir. Resim 2'de işaretlenmiş pozitif deri testi sonucu görülmektedir.



Resim 2: Pozitif deri testi sonucu (pozitif sonuçlar siyah daire içinde pozitif kontrol sarı daire içinde gösterilmiştir).

Kanda toplam ve spesifik IgE seviyesi: AR ve VMR'li hastalardan alınan kan örneklerinde nefelometrik yöntemle total ve spesifik IgE miktarı bakılmıştır (Dade Behring-Almanya)(Resim 3). Bakılan spesifik IgE tipleri tablo 18'de gösterilmiştir.



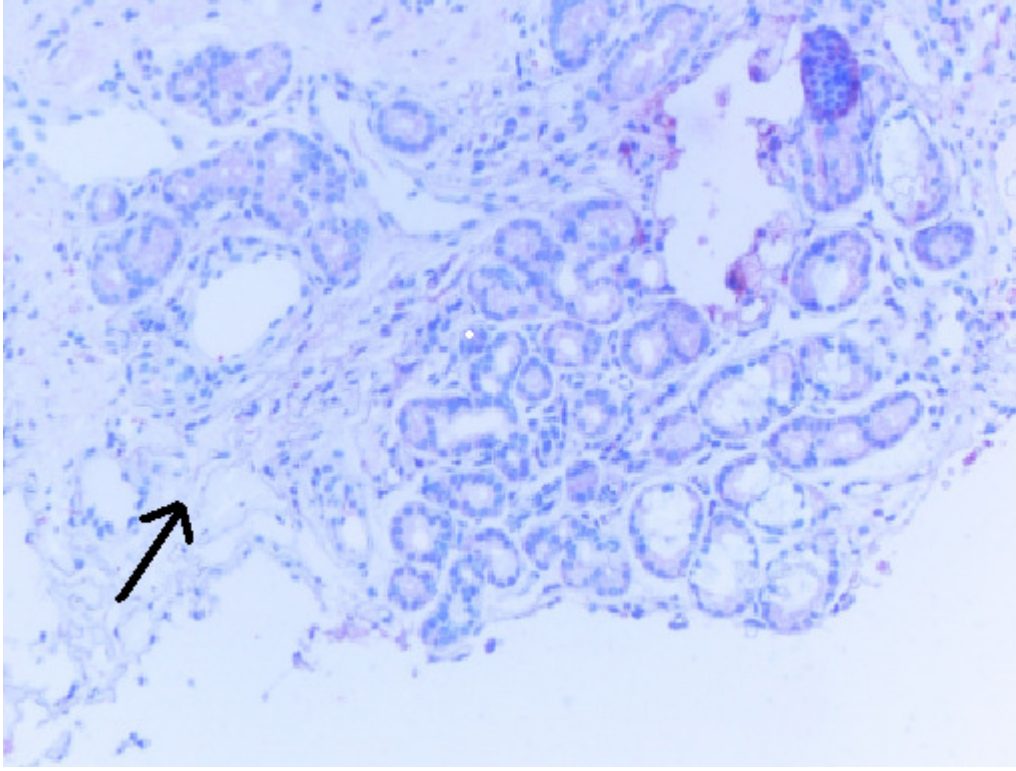
Resim 3:Nefelometrik yöntemle IgE tipleri bakılan cihaz.

Tablo 18: Kanda bakılan spesifik IgE tipleri.

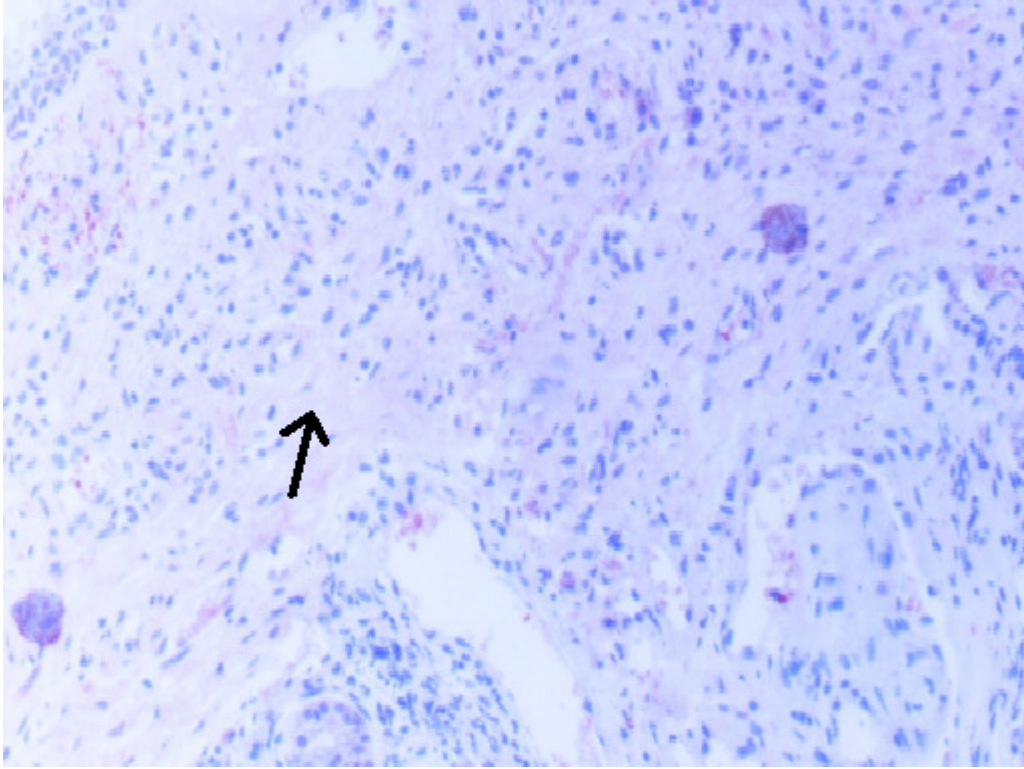
1	PH Diotop (spesifik IgE'nin genişletilmiş şekli)
2	Fx5 (yumurta beyazı, süt, balık, buğday, yerfıstığı, soya)
3	Fx2 (Balık, karides, midye, tuna, som balığı)
4	Fx1 (yerfıstığı, fındık, Brezilya kestanesi, badem, Hindistan cevizi)
5	F1 (yumurta beyazı)
6	F75 (yumurta sarısı)
7	F14 (soya fasülyesi)
8	F2 (süt)

