

**T.C.**  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK, BURUN VE BOĞAZ**  
**HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Muhsin KOTEN

**DENEYSEL ALERJİK RİNİT MODELİ**  
**OLUŞTURULAN RATLARDA TOPIKAL**  
**İNTRANAZAL CURCUMİNİN ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Erbay DEMİR**

EDİRNE - 2019

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek olan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilimsel katkıları ve örnek kişilikleri ile bana rehber olan çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet R. KARASALIHOğLU, Prof. Dr. Muhsin KOTEN, Prof. Dr. Cem UZUN, Prof. Dr. Recep YAğIZ, Prof. Dr. Abdullah TAŐ, Dr. Öğr. Üyesi Selis G. GÜVEN'e; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Araştırma Görevlisi Doktor arkadaşlarıma; tez çalışmamdaki katkıları sebebiyle Prof. Dr. Necdet SÜT'e, Dr. Öğr. Üyesi Elif KESKİN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Canan ERYILDIZ'a; her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Uz. Dr. Nevlin Özkan DEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>BURUN EMBRİYOLOJİSİ</b> .....	3
<b>BURUN HİSTOLOJİSİ</b> .....	4
<b>BURUN ANATOMİSİ</b> .....	5
<b>BURUN FİZYOLOJİSİ</b> .....	9
<b>ALERJİK RİNİT</b> .....	13
<b>CURCUMİN</b> .....	27
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	29
<b>BULGULAR</b> .....	37
<b>TARTIŞMA</b> .....	54
<b>SONUÇLAR</b> .....	60
<b>ÖZET</b> .....	62
<b>SUMMARY</b> .....	64
<b>KAYNAKLAR</b> .....	66
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

**ELISA** : “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”, Ezim Bağlı İmmünosorbent Analizi

**IgE** : İmmünglobulin E

**IL** : İnterlökin

**MHC** : “Major Histocompatibility Complex”, Majör Doku Uygunluk Kompleksi

**OVA** : Ovalbumin

**Th** : “T helper”, T yardımcı

## GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik rinit burun mukozasının immünglobulin E (IgE) ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Alerjen maruziyeti ile ortaya çıkan burunda tıkanıklık, akıntı, kaşıntı ve hapşırık semptomlarıyla karakterizedir (1,2). Alerjik rinit tedavisinde ilk basamak alerjenden korunma, ikinci basamak medikal tedavi ve üçüncü basamak immünoterapidir. Medikal tedavide kullanılacak ilaçlar topikal ve oral antihistaminikler, topikal ve oral kortikosteroidler, topikal ve oral dekonjestanlar, lökotrien antagonistleri, antikolinergikler, mast hücre stabilizatörleri, anti IgE ve nazal yıkama için tuzlu su içeren solüsyonlar şeklinde sıralanabilir (2,3). Alerjik rinit toplumun %10-20'sini etkilemektedir, ayrıca birçok hasta da semptomlarını bir hastalık olarak görmediği için hekime başvurmamaktadır. Dolayısıyla prevalansı düşünülenenden çok daha fazladır ve giderek artmaktadır (4). Yüksek prevalansa sahip kronik bir hastalık olması nedeniyle ekonomik yükü de çok ağırdır (5). Gerek bazı durumlarda yetersiz kalan tedaviler nedeniyle gerekse tedavilerin devletlere olan yüksek maliyetleri nedeniyle alerjik rinitte alternatif tedavi arayışları devam etmektedir.

Alerjik rinit modelleri oluşturarak farklı ajanların etkilerini değerlendiren birçok hayvan çalışması yapılmıştır. Bu ajanların bir grubunu flavonoidler oluşturmaktadır. Flavonoidler antioksidan, anti-inflamatuvar ve antialerjik gibi birçok özelliği olan bitkisel kaynaklı bileşenlerdir (6,7). Zerdeçal bitkisinin bir özütü olan curcumin isimli flavonoidin de bu özelliklerinden dolayı neoplastik hastalıklar, kardiovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve alerjik hastalıklardaki teröpatik rolünü araştıran çalışmalar mevcuttur (8,9). Alerjik rinitte intranazal tedavilerin sistemik yan etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir (10). Curcumin oral yoldan alındığında biyoyaralanımı çok düşüktür ve hızlı metabolize edilir (11). Bu nedenle biyoyaralanımı arttırmak için çeşitli moleküllerle kombine edilmesi gerekir (12).

Bu çalışmanın amacı deneysel alerjik rinit modeli oluşturulan ratlarda topikal intranazal curcuminin etkinliğinin steroidli burun spreyleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda curcuminin alerjik rinitteki semptomları, kandaki IgE değerlerini ve nazal mukozadaki histopatolojik değişiklikleri etkileyip etkilemeyeceğini araştırmaktır.



## GENEL BİLGİLER

### BURUN EMBRİYOLOJİSİ

Sinonazal kavite embriyolojisi birbirini izleyen iki süreçten oluşur. İlk olarak embriyonun kafası frontonazal ve maksiller çıkıntıların birleşmesiyle iki farklı nazal boşluk oluşturur. İkinci aşamada lateral nazal duvarlar konkaları ve sinüsleri oluşturmak için invajinasyonlar yapar (13,14).

4. ve 8. haftalar arasında gelişmekte olan ön beyin üzerinde büyüyen kalınlaşmalar olan frontonazal çıkıntılardan nazal olfaktuar plaklar gelişir. Medial ve lateral nazal proeminensler, olfaktuar plağın her iki tarafında ilerleyip burun deliklerini oluşturur. Medial nazal proeminensin maksiller çıkıntılarla birleşmesi üst dudakta filtrumu oluşturur. Ayrıca her iki maksiller çıkıntının orta hatta birleşmesiyle de damak oluşur. Yine maksiller çıkıntıların lateral nazal proeminenslerden invajinasyonu sonucu nazolakrimal kanallar oluşur (13,14).

Frontonazal çıkıntının posteriorda orta hatta doğru gelişmesiyle septum oluşur. Aşağı doğru büyüyen septum kapanmış damakla birleşir. Frontonazal ve maksiller çıkıntıların birleşmesiyle oluşmuş nazal plakta invajinasyon göstererek sırasıyla nazal çukur ve keseyi oluşturur. Sonuçta iki ayrı nazal kavite (burun boşluğu) oluşmuş olur (13).

Nazal kavite genişledikçe lateral nazal duvarda alt ve orta meayı oluşturacak girintiler 7. haftadan itibaren belirir. Bu girintilerin arasındaki maksilloturbinal mezenkim lümenin içine doğru çoğalarak alt konkayı oluşturur. Etmoturbinaller ise diğer konkaları oluşturur; birinci etmoturbinalden uncinat process, ikinci etmoturbinalden orta konka, üçüncü etmoturbinalden üst konka ve bazen de dördünü etmoturbinalden suprema konka gelişir (13,15,16).

Yaklaşık 10. haftada alt ve orta konka arasındaki lateral duvar invajinasyonu maksiller sinüsü oluşturur. 14. haftada orta meatusun üzerinde multiple ayrı invajinasyonlarla anterior

etmoidler oluşur. Üst meatusun tabanında da benzer şekilde posterior etmoidler oluşur (13). Ön etmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru ilerlemesiyle frontal sinüs gelişir fakat doğumda ayırt edilemez. Sfenoetmoid recess mukozasının invajinasyonu ile da sfenoid sinüs oluşmaktadır.

## **BURUN HİSTOLOJİSİ**

Burun boşluğunun girişindeki vibrissae denilen kalın ve kısa kıllar ile yağ ve ter bezlerinin bulunduğu, çok katlı yassı (skvamöz) epitelle döşeli kısma nazal vestibul denir. Çok katlı yassı epitel vestibülün derinlerine doğru keratin yapısını kaybederek non keratinize çok katlı yassı epitel olur (17,18).

Burun boşluğu içinde, üç farklı epitel türü görülebilir. Birinci epitel türü burun boşluğunun ilk üçte birini kaplayan keratinize ve non keratinize çok katlı yassı epitelidir. İkinci epitel türü yalancı çok katlı kolumnar epitel (solunum epiteli) ve üçüncü epitel türü de olfaktuar (koku) epitelidir (17,18).

Burun boşluğunun arka üçte ikisi, üzeri mukus tabakasıyla kaplı olan yalancı çok katlı kolumnar epitelle döşelidir. Bu epitel mukosilyer aktiviteyle üst havayollarının temizlenmesini destekler. Dört ana hücre türünden oluşur: siliyer kolumnar hücreler, siliyası olmayan kolumnar hücreler, kadeh (goblet) hücreleri ve bazal hücreler. Kadeh hücrelerinin tepe kısımlarında glikoprotein granülleri vardır. Kadeh hücreleri, iyi bir temizleme için gerekli olan viskoelastisiteye sahip asidik bir mucus üretilen salgı hücrelerdir. Siliyalı hücreler, epiteldeki hücrelerin %80'ini oluşturur. Apikal yüzeylerindeki siliyalarıyla dakikada yaklaşık 1000 vuruş yapabilirler. Hızlı bir ileri vuruştan (etkili vuruş) ve yavaş bir dönüş vuruşundan oluşan bu hareket mukosilyer aktiviteyi sağlar. Bazal hücreler, bazal laminaya oturup epitelin lümenine bakan yüzeyine kadar uzanamayan küçük yuvarlak hücrelerdir. Bunların mitozla çoğalıp diğer hücre tiplerine farklılaşan hücreler oldukları düşünülmektedir (17,18).

Solunum epitelinin bütün hücreleri bazal membran üzerinde uzanır. Epitelin lamina propria tüm bez, sinir ve damar yapılarını içerir. Özellikle konkaların lamina propria'da erektil cisimcikler olarak adlandırılan geniş venöz pleksuslar vardır. Yaklaşık her yarım saatte bir burun deliklerinden birindeki erektil cisimcikler kanla dolar ve o tarafta geçen hava akımında azalma olur. Bu kapanmalarla hava akımının azaldığı dönemlerde kuruyan solunum epitelinin toparlandığı düşünülmektedir. Ayrıca burundaki büyük damarların oluşturduğu pleksuslardan gelen küçük damarlar, bazal membrana penetre olarak epitelin altında kılcal damar yatağını oluşturur. Bu arter dallarındaki kan akımı arkadan öne doğru yani solunan hava akımına ters yöndedir. Bu sayede hava ısıtılır (17,18).



Paranasal sinüsler ise daha az sayıda kadeh hücresi içeren ve normalden daha ince bir solunum epiteliyle döşelidir. Lamina propria az sayıda bez içerir ve alttaki periost ile devam eder.