Alt konka biyopsilerinde NT-3 bakılması: Hastalara yapılan prick deri testi ve kanda bakılan spesifik ve total IgE miktarlarına göre hastalar alerjik ve VMR gruplarına ayrılmıştır. Hastalara yapılan gerekli açıklamadan sonra ve hastalara hasta onam formları imzalatıldıktan sonra alt konkaya % 10'luk lidokain sprey (Xylocaine®) tatbik edilmiştir. Bunu takiben mikropunch yardımıyla alt konkadan 0.5x0.5 cmlik doku örneği alınarak % 10'luk formol içinde tespit edilmiştir. Alınan doku örneklerinde Nörotropin-3 kiti (Santa Cruz®-Europe) yardımıyla immunohistokimyasal yöntemle dokuda NT-3 boyanma miktarına bakılmış ve boyanma miktarı hafif (+1), orta (+2 ya da +3) ve şiddetli (+4 ya da +5) olarak derecelendirilmiştir. Resim 4 ve Resim 5'te sırasıyla dokuda hafif ve şiddetli boyanma örnekleri görülmektedir.

Kontrol grubu ise genel anestezi altında septoplasti, septorinoplasti ve konka bülloza boşaltılması operasyonu olan hastalardan seçilmiş; septoplasti ya da septorinoplasti cerrahisi sırasında alınan alt konka doku örnekleri, konka bülloza boşaltılması operasyonu sırasında çıkarılan orta konka mukoza örnekleri formolle tespit edilmiştir. Alınan örnekler yine NT-3 kiti yardımıyla boyanmış ve boyanma miktarları derecelendirilmiştir.



Resim 4: Alt konkada hafif düzeyde NT-3 boyanması (siyah okla gösterilmiştir).



Resim 5: Alt konkada şiddetli düzeyde NT-3 boyanması (siyah okla gösterilmiştir).

Serumda NT-3 miktarı bakılması: AR ve VMR'li hastalardan kanda spesifik ve total IgE miktarı bakılması için kan alınırken 3 cc fazladan biyokimya tüpüne kan alınmış ve alınan kan santrifuj edildikten sonra NT-3 ELİSA kiti (Chemicon®-Kanada) yardımıyla serumda NT-3 miktarına bakılmıştır. Kontrol grubunda ise septoplasti, septorinoplasti ya da konkabülloza boşaltılması operasyonu olacak hastalardan genel anestezi hazırlığı için alınan serum örneğinde yine NT-3 ELİSA kiti yardımıyla NT-3 miktarına bakılmıştır.

İstatistiksel Analiz: İki'den fazla bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılan değişkenler için ANOVA normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Analizlerde Medcalc version 10.4.4 kullanılmış ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

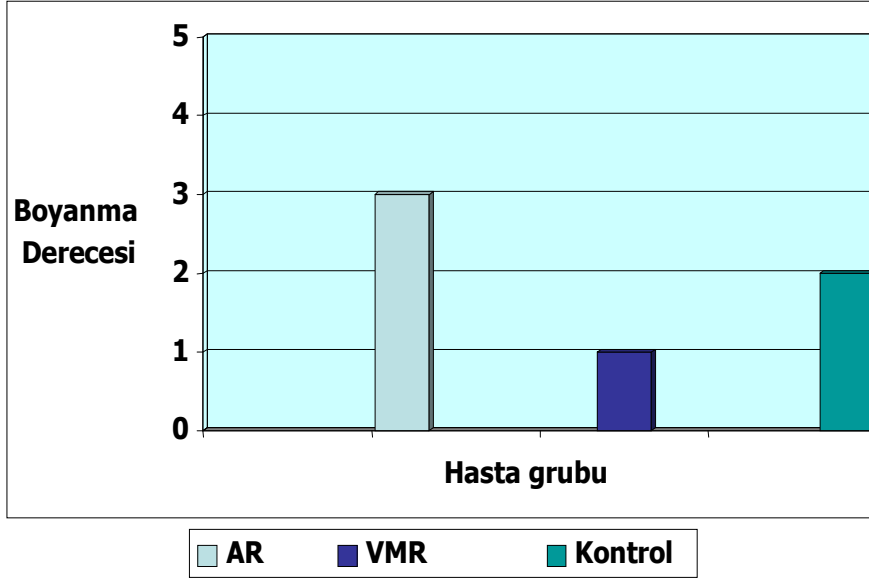
BULGULAR

AR grubunda alt konkadan alınan doku örneklerinde NT-3 boyanma miktarı VMR grubuna ve kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,000$ ve $p=0,022$). VMR grubunda alınan alt konkada doku örneklerinde NT-3 boyanma miktarı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,564$). Hastaların doku örneklerindeki NT-3 boyanma dereceleri tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: Hastaların doku örneklerinde NT-3 boyanma dereceleri.