Burundaki üçüncü epitel türü olan koku epiteli, septum ve üst konka arasındadır. Üç tip hücreden oluşur: koku hücreleri, destek hücreleri ve bazal hücreler. Destek hücreleri tepeleri geniş, tabanı dar bir silindir şeklindedir. Destek hücrelerinin yüzeylerinde tüm epitel örtün sıvı tabakasının içinde mikrovillusları bulunur. Bu mikrovilluslar yüzey alanını arttırlar. Destek hücreleri iyi gelişmiş bağlantılarla yanlarındaki koku hücrelerine bağlanırlar. Ayrıca destek hücrelerinde koku mukozasına rengini veren sarı pigmentler bulunur. Bazal hücreler küçük küre ya da koni şeklindedir. Destek hücrelerinin kaynağı olan hücreler olduğu düşünölmektedir. Koku hücreleri çift kutuplu nöronlardır. Çekirdeklerinin destek hücrelerinin çekirdeklerinden daha aşağıda yerleşmiş olması ile ayırt edilir. Yüzeylerinde koku için alıcı eleman olan dentritleri bulunur. Bu hareketsiz uzantılar reseptör yüzeyini önemli ölçüde arttıracak kadar uzun ve çok sayıdadır. Bu hücrelerin lamina propria altındaki aksonları beyne doğru birleşerek koku sinirini oluşturur (17).

## **BURUN ANATOMİSİ**

Burun, solunum sisteminin üst bölümünün başlangıcıdır. Yüzün ortasında, yanakların arasında, alnın altında, kranial kavite ile oral kavite arasında bulunur. Önde burun delikleri ile yüze arkada koana ile nazofarenkse açılır. Üç yüzlü piramit şeklindedir. Burun cildi yan yüzlerde burun dış iskeleti ve kaslarını örttükten sonra burun boşluklarından (anterior nares) içeriye vestibule (vesitbulum nasi) girer ve burun mukozasıyla devam eder (19). Burun anatomisini dış burun ve iç burun olmak üzere ikiye ayırabiliriz.

### **Burnun Dış Anatomisi**

Burnun dışı kemik ve kıkırdak çatıdan oluşan bir piramit şeklindedir. Piramidin üst 1/3 kısmındaki kemik çatıyı oluşturan nazal kemiklerin üst bölümü daha dar ve kalın, alt bölümü daha geniş ve incedir. Üstte frontal kemiğin nazal uzantısı ile, orta hatta birbirleriyle ve lateralde maksillanın frontal çıkıntısı ile birleşirler. Piramidin alt 2/3'lük kısmı kıkırdak çatıdır. Kıkırdak çatıyı üst lateral kıkırdaklar ve arasındaki septal kıkırdağın dorsal kısmı oluşturur. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin alt kısımlarına yapışır ve orta hatta burnun iç kısmındaki kıkırdak septumla devamlılık halindedirler. Piramidin alt yüzündeki burun lobülü lateral kıkırdak tarafından şekillendirilir. Alt lateral kıkırdak başlıca medial ve lateral kruralardan

oluşur. Burun kanadında ayrıca birkaç küçük sesemoid kartilaj ve fibroareolar doku bulunmaktadır (20).

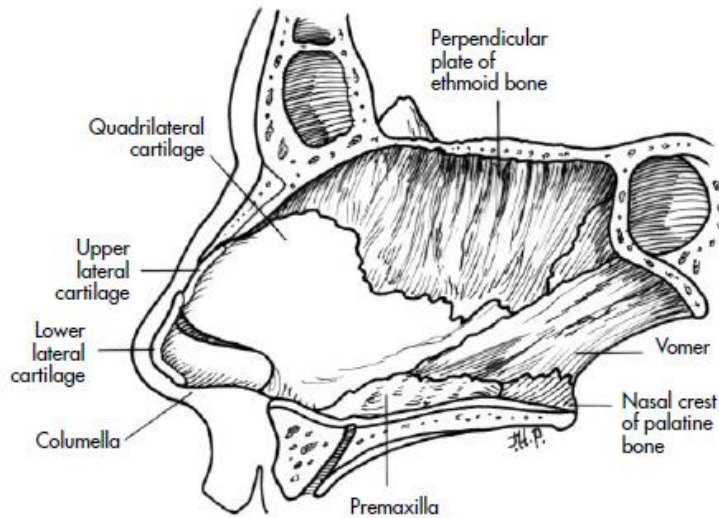
Burun dış kısmının ana arteriyel kanlanması karotis eksternadan çıkan fasiyal arterin dalları olan angüler arter ve süperior labial arter tarafından sağlanır. Ayrıca karotis internadan çıkan oftalmik arterin dorsalis nasi dalı da burnun dış kısmını besler. Burnun venöz sisteminde valv bulunmaz. Angüler ven ve tereklear ven, oftalmik ven aracılığıyla kavernoöz sinüse drene olur. Angüler ven ayrıca burnun yan kenarından ilerler ve superior labial venlerin drenajını da alarak fasiyal vene doğru drene olur (19-21).

Burun dışının lenfatikleri bilateral olarak submental ve submandibuler lenf bezlerine drene olurlar (22).

Burnun dışını kaplayan yüz kasları, yüzün diğer mimik kaslarında olduğu gibi fasiyal sinir tarafından inerve edilir. Duysal inervasyon ise trigeminal sinirin ilk iki dalı (oftalmik ve maksiller) tarafından sağlanır (18).

### **Burun İç Anatomisi**

Burun boşlukları (cavum nasi) orta hattaki nazal septum ile ikiye ayrılmıştır. Nazal septum: posterosuperiorda etmoid kemiğin perpendiküler laminası; posteroinferiorda vomer kemiği; önde septal (kuadriangular) kıkırdak, membranöz septum ve premaksilla; tabanda ise maksiller nazal krest ve palatin kemiğin nazal krestinden oluşur (Şekil 1).



**Şekil 1. Burnun iç anatomisi, septum (23)**

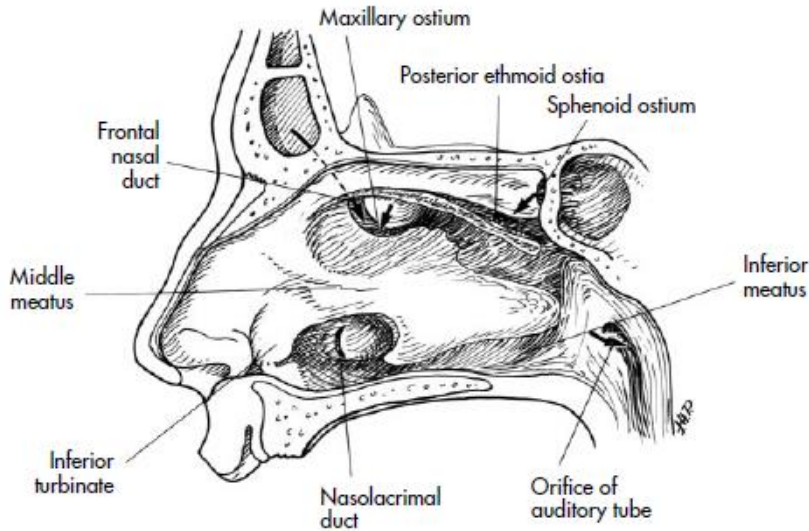
Burun boşlukları önde burnun ön delikleri (nares) ile dışarı açılırken arkada burnun arka deliği (koana) ile nazofarenkse açılır. Burun boşluğunun tavanını oluşturan kemikler önden

arkaya doğru sırasıyla nazal kemikler, frontal kemiğin nazal çıkıntısı, etmoid kemiğin kribriform tabakası, sfenoid kemiğin gövdesinden oluşur. Burun boşluklarının dış duvarlarını ise maksiller kemiğin iç yüzü, lakrimal kemik, alt konka (ayrı bir kemik yapı olarak), orta ve üst konka (etmoid kemiğin bir parçası olarak) ve medial pterigoid oluşturur. Nadiren en üstte konka suprema adı verilen bir konka da bulunabilir (23).

Burun boşluğu dış duvarında konkaların arasında meatus denilen üç boşluk vardır. Alt konka ile burun tabanı arasındaki boşluğa alt meatus denir. Alt meatusa nazolakrimal kanalın alt deliği açılır (Şekil 2).

Alt ve orta konka arasındaki boşluğa orta meatus denir. Bu boşluğun dış yan duvarında, yukarıdan aşağıya ve önden arkaya birbirine paralel iki çıkıntı vardır. Öndeki çıkıntı uncinat süreçtir, arkadaki ise ön etmoidlerin en büyüğü olan bulla etmoidalis vardır. Bu iki çıkıntı arasındaki hilal şeklindeki açıklığa hiatus semilunaris denir. Hiatus semilunaris yukarıdan aşağıya doğru frontal sinüs, ön etmoidler ve maksiller sinüsün kanalları açılır (19,23). Frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön etmoid hücrelerin ostiumları ile orta konka, uncinat süreç ve bulla etmoidalisin arasında oluşan dar yapıya osteomeatal kompleks denir. Bu bölgede mukozal yüzeyleri arasındaki mesafe yer yer birkaç milimetreye kadar düşer. Burundaki patolojilerle ortaya çıkan ödem veya mukosilyer aktivite bozukluğu sonucu osteomeatal komplekste obstrüksiyon olur ve sinüs drenajı bozulur. Bu da sinüzitlere zemin hazırlar (19).

Orta konka ile üst konka arasında üst meatus bulunur. Buraya arka etmoidler ve sfenoid sinüs açılır (Şekil 2). Sfenoid sinüsün açıldığı üst meatusun arka sınırına sfenoid etmoidal recess adı verilir (19,23).



**Şekil 2. Sağ burun boşluğu dış duvarı (alt konka ön 1/3'ü ve orta konka kaldırılmış) (23)**

Burun içi internal ve eksternal karotis arterden çıkan damarların dallarıyla kanlanır (19).

Oftalmik arter internal karotis arterin ilk dalıdır. Burun tavanında anterior ve posterior etmoid arter dallarını verir. Bu arterler kribriiform plağı delerek burun içine girer ve septumun st bölgesiyle lateral nazal duvarı besler (19).

Eksternal karotis arterin dalı olan internal maksiller arter pterigoid fossaya girer ve sfenopalatin arter adını alır. Sonra da orta konkanın arka ucu sınırında sfenopalatin forameninden geçerek burun boşluğuna girer. Burunda birkaç dal verir. Bunlar: Konkaları, etmoid ve maksiller sinüsü besleyen posterior lateral nazal dal; sfenoid kemiğin altından giderek arkadan öne doğru tüm septumu besleyen posterior septal dal ve insiziv kanaldan inerek damağın alt yüzüne dağılan major palatin arterdir (23).