Hasta No	AR (n=20)	VMR (n=20)	Kontrol grubu (n=13)
1	+3	+1	+2
2	+3	+2	+2
3	+5	+1	+3
4	+3	+2	+1
5	+3	+1	+2
6	+5	+1	+2
7	+3	+2	+2
8	+4	+1	+1
9	+3	+3	+1
10	+3	+1	+1
11	+5	+1	+2
12	+1	+2	+2
13	+1	+1	+2
14	+1	+2	
15	+3	+1	
16	+3	+1	
17	+3	+1	
18	+2	+1	
19	+3	+1	
20	+3	+1	

AR, VMR ve kontrol grubunun NT-3 boyanma miktarları Şekil 5'te grafik olarak gösterilmektedir.



Şekil 5: Hasta ve kontrol gruplarının NT-3 boyanma derecesi (ortanca değerler).

Hasta ve kontrol gruplarından alınan kan rneklelerinde NT-3 değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,3959$).

Hastaların ve kontrol grubunun serum NT-3 değerleri tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Çalışma grubunun serum NT-3 düzeyleri.

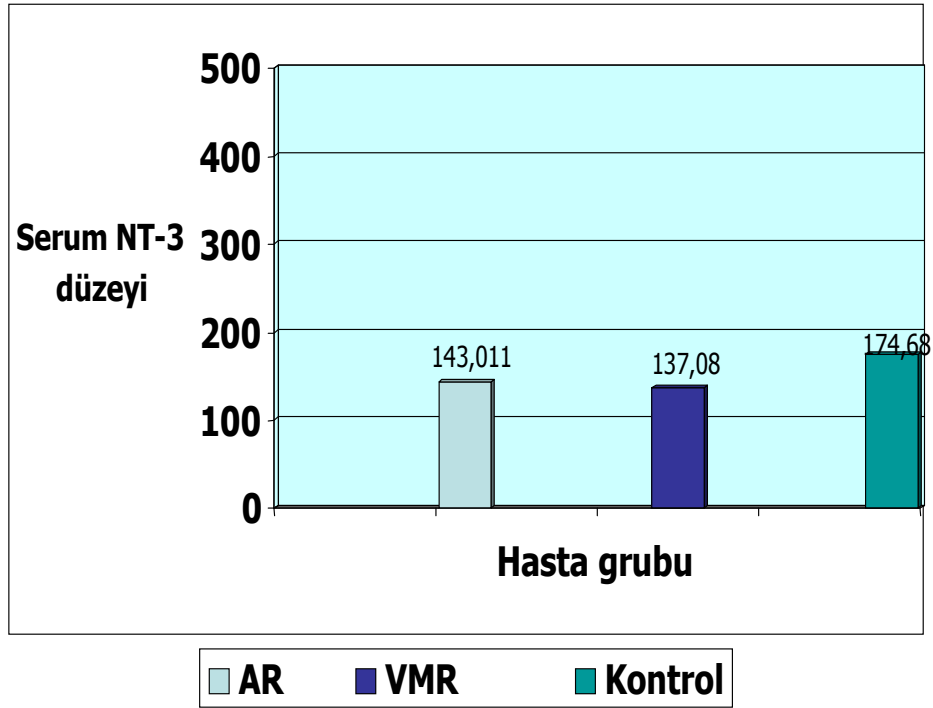
Hasta No	AR (n=20)	VMR (n=20)	Kontrol grubu (n=13)
1	54,07	133,1	127,7
2	491,9	136,4	120,6
3	7,678	130,4	237,2
4	10,27	457,2	107,5
5	27,59	1,217	135,8
6	137,1	7,461	137,8
7	445,2	77,5	321,4
8	498,3	59,97	141,1
9	15,22	95	348,4
10	66,25	34,67	52,38
11	224,5	418,3	95,63
12	57,44	334,9	351,6
13	6,738	83,13	93,75
14	13,98	134,4	
15	93,75	75,63	
16	257,9	28,83	
17	9,037	157,9	
18	111,3	158,6	
19	178,8	157,9	
20	153,2	59,13	

Çalışma gruplarının ortalama serum NT-3 düzeyleri ve standart sapmaları tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21: Çalışma gruplarının ortalama serum NT-3 düzeyleri ve standart sapmaları.

GRUP								
ALERJİ			VAZOMOTOR			KONTROL		
N	Ortalama	Standart sapma	N	Ortalama	Standart sapma	N	Ortalama	Standart sapma
20	143,011	162,84	20	137,08	126,4	13	174,68	103,4

Çalışma gruplarının ortalama serum NT-3 düzeyleri şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6: Çalışma gruplarının ortalama serum NT-3 düzeyleri.

TARTIŞMA

AR, Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuyla meydana gelen semptomları ve patogenezi iyi bilinen alerjik hastalıklardan en sık görülenidir¹⁷. AR semptomlarının oluşabilmesi için spesifik bir alerjene ihtiyaç vardır. Alerjik reaksiyon için alerjene karşı oluşmuş spesifik IgE antikoru ve bu antikoru mast hücrelerine bağlanmış olması gerekmektedir. Daha sonra mast hücresinde oluşan histamin ve diğer enflamatuvar mediyatörler aracılığıyla rinitin kardinal semptomları olan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, sık hapşırma ve kaşıntı oluşmaktadır¹⁷. VMR ise rinit yakınmalarını açıklayan alerjik, enfeksiyöz, yapısal bir neden, ilaç kullanımı veya eşlik eden bir sistemik hastalık olmayan deri testlerinin negatif ve serum IgE seviyesinin normal düzeyler içinde olduğu, nazal sitolojide eozinofili bulunmayan nonalerjik rinit tipidir³⁶. VMR patogenezinde ise AR'ten farklı olarak otonom sinir sistemin kontrolünde bozukluk olduğu düşünülmekte ve parasempatik sistemin sempatik sistemden daha fazla çalıştığı, dengenin parasempatik sistem lehine bozulduğu öne sürülmektedir^{78-82,85}.

AR patogenezinde iyi bilinen bu mekanizmalar yanında nöronal enflamasyon gibi diğer yolların da AR reaksiyonlarına katkıda bulunabilecekleri gösterilmiştir. Histamin dokuda vasküler geçirgenliği artırmanın yanı sıra, mukoza ve submukozada yaygın olarak bulunan tip C nosiseptif nöronlar üzerinde bulunan H1-R reseptörüne bağlanarak akson refleksi mekanizmasıyla sinir uçlarından SP, CGRP, GRP, NKA gibi nörotransmitterlerin salgılanmasını sağlar ve nöronal enflamasyona katkıda bulunmuş olur^{2,18}. SP'nin, vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus sekresyonu, seröz hücre ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin(IL-1 β , 2, 3, 4, 5, 6, TNF- α) sentezi, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu, lökosit kemotaksisi gibi etkileri tanımlanmıştır^{40,41}. SP'nin nazal mukozaya uygulanması sonrası nazal sekresyondaki eozinofil oranının %18'den %42'ye çıktığı gösterilmiştir¹⁴.

Postgangliyonik parasempatik lifler asetilkolin yanında VIP, PHM ve PHI gibi diğer aracı maddeleri sinir depolarizasyonu sonucu salgılayabilmektedir³¹. VIP, PHM, PHI aracı maddeleri hücre içinde adenil siklazı aktive ederek antienflamatuvar bir etki gösterirken VIP kolinerjik sinirlerden asetilkolin ve duyuusal sinirlerden taşıkininlerin salınımını düzenlemektedir ve atropine dirençli

vazodilatasyona neden olabilmektedir böylece AR semptomlarında artışa neden olur^{51,52}.

AR'te mevcut aşırı duyarlılık reaksiyonlarını oluşturan mekanizmalardan birisi de çeşitli biyolojik maddelerin duyuşal sinirleri uyararak nöronal aşırı duyarlılığa katkıda bulunmasıdır. Bu maddeler arasında en önemlisi nörotropinler olmak üzere alerjik enflamasyonda ortaya çıkan lökotrienler, IL-6, IL-1 β , TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler sayılabilir².

Nörotropinler, reseptör afiniteleri ve fizyolojik etkileri bakımından birbirine benzer olan proteinlerdir. Bu grup içerisinde İlk olarak bulunan NGF yanında BDNF, NT-3 ve Nörotropin 4/5 bulunmaktadır. Nörotropin 6 ve 7 ise insan dışı türlerde izole edilmiştir⁴. Nörotropinler reseptörlerine bağlanarak esas olarak sinir sisteminde etkilerini gösterirler. Nörotropinlerin sinir sisteminde duyuşal ve motor nöronların, serebellar granüler hücrelerin ve periferal sinir sistemi öncülerinin farklılaşmalarını, çoğalmalarını ve yaşamlarını devam ettirmelerini sağlamak, duyuşal sinirlerde aksiyon potansiyelinin devam etmesini sağlamak, sempatik sinirlerden nörotransmitter salınımını ve parasempatik ganglion hücrelerinde asetilkolin salınımını artırmak, presinaptik alana etki ederek sinaptik iletinin daha etkin olmasını sağlamak gibi görevleri mevcuttur^{95,96}.

Nörotropinlerin sinir sistemine olan etkileri yanında alerjik enflamasyonda etkileri olabileceği düşünülmektedir⁴⁻⁸. Alerjik astımlı hastalarda alerjenle temas sonrası bronkoalveolar lavaj sıvısında nörotropinlerin arttığı gösterilmiştir. Nörotropinlerin akciğerlerde havayolu epiteli, alveolar ve interstisyel makrofajlar, düz kas hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiştir^{4,97}. Nörotropinler Th2 aktivitesini artırarak alerjik enflamasyona katkıda bulunurlar. Fare modelinde Th2 üzerinde nörotropin TrkC reseptörü mevcutken, Th1'de gösterilememiştir⁴. Alerjik astımda nörotropinlerin düz kas hücrelerinin migrasyonuna ve enflamatuvar mediyatör salınımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁹⁷. Başka bir çalışmada alerjik astımlı hastalardan alınan kandaki periferik eozinofillerde nörotropinler için mRNA düzeyleri incelenmiş ve alerji gurbunda nörotropin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur⁹⁸. Alerjik enflamasyon bölgesinde nörotropinlerin mast hücre sayısını artırdığı, NGF'nin mast hücreleri ve bazofiller için büyüme ve gelişme faktörü olduğu, ayrıca NGF'nin mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonuna katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Nörotropinler mast hücrelerinden, granülositlerden ve makrofajlardan sitokin

salınımını tetiklemektedir. B hücrelerinin IgE sentezleyen plazma hücresine dönüşümü sırasında da nörotropinler etkili bulunmuştur. Nörotropinlerin ayrıca alerjik havayolu enflamasyonunda plazma hücre yaşam süresini uzattığı ve böylece antikör üretimini artırdığı gösterilmiştir. Nörotropinlerin neden olduğu diğer fizyolojik etkiler arasında eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisi, B ve T hücre proliferasyonu, Th2 hücrelerinden sitokin salınımı sayılabilir⁴⁻⁸. Atopik dermatitli olguların çalışıldığı bir araştırmada deri mast hücrelerinde, keratinositlerde, fibroblastlarda ve daha az olmak üzere melanositlerde NT-3 spesifik mRNA sentezlendiği gösterilmiştir⁸.