Eksternal karotisin diğer bir dalı fasiyal arter süperior labial arter dalını verir. Superior labial arterin septal dalı nazal vestibülün medial duvarını besler ve septumun n kısmındaki anastomozlara katılır (23).

Burun içinde damarlar arasında yaygın anastomozlar vardır. Kiesselbach pleksusu nazal septumun n kısmında (little alanında) yer alır. Lokal nazal nedenli kanamaların en sık görüldüğü yerdur. Kiesselbach pleksusu; sfenopalatin arter, major palatin arter, superior labial arter ve anterior etmoid arterler tarafından oluşturulur. Woodruff pleksusu; alt meatusun arka tarafında, lateral nazal duvardadır. Burada sfenopalatin ve farengeal arterlerin anastomozları bulunur. Travmatik olmayan ciddi posterior burun kanmalarının lokalizasyonudur (24).

Burun boşluğundaki venler sfenopalatin arterle benzer şekilde yol izleyerek pterigoid pleksusa dökülür. Etmoid venler önce oftalmik pleksusa dökülür, oradan da kavernöz sinüse açılır. Bu bağlantı nazal venöz sistemin valvsiz olması ve enfeksiyonların retrograd yayılabilmeleri açısından önemlidir (23,25).

Burun boşluğunun ve septumun n kısmı, burnun dış lenfatikleriyle birlikte submental ve submandibuler lenf nodlarına drene olur. Burun boşluğunun ve septumun arka kısmı ise retrofarengeal ve n st derin servikal lenf nodlarına drene olur. n grup sinüsler olan maksiller sinüs, n etmoid hücreler ve frontal sinüs submandibuler lenf nodlarına; arka grup sinüsler olan arka etmoid hücreler ve sfenoid sinüste retrofarengeal lenf nodlarına drene olurlar.

Burun boşluğu ve septumun duysal innervasyonu esas olarak trigeminal sinirin maksiller dalı tarafından sağlanır. Maksiller sinirin dalı olan nazopalatin sinir sfenopalatin forameninden burun boşluğuna girer, burun boşluğunun çatısından geçer ve septumun st kısmını inerve eder. Daha sonra insiziv kanaldan aşağı doğru geçer ve sert damağı inerve eder. Septumun anterosuperior kısmı, nazosiliyer sinirin anterior etmoidal dalı tarafından inerve

edilirken, anteroinferior kısmı da anterior superior alveoler sinir tarafından inerve edilir. Burun boşluğunun üst kısmında, koku alma reseptör hücrelerini içeren olfaktuar bölge bulunur (18).

## **BURUN FİZYOLOJİSİ**

Yetişkin burnundan her gün yaklaşık 12.000 litre hava akımı geçer (26). Bu geçişte hava kısmen filtre edilir, ısıtılır ve nemlendirilir. Ayrıca burun ve paranazal sinüsler, ses rezonansı alanı yaratırlar ve alt hava yollarının düzenlenmesi için nitrik oksit üretirler. Ayrıca burun koklamadan sorumlu organ görevi de görür (27).

### **Solunum Fonksiyonu**

**a. Isıtma ve nemlendirme:** Burun içi mukozasının zengin kapiller sistemi ve konkaların laküner sistemi sayesinde solunan hava farenkse ulaşana kadar yaklaşık 37°C'ye kadar ısıtılır. Bu sayede alveolar seviyede gaz değişimi kolaylaşır. Burnun ısıtma mekanizması dakikada 7 lt hava solunsa bile etkilidir (13).

Sinonazal mukozanın sekresyon üretimi günde yaklaşık 2 lt veya 200 g kadardır (27). Bu sekresyonun içerdiği suyun büyük kısmı solunan havanın nemlendirilmesi sırasında buharlaşır. Mukozanın zengin kapiller sistemi ve konkaların laküner sistemi sayesinde hava %75'e kadar nemlendirilerek farenkse ulaşır (19). Bu nem artışı alveolar gaz değişimini de kolaylaştırır. Kalan mukus ise bazı patikülleri tutarak önden arkaya yol alır ve yutulur.

**b. Nazal direnç ve hava akımının düzenlenmesi:** Burun solunumunda hava direncini vestibül, nazal valv ve burun boşluğunu dolduran konkalar oluşturur. Nazal vestibülün dış duvarları, solunan havayla oluşan negatif basınç sonucu çökmeye eğilimlidir. Ancak vestibüle dışarıdan tutunan yüz kasları inspirasyon sırasında kasılır, vestibülü açar ve çökmeyi önler. Burun solunumunda en çok direnci oluşturan bölüm pasajın en dar yeri olan nazal valv bölgesidir. Fizyolojik olarak en az direnç oluşturan bölümse burun boşluğudur (13).