AR'te nörotropinlerin etkisine ilişkin yapılan çalışmalar ise daha çok NGF ile ilgilidir. AR'li hastaların burun lavaj sıvısında NGF düzeyi yüksek bulunmuştur⁹⁹. Burun lavaj sıvısında NGF düzeyinin alerji dışında kimyasal ajanlara hipersensitivitesi olanlarda kapsaisin uygulanması sonrasında da arttığı gösterilmiştir¹⁰⁰. NGF ve BDNF'nin AR'li hastalarda alt konka biyopsilerindeki immünohistokimyasal olarak boyanma miktarlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur¹¹. AR'te nöronal enflamasyonla ilgili yapılan çalışmalarda daha çok NGF'ün serum düzeylerine bakılmış olup, bu çalışmaların bazılarında NGF seviyelerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı iken bazılarında değildir^{9,11}. AR'li hastaların dolaşım eozinofillerinde NT-3 reseptörünün arttığı ve NT-3 ile uyarılan eozinofillerde apoptozisin inhibe olduğu, eozinofillerin yaşam sürelerinin uzadığı böylece nörotropinlerin alerjik rinite katkıda buldukları gösterilmiştir¹⁰¹. Ayrıca eozinofiller aktif olarak NGF ve NT-3 için mRNA üretirler ve IL-5 ile aktive edilmeleriyle bu üretim artış göstermektedir¹⁰². Başka bir çalışmada ise AR'li hastalardan alınan kan örneklerinde periferik eozinofiller üzerindeki nörotropin reseptörleri Trk A,B,C üzerinde çalışılmıştır. Eozinofillerde her üç reseptörün de bulunduğu ve bu reseptörlerin aktif hale gelmesiyle eozinofillerin IL-4 ve eozinofil protein X salgılama miktarlarının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada nörotropinlerin eozinofilleri aktive ettiği ve bunun alerjik reaksiyonlardaki enflamatuvar yanıtlarda yeni bir yolak olabileceği sonucuna varılmıştır¹⁰³.

VMR patogenezinde de peptiderjik sinirlerden salgılanan nöropeptidlerin ve nöronal enflamasyonun rol oynayabileceği gösterilmiştir^{31,61}. Peptiderjik sinirler; NO, VIP, NPY, SP, NKA ve CGRP gibi nörotransmitterler

kullanılmaktadır⁸⁷. Ancak nörotropinlerin VMR'de nöronal enflamasyona katkıları ve patogenezdaki yerleri tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda AR grubundan alt konkadandan alınan doku örneklerinde NT-3 boyanma miktarı kontrol ve vazomotor grubuna göre yüksek bulunmuş olup literatürdeki diğer nörotropinlerle yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Nörotropinlerin alerjik hastalıklarda serum düzeylerinin yükseldiği bildirilmekle birlikte artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur¹¹. Ayrıca nörotropinlerin daha çok otokrin ya da parakrin etkili büyüme faktörleri olduğu, sentezlendikleri yerde veya komşu bölgelerde etkilerini gösterdikleri de bildirilmektedir^{4,98}. Çalışmamızda serum NT-3 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi, NT-3'ün sistemik dolaşıma katılmadan nazal mukoza içerisinde üretilip etkisini gerçekleştirdiğini düşündürülebilir ve hasta sayısının artırılmasıyla daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda VMR ile kontrol grubu arasında dokuda ya da kanda NT-3 miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu bulgu VMR patogenezinde nörotropinlerin rolü olmadığını gösterebilir.

SONUÇLAR

AR, VMR ve kontrol gruplarından alınan alt konka ve kan örneklerinde NT-3 miktarı çalışılarak, NT-3'ün etkilerini araştıran bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- AR grubunda alt konkada NT-3 boyanma miktarı VMR ve kontrol grubuna göre daha yüksekti.
- 2- VMR ve kontrol grubunda alt konkada NT-3 boyanma miktarları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 3- Kanda NT-3 miktarı bakımından AR,VMR ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Bu bulgular; NT-3'ün nazal mukozayı sistemik dolaşıma katılmadan lokal olarak etkileyerek AR patogenezinde katkıda bulunabileceğini ancak VMR patogenezinde etkili olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Uzun H. Rinit. In: Onur Çelik (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı. İzmir: META basım, 2007: 413-46.
- 2- Sarin S, Udem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:999-1016.
- 3- Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:494-507.
- 4- Nockher WA, Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:67-71.
- 5- Abram M, Wegmann M, Fokuhl V, et al. Nerve growth factor and neurotrophin-3 mediate survival of pulmonary plasma cells during the allergic airway inflammation. *J Immunol* 2009; 182:4705-12.
- 6- Rochlitzer S, Nassenstein C, Braun A. The contribution of neurotrophins to the pathogenesis of allergic asthma. *Biochem Soc Trans* 2006; 34:594-9.
- 7- Renz H. The role of neurotrophins in bronchial asthma. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:231-7.
- 8- Quarcoo D, Fischer TC, Peckenschneider N, Groneberg DA, Welker P. High abundances of neurotrophin 3 in atopic dermatitis mast cell. *J Occup Med Toxicol* 2009; 4:8.
- 9- Bonini S, Lambiase A, Bonini S, et al. Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:10955-60.
- 10- Raap U, Werfel T, Goltz C, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006; 61:1416-8.
- 11- Raap U, Fokkens W, Bruder M, Hoogsteden H, Kapp A, Braunstahl GJ. Modulation of neurotrophin and neurotrophin receptor expression in nasal mucosa after nasal allergen provocation in allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63:468-75.

- 12- O'Hanlon S, Facer P, Simpson KD, Sandhu G, Saleh HA, Anand P. Neuronal markers in allergic rhinitis: expression and correlation with sensory testing. *Laryngoscope* 2007; 117:1519-27.
- 13- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(Suppl 86):8-160.
- 14-James N.Baraniuk. Mechanisms of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20:245-64.
- 15- International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49(Suppl 19):1-34.
- 16-Richard L.Mabry, Bradley F.Marple. Allergic Rhinitis. In: Charles W. Cummings, Paul W.Flint, Bruce H.Haughey, K.Thomas Robbins, J.Regan Thomas, Lee A.Harker Mark A. Richardson, David E. Schuller (eds). *Cummings Otolaryngology Head And Neck Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2005: 981-90.
- 17-Yücel Ö.T. Alerjik Rinit Fیزیopatolojisi. In: Önerci M (ed). *Allerjik rinosinüzitler*. 1.baskı. Ankara: Grafik baskı, 2002: 116-23.
- 18- Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:763-72.
- 19-Tekat A. Allerjenler ve Özellikleri. In: Önerci M (ed). *Allerjik rinosinüzitler*. 1.baskı. Ankara: Grafik baskı, 2002: 52-7.
- 20-Schei MA, Hessen JO, Lund E. House-dust mites and mattresses. *Allergy* 2002; 57:538-42.
- 21-Riposo D, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60:766-73.
- 22-Lent AM, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efaw B, Lebo T, Nelson HS. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1249-56.
- 23- Arruda LK, Chapman MD. The role of cockroach allergens in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7:14-9.

- 24-Horner WE, Barnes C, Codina R, Levetin E. Guide for interpreting reports from inspections/investigations of indoor mold. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:592-597.
- 25-Gerek M. Allerjik Rinitte Nazal Sitoloji. İn: Önerci M (ed). Allerjik Rinosinüzitler. 1.baskı. Ankara: Grafik baskı, 2002: 48-52.
- 26-Şahin F, Şahin A. Allerjik Rinitte Tanı. İn: Önerci M (ed). Allerjik Rinosinüzitler. 1.baskı. Ankara: Grafik baskı, 2002: 62-108.
- 27- Jones AS. Intrinsic rhinitis. In: Kerr AG, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*, 6th ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997:4/9/1-17.
- 28- Mullarkey MF. Eosinophilic nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 941-9.
- 29-Milosevic D, Janosevic L, Janosevic S, Invankovic Z, Dergenc R. Skin reactivity to vasomotor agents in non-eosinophilic and eosinophilic non-allergic rhinitis. *J Laryngol Otol* 2002; 116:519-22.
- 30-Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:493-9.
- 31-Ayars G. Nonallergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20:283-302
- 32- Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:463-8.
- 33- Öğretmenoğlu O. NARES ve vazomotor rinit. İn: Önerci M. (ed). Rinitler. 1. Baskı, Ankara: Kutsan ofset, 1999: 133-145.
- 34- Ryden O, Andersson B, Andersson M. Disease perception and social behaviour in persistent rhinitis: a comparison between patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 2004; 59:461-4.
- 35- Özturan O, Miman MC. Nonalerjik rinitler. İn: Koç C. (ed). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 495-513.
- 36-Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:494-507.
- 37-Howarth PH, Salagean M, Dokic D. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy* 2000; 55 (Suppl 64):7-16.

- 38-Howarth PH. Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52(Suppl 40):12-8.
- 39- McCaffey TV. Nasal function and evaluation. In: Bailey BJ (ed). *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 2th ed. Lippincott-Raven,1998:261-274
- 40- Baraniuk NJ, Druce MH. Neuroregulation of mucosal vasculature. In: T.H. Stephen, W.B. William (eds). *Inflammatory mechanism in asthma*. 1st ed. Portland: Taylor & Francis, 1998: 619-637.
- 41- Kim D, Baraniuk JN. Neural aspects of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:268-73.
- 42- Hanif J, Jawad SS, Eccles R. The nasal cycle in health and disease. *Clin Otolaryngol* 2000; 25:461-7.
- 43- Nakaya M, Yuasa T, Usui N. Immunohistochemical localization of subtypes of muscarinic receptors in human inferior turbinate mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:593-7.
- 44-Billington CK, Penn RB. m3 muscarinic acetylcholine receptor regulation in the airway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:269-72.
- 45- Salib RJ, Drake-Lee A, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin Otolaryngol* 2003; 28:291-303.
- 46- Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol* 1998; 23:403-13.
- 47-Graney DO, Baker SR. Anatomy. In; Cummings CW,Fredrickson JM. (eds). *Otolaryngology head and neck surgery*. 3th ed. St. Luis: Mosby, 1998:757-769
- 48- Janfaza P, Montgomery WW. Pterigopalatin fossa ve otonom sinir sistemi. In: Janfaza P (ed). *Baş ve boyunun cerrahi anatomisi*. 1.Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2002: 393-418.
- 49- Day M. Neurolysis of the trigeminal and sphenopalatine ganglions. *Pain Practice* 2001; 1:171-82.
- 50- Segal S, Shlamkovitch N, Eviatar E, Berenholz L, Sarfaty S, Kessler A. Vasomotor rhinitis following trauma to the nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:208-10.
- 51- Barnes PJ. Airway neuropeptides and their role in inflammation. In: T.H. Stephen, W.B. William (eds). *Inflammatory mechanism in asthma*. 1st ed. Portland: Taylor & Francis, 1998: 537-569.

- 52- Drake-Lee A. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Kerr AG, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*, 6th ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997:1/6/1-21
- 53- Ozcan C, Apa DD, Pata YS, Görür K, Akbaş Y. Expression of inducible nitric oxide synthase in antrochoanal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67:383-8.
- 54- Nakaya M, Kondo K, Kaga K. Immunohistochemical study of m1-m5 muscarinic receptors and nNOS in human inferior turbinate mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; 559:103-7.
- 55- Lambert ML, Callow ID, Feng QP, Arnold JM. The effects of age on human venous responsiveness to neuropeptide Y. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47:83-9.
- 56- Cervin A, Onnerfalt J, Edvinsson L, Grundemar L. Functional effects of neuropeptide Y receptors on blood flow and nitric oxide levels in the human nose. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1724-8.
- 57- Newlands SD. Nonallergic rhinitis. In: Bailey BJ (ed). *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 2th ed. Lippincott-Raven, 1998:273-279.
- 58- Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:11-9.
- 59- Kubo N, Kumazawa T. Functional disturbances of the autonomic nerve in nasal hyperreactivity: an up-date review. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 500:97-108.
- 60- Rouadi PW, Neclario RM. Vasomotor rhinitis. In: Gates GA, (ed). *Current Therapy in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 6th ed. St.Luis: Mosby, 1998:505-512
- 61- Garay R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy* 2004; 59(Suppl 76):4-9.
- 62- Kim KS, Kim SS, Yoon JH, Han JW. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1998; 112:248-51.
- 63- Webb DR, Meltzer EO, Finn AF Jr, et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:385-90.
- 64- Jones AS, Lancer JM. Vasomotor rhinitis. *Br Med J*. 1987; 294:1505-6.
- 65- Lindberg S, Malm L. Comparison of allergic rhinitis and vasomotor rhinitis patients on the basis of a computer questionnaire. *Allergy* 1993; 48:602-7.