Alt konka mukozası venöz sinüzoid denilen çok sayıda küçük venlerden oluşur. Bu erektil yapının kanla dolması konkayı genişleterek konjesyona neden olur. Tam aksine sempatik vazokonstrüktör uyarıyla konka küçültür. Bu da burundaki sempatik nörotransmitterler olan norepinefrin, pankreatik polipeptid ve nöropeptid-Y<sub>2</sub> aracılığıyla olur. Parasempatik vazodilatatör sistemin burnun kan hacminin kontrolü üzerindeki etkisi azdır. Parasempatiklerin esas etkisi burnun sulu sekresyonlarında artış şeklindedir. Burundaki temel parasempatik mediatörler; asetilkolin, vazoaktif intestinal polipeptid ve peptid histamin izolösindir. Ayrıca hem santral hem de periferik sinir sisteminde bulunan substance P

sekresyon artışı ve vazodilatasyona neden olur.  $H_1$  ve  $H_2$  reseptör antagonistleri ve lökotrien D4 (LTD4) ise sadece vazodilatasyona neden olur. Genel olarak denilebilir ki sempatik sistem burunda hava akımını, parasempatik sistem de sekresyonları kontrol eder (13,28).

Otonomik sistemin burun damarlarına olan etkisi dışında burun hava akımına etkileyen diğer nedenler; nazal döngü, baş veya vücut pozisyonu, egzersiz ve nitrik oksittir. Nazal döngü her iki burun boşluğunun yaklaşık yarım saatte bir sırayla konjesyonu ve dekonjesyonudur. Vücut ve baş pozisyonundaki değişiklikler venöz basıncı göreceli olarak değiştirip burundaki hava akımını etkileyebilir. Egzersiz adrenal salgısının artmasına ve burunda dekonjesyon olmasına neden olurken yoğun egzersiz mukosilyer aktiviteyi azaltmaktadır. Gebelik, puberte ve menstruasyondaki seks hormonları da burun tıkanıklığına neden olabilmektedir (29). Esas olarak paranasal sinüs mukozası tarafından üretilen ve yüzeye salınan nitrik oksit burun kan akımının düzenlenmesi ve mukus sekresyonunda etkilidir. Burundaki nitrik oksit miktarı burundaki hava akımına bağlıken, nazal siklusla veya vücut pozisyonuna bağlı değişmez. Burunda dekonjesyona bağlı artmış hava akımı sonucunda nitrik oksit akciğerlere kadar gider ve burada vazodilatör gaz olarak etki eder. Burundaki hava akımının azalması ise konjesyona ve nitrik oksit miktarında artışa sebep olur. Burun mukozasındaki artmış nitrik oksit siliyer vuruş frekansını arttırırken nitrik oksit konsantrasyonunun düşük olması siliyer frekansı azaltır. Özetle, akut sinüzit gibi konjesyon gelişen durumlarda nitrik oksit artışı siliyer aktiviteyi arttırarak hava yolunun korunmasına yardım eder (13,27).

### **Koruma Fonksiyonu**

Burundaki epitel yapısı ve burun hava akımının düzenlenmesi gibi statik ve dinamik mekanizmaların yanında nitrik oksit, nazal mukusun yapısı ve mukosilyer aktivite gibi kimyasal ve fiziksel mekanizmalar sayesinde burun immün savunmaya yardımcı olur. Epitel hücrelerinin fiziksel bir bariyer olarak kilit bir konumu vardır ve mukosilyer aktiviteden sorumlu temel hücrelerdir (27).

**a. Filtrasyon fonksiyonu ve hapşırma refleksi:** Burun solunumuyla, çapı 15 mikrometreden fazla olan havadaki parçacıkların % 95'i filtrelenir. Havadaki 3 mikrometreden büyük partiküller nazal vestibüldeki kıllara takılır. Çapı 0,5-3 mikrometre arasındaki partiküller ise burun içindeki mukus tabakasına yapışır. Bu sırada burundaki inspiratuar türbülans akım sayesinde mukozaya temas eden hava yüzeyi artar ve partiküllerin mukusa yapışma ihtimali artar (26,30).

Aerosol olarak solunan sıvıların üst solunum yollarında filtrelenme oranı burun solunumunda % 95'e yakındır, bu oran ağız solunumunda % 50 civarındadır. Alveollerde ölçülen inhaler gaz birikimi, ağız solunumuyla % 6-10 kadarken, burun solunumunda % 0.9'a kadar düşmektedir (31).

Hapşırma refleksi sıvı damlalar veya yabancı cisimlerin burundan atılmasını sağlar. Afferent lifleri etmoid ve maksiller sinirlerle trigeminal sinirin spinal nükleusuna taşınır ve trigeminal C liflerinin H1 reseptörleri uyarılır. Derin bir inspirasyon sonrası glottik kapanma olur, daha sonra karın ve göğüs kaslarında ani kasılma meydana gelir. Glottik açılmadan sonra partiküller 50 m/s hızla atılır (32). Bu sırada palataglossus kası orafarengial istmusu kapatırsa hava burun boşluğuna yönlendirilir, aksi halde hava akımı hem burun hem ağızdan çıkar. Bu refleks, nazal mukozayı irrite eden fiziksel ve kimyasallar dışında ışıkla da tetiklenebilir. Buna fotik hapşırma refleksi denir (27,33).

**b. Mukosilyer aktivite:** Mukosilyer aktivite, mukus salgısı ve siliyer vuruşlarla üst ve alt hava yollarının temizlenmesi olarak tanımlanabilir. Solunum epitelindeki siliyer hücrelerin silya sayısı, yapısı ve koordinasyonu mukusun biyokimyasal ve fiziksel yapısı kadar önemlidir (34).