- 66- Banov CH, Lieberman P; Vasomotor Rhinitis Study Groups. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:28-35.
- 67- Addolorato G, Ancona C, Capristo E, et al. State and trait anxiety in women affected by allergic and vasomotor rhinitis. *J Psychosom Res* 1999; 46:283-9.
- 68- Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:864-72.
- 69- Sanico AM, Philip G, Proud D, Naclerio RM, Togias A. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuronal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:92-100.
- 70- Hadley JA. Vasomotor rhinitis remains a true clinical problem. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:587-8.
- 71- Corey JP, Houser SM, Ng BA. Nasal congestion: a review of its etiology, evaluation, and treatment. *Ear Nose Throat J* 2000; 79:690-3, 696, 698
- 72- Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy* 2003; 58:754-61.
- 73- Blom HM, Severijnen LA, Van Rijswijk JB, Mulder PG, Van Wijk RG, Fokkens WJ. The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1351-8.
- 74- Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Toren K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J Ind Med* 2002; 42:23-8.
- 75- Samir M, Magdy S, el Fetoh AA. Air pollution in relation to allergic and nonallergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:746-8.
- 76- Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1748-55.
- 77- Numata T, Konno A, Hasegawa S, et al. Pathophysiological features of the nasal mucosa in patients with idiopathic rhinitis compared to allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:304-13.

- 78- Kimmelman CP, Ali GH. Vasomotor rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19: 65-71.
- 79- Corey JP. Vasomotor rhinitis should not be a wastebasket diagnosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:588-9.
- 80- Galan Cortes JG, Perez Casas A, Suarez Nieto C. Autonomic microganglia of the nasal mucosa and their relation to vasomotor rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1986; 11:373-82.
- 81- Jaradeh SS, Smith TL, Torrico L, et al. Autonomic nervous system evaluation of patients with vasomotor rhinitis. *Laryngoscope* 2000; 110:1828-31.
- 82- Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, et al. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis, and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:382-7.
- 83- Wilde D, Cook JA, Jones AS. The nasal response to axillary pressure in non-eosinophilic intrinsic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1997; 22:219-21.
- 84- Wilde AD, Cook JA, Jones AS. The nasal response to isometric exercise in non-eosinophilic intrinsic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1996; 21:84-6.
- 85- Vayisoglu Y, Ozcan C, Pekdemir H, et al. Autonomic nervous system evaluation using heart rate variability parameters in vasomotor rhinitis patients. *J Otolaryngol* 2006; 35:338-42.
- 86- Ozcan C, Vayisoglu Y, Doğu O, Görür K. The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis. *Am J Otolaryngol* 2006; 27:314-8.
- 87- Rogers DF. Reflexly runny noses: neurogenic inflammation in the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:365-7.
- 88- Togias A, Lykens K, Kagey-Sobotka A, et al. Studies on the relationships between sensitivity to cold, dry air, hyperosmolal solutions, and histamine in the adult nose. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1428-33.
- 89- Amin K, Rinne J, Haahtela T, et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:249-57.
- 90- Ruffoli R, Fattori B, Giambelluca MA, Soldani P, Giannessi F. Ultracytochemical localization of the NADPH-d activity in the human nasal respiratory mucosa in vasomotor rhinitis. *Laryngoscope* 2000; 110:1361-5.

- 91-Jorissen M, Lefevere L, Willems T. Nasal nitric oxide. *Allergy* 2001; 56:1026-33.
- 92-Conway PJ, Jones NS. The nose and nitric oxide: a review. *Clin Otolaryngol* 2000; 25:337-41.
- 93- Giannessi F, Fattori B, Ursino F, et al. Ultrastructural and ultracytochemical study of the human nasal respiratory epithelium in vasomotor rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2003; 123:943-9.
- 94-Vayisoğlu Y, Özcan C. Vazomotor Rinit. *Turkish J Rhinology* 2008; 1:67-75.
- 95-Gruber-Olipitz M, Ströbel T, Kang SU, et al. Neurotrophin 3/TrkC-regulated proteins in the human medulloblastoma cell line DAOY. *Electrophoresis* 2009; 30:540-9.
- 96- Hazari MS, Pan JH, Myers AC. Nerve growth factor acutely potentiates synaptic transmission in vitro and induces dendritic growth in vivo on adult neurons in airway parasympathetic ganglia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:992-1001
- 97- Dagnell C, Kemi C, Klominek J et al. Effects of neurotrophins on human bronchial smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Transl Res* 2007; 150:303-10.
- 98- Noga O, Englmann C, Hanf G, Grützkau A, Seybold J, Kunkel G. The production, storage and release of the neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 by human peripheral eosinophils in allergics and non-allergics. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:649-54.
- 99- Sanico AM, Stanisiz AM, Gleeson TD et al. Nerve growth factor expression and release in allergic inflammatory disease of the upper airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1631-5.
- 100- Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, Bende M. Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Environ Health Perspect* 2005; 113:849-52.
- 101- Raap U, Deneka N, Bruder M, Kapp A, Wedi B. Differential up-regulation of neurotrophin receptors and functional activity of neurotrophins on peripheral blood eosinophils of patients with allergic rhinitis, atopic dermatitis and nonatopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1493-8.