Mukus içinde su ve iyonlar içeren glikoprotein yapıdadır. Ayrıca IgE ve immünglobulin A ile laktoferrin ve lizozim enzimleri içeren hafif asidik (pH 5.5-6.5) yapısı sayesinde enfeksiyonları önlemede de etkilidir. Nazal mukusun kalınlığı yaklaşık 10-15 mikrometre kadardır, iki tabakadan oluşur. Dış tabaka visköz ve kalın bir jel tabakasıdır. Altında ise daha ince (6 mikrometre) ve seröz bir tabaka olan sol tabakası bulunur. Mukozadaki silyalar sol tabakasının içindedir fakat uçları jel tabakası ile temas halindedir. Siliyer vuruşlarla jel tabakası ve içindeki partiküller dakikada 2-25 mm arasında değişen bir hızla nazofarenkse doğru itilir (27,35).

Tüm sinüslerin içindeki mukus doğal ostiumlara doğru hareket eder. Maksiller sinüsteki mukosilyer aktivite tabanda başlar ve yer çekimine karşı doğal ostiumuna doğru ilerleyip orta meatusa boşalır. Sfenoid sinüs içindeki mukusta benzer şekilde yerçekimine karşı ilerleyerek sfenoetmoid recessesine drene olur. Frontal sinüs içindeki mukus ostiuma sadece lateralden gelmektedir. Ostiumun medialindeki mukus sekresyonu yukarıya doğru iletilip ostiumun lateraline doğru olan mukus akımıyla birleştirilir. Tüm paranazal sinüslerdeki mukus burun içine ulaştığında nazofarenkse doğru iletilir. Ön grup sinüslerden gelen mukus akımı alt konkanın üzerinden geçerek tuba östaki ağzının önünden geçerek nazofarenkse iletilirken arka grup sinüslerdeki mukus tuba östaki ağzının arkasından geçer. Mukus örtüsü siliyer aktivite

yardımla yaklaşık her 10-15 dakikada bir nazofarenkse dökülür ve bunun yerine paranasal sinüsler ve burunda yeni mukus salgısı üretilir (13).

Enfeksiyon, sigara dumanı, düşük pH, bazı intranasal ilaçlar, artmış interlökin-13 (IL-13), yoğun fiziksel aktivite, soğuk ve kuru hava gibi nedenler siliyer aktiviteyi azaltarak mukosiliyer klirensi bozmaktadır (36). Bunun yanında Kartagener sendromu ve primer siliyer diskinezi gibi konjenital nedenler de mukosiliyer aktiviteyi bozmaktadır (18,19,37).

**c. Hücresel savunma mekanizması:** Bir patojenle ilk kez karşılaşıldığında hücresel immün sistem devreye girer. Sıkı bileşkeler oluşturan solunum epiteli burun savunmasının ilk basamağını oluşturur. Nazal mukoza, mukus içinde antimikrobiyal etkili lizozim ve laktoferrin gibi enzimler salgılar. Ayrıca bakterisidal etkili olduğu düşünülen nitrik oksit de epitel yüzeyine salınır (38). Savunmanın sonraki aşamasında subepitelyal dokudaki fagositoz yapabilen nötrofil ve makrofajlar yer alır (13).

### **Koku Alma Fonksiyonu**

Koku duyusu yiyecek alımının düzenlenmesinde ve lezzet algısında önemli bir rol oynadığı için hayat kalitesi açısından önemlidir. Kokuların alınmasında görevli olfaktör nöroepitel burun çatısında kribriiform plakta, septumun üst bölümünde ve üst konkanın üzerinde yer alır. Olfaktör nöroepitel; olfaktör hücreler, destek hücreleri, bazal hücreler ve mikrovilili hücrelerden oluşan yalancı çok katlı kolumnar epitel yapısındadır. Bowman bezleri ve destek hücrelerindeki lipofuksin içeren granüller nedeniyle sarımtırak renktedir (39).

Olfaktör hücreler destek hücreleri arasına yerleşmiş bipolar hücrelerdir. Santral uzantıları önce kribriiform kemiği sonra pia materi delerek direk beyne ulaşır. Bu nedenle özellikle viral enfeksiyonların merkezi sinir sistemine invazyonu açısından ana yoldur. Periferik uzantıları, epitelin yüzeyine uzanmış silyalardır ve bu silyalar sayesinde koku yüzeyinin boyutu önemli ölçüde artmaktadır. Koku epitelindeki silyalar solunum epitelinden farklı olarak daha uzundur, motiliteyi sağlayacak dynein kolları yoktur ve kokulu ligantlarla etkileşen transmembran proteinleri içerirler. Mikrovilili hücrelerin üst yüzeylerinde mikrovillusları vardır. Bipolar hücrelere oranı onda birdir. Kemoreseptör içerdiklerine dair bir kanıt yoktur ve fonksiyonları bilinmemektedir (39).

Destek hücreleri olfaktör hücrelerin aralarına yerleşmiştir. Mukus yapımının düzenlenmesinde, kokuların etkisiz hale getirilmesinde ve epitelin yabancı maddelerden korunmasında rol alır. Olfaktör hücre sayısı yaşla birlikte azalırken destek hücrelerin sayısı artmaktadır ve olfaktör mukoza solunum epiteli ile değişmektedir (39,40).



Koku duyusunun algılanması için, koku veren partiküllerin, mukustan geçerek reseptör hücrelere ulaşması gerekmektedir; bu da partiküllerin bir dereceye kadar suda çözünür olması gerektiği anlamına gelir. Kokunun algılanmasında önemli diğer faktörler; maddenin solunan havadaki konsantrasyonu ve olfaktör mukozaya ulaşan hacmi, olfaktör mukozanın durumu, olfaktör iletim mekanizmasının ve santral olfaktör merkezin sağlam olması gerekliliğidir.