102- Kobayashi H, Gleich GJ, Butterfield JH, Kita H. Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunologic stimuli. *Blood*. 2002; 99:2214-20.

103- Noga O, Englmann C, Hanf G, Grützkau A, Guhl S, Kunkel G. Activation of the specific neurotrophin receptors TrkA, TrkB and TrkC influences the function of eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1348-54.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AR :	Alerjik Rinit
ASH:	Antijen Sunan Hücre
BDNF:	Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör)
CD:	Cluster of differentiation (Farklılaşma Küme Antijeni)
CGRP:	Calcitonin Gene Related Peptide (Kalsitonin geni ilişkili peptid)
ECP:	Eosinophilic cationic protein (Eozinofilik katyonik protein)
EDN:	Eosinophil-derived neurotoxin (Eozinofil kökenli nörotoksin)
ELİSA:	Enzyme linked immunosorbent assay (Enzim bağlı immün assay)
GRP:	Gastrin Releasing Peptide (Gastrin Salıcı Peptid)
GM-CSF:	Granulocyte-monocyte colony stimulating factor (Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör)
HMT:	Histamin N-metil transferaz
ICAM:	İntercellular adhesion molecule (İntersellüler adezyon molekülü)
IgE:	İmmüoglobulin E
IL:	İnterlökin
IFN:	İnterferon
LFR:	Larengofarengeal reflü
LT:	Lökotrien
MBP:	Major Basic Protein (Majör temel protein)
MHC:	Major Histocompatibility Complex (Majör Histokompatibilite Kompleksi)

NARES:	Nonallergic Rhinitis with eosinophilia syndrome (Nonalerjik eozinofilik rinit)
NEP:	Nötral endopeptidaz
NKA:	Nörokinin A
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik Oksit Sentaz
NGF:	Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
NPY:	Nöropeptid Y
NT-3:	Nörotropin 3
PDGF:	Platelet-derived Growth Factor (Trombosit kökenli büyüme faktörü)
PG:	Prostoglandin
PHI:	Peptidin histidin izolösin
PHM:	Peptidin histidin metiyonin
PECAM:	Platelet endotelyal hücre adezyon molekülü
RAST:	Radio allergo sorbent test
TAME esteraz:	N- α -tosil l-arginine methyl esteraz
Th0:	Farklılaşmamış yardımcı T hücresi
Th1:	Tip 1 yardımcı T hücresi
Th2:	Tip 2 yardımcı T hücresi
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
Trk:	Tirozin kinaz
VCAM:	Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon molekülü)
VMR:	Vazomotor rinit
VİP:	Vazoaktif intestinal peptid
SP:	Substance P (P maddesi)
w/v:	weight/volume (ağırlık/hacim)

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Th0 hücrelerinin Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşümü).....	11
Şekil 2 (Burun Vasküler Yapısı).....	29
Şekil 3 (Nörotropinlerin yüksek afiniteli Trk ve Düşük afiniteli p75 ^{NTR} reseptörleriyle ilişkileri).....	44
Şekil 4 (Nörotropinlerin alerjik enflamasyon bölgesinde kaynak ve etkileri).....	47
Şekil 5 (Hasta ve kontrol gruplarının NT-3 boyanma derecesi (ortanca değerler).....	58
Şekil 6 (Çalışma gruplarının ortalama serum NT-3 düzeyleri).....	60
Resimler	
Resim 1 (Bakılan alerjenler ve stallerpoint® test iğnesi).....	51
Resim 2 (Pozitif deri testi sonucu).....	53
Resim 3 (Nefelometrik yöntemle IgE tipleri bakılan cihaz).....	53
Resim 4 (Alt konkada hafif düzeyde NT-3 boyanması).....	55
Resim 5 (Alt konkada şiddetli düzeyde NT-3 boyanması).....	56

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Rinit sınıflaması).....	8
Tablo 2 (Uluslararası Rinit Çalışma Grubu Rinit sınıflaması).....	9
Tablo 3 (Mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler).....	13
Tablo 4 (Histamin reseptörleri).....	14
Tablo 5 (Eozinofillerden salgılanan mediyatörler ve etkileri).....	15
Tablo 6 (İntermitan ve Persistan AR semptom süreleri).....	16
Tablo 7 (Semptom şiddetine göre Alerjik Rinit Sınıflaması).....	17
Tablo 8 (AR ayırıcı tanısı).....	18
Tablo 9 (Alerjenlerin sınıflandırılması).....	19
Tablo 10 (Kronik rinit sınıflaması).....	26
Tablo 11 (Muskarinik reseptörler ve alt konkadaki yerleşim yerleri).....	34
Tablo 12 (Adrenerjik reseptörler ve görevleri).....	36
Tablo 13 (AR ve vazomotor rinit ayırıcı tanısı).....	43
Tablo 14 (Alerjik ve Nonalerjik rinit ayırımında puanlama sistemi).....	43
Tablo 15 (Alerjik rinitli hasta seçim kriterleri).....	49
Tablo 16 (Vazomotor rinitli hasta seçim kriterleri).....	50
Tablo 17 (Prick deri testinde kullanılan alerjenlerin listesi).....	52
Tablo 18 (Kanda bakılan spesifik IgE tipleri).....	54
Tablo 19 (Hastaların doku örneklerinde NT-3 boyanma dereceleri).....	57
Tablo 20 (Çalışma grubunun serum NT-3 düzeyleri).....	59
Tablo 21 (Çalışma gruplarının ortalama serum NT-3 düzeyleri ve standart sapmaları).....	60