Buruna ulaşan koku molekülü mukusta çözüldükten sonra olfaktör reseptör proteine bağlanır. Böylece uyarılan protein hücre içinde adenilat siklaz enzimini aktive eder ve ikincil haberci olarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretilir. Hücre içinde artan cAMP bazı iyon kanallarını açarak hücre depolarizasyona neden olur ve aksiyon potansiyeli oluşur. Kokuya uzun süre maruz kalındığında koku alma duyusu kolayca yorulur, ancak uyarının sona ermesinden sonra hızla düzelir (41).

### **Konuşmadaki Rezonans Fonksiyonu**

Burun boşluğu ve paranasal sinüsler konuşma sırasında rezonatör görevi görürler. Bu görevi yerine getiremediği durumlarda hipo veya hiper nazal konuşma şekli görülür. Hipernazal konuşma velofarengal yetmezlikte olduğu gibi çok fazla havanın rezonans için burun boşluğuna girmesiyle olur, rinolali aperta olarak adlandırılır. Hiponazal konuşmada ise havanın rezonans için burun boşluğuna iletilmesini engelleyen üst solunum yolu enfeksiyonu, adenoid hipertrofisi veya burun tıkanıklığı yapan anatomik nedenler gibi patolojiler mevcuttur. Rinolali clausa olarak adlandırılır (13).

## **ALERJİK RİNİT**

### **Tanım ve Epidemiyoloji**

Alerjik rinit ilk olarak 1929'da Hansel tarafından burun akıntısı, hapşırma ve burun tıkanıklığı semptomları üzerinden tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan çalışma grubunun yaptığı tanımlamaya göre rinit; burun akıntısı, hapşırma, burun tıkanıklığı ve bazen de burun kaşıntısı semptomlarının izlendiği burun mukozasının inflamasyonudur. Alerjik rinit ise bu semptomlara IgE ilişkili immün cevabın eşlik ettiği klinik form olarak tanımlanmıştır.

Daha geniş bir tanımlamayla alerjik rinit; IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonuna bağlı antijen sunumu, T helper (Th) hücre farklılaşması, IgE sentezi ve mast hücre degranülasyonu sonucu oluşan burun mukozasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu

hastalıkta eozinofil ve lenfositler başlıca rolü oynar ve antijenlerin tekrarlayan uyarılarına bağlı nazal mukozada bir aşırı duyarlılık gelişir (42,43).

Alerjik rinit, hem çocuk hem de erişkinlerde yaygın bir hastalıktır. Dünya genelinde 500 milyondan fazla bireyde alerjik rinit olduğu tahmin edilmektedir ve sıklığı giderek artmaktadır. Alerjik rinit tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12-15 yaş arasındadır. En sık adölesan dönemde görülürken, ikinci sıklıkta çocuklarda ilk on yaşta görülmektedir (44). Alerjik rinit prevalansı, tüm dünya genelinde erişkinlerde %10-30 iken, çocuklarda ise bu oran %40'lara kadar çıkabilmektedir (45). Beyaz ve siyah ırkta, yaş ve cinsiyete göre bakıldığında erişkinlerde erkek ve kadınlarda benzer oranda görülmektedir. 11-18 yaş arasında kız çocuklarda daha fazla görülürken 11 yaşın altında erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca alerjik rinit sıklığı ülke, bölge, şehir ve kırsal kesime göre değişmektedir (46).

Alerjik rinit insidansını arttıran risk faktörleri ise; ailede atopi ya da alerjik rinit öyküsü olması, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, polen sezonunda doğmuş olmak, yaşamın ilk yıllarında sigaraya maruz kalmak, çocuk sayısının fazla olması, anne sütü ile beslenmemek, ev içinde hayvan beslenmesi ve hava kirliliği olarak sayılabilir. Tüm bu risk faktörleriyle birlikte hijyen hipotezi denilen aşırı hijyenik hayat tarzının alerjik hastalık riskini arttırdığı söylenebilir (47-49).

### **Etiyoloji**

Atopik hastalıkların en sık görüleni olan alerjik rinitte çok çeşitli etiyolojik ajanlar bildirilmiştir. Alerjenlerden boyutu 5 $\mu$ 'dan küçük olanları distal uç bronşiollelere kadar ulaşabilir. Atmosferdeki inhaled alerjenlerin etki gösterebilmesi için spesifik antijen taşımaları ve mukozayı geçebilmeleri gerekmektedir (50).

Aeroalerjenler inhalasyon sonucu hassas kişilerde alerjik reaksiyonlar ortaya çıkarabilirler. Bunlar; çimen, ot ve ağaç polenleri, mantar sporları, böcek parçaları, hayvan tüyleri ve dışkısı, bitki ürünleri ile ev tozu akarları gibi nispeten büyük ve karmaşık parçacıklardır. Bu parçacıklar birçok moleküler bileşen içerir ve bunların sadece bir kısmı antijeniktir. Spesifik IgE antikoru oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenler genellikle karbonhidrat alt birimlerine sahip proteinlerdir ve molekül ağırlığı 10,000 ila 40,000 dalton arasındadır. Bu moleküllerin antijenikliği temel olarak boyutunun, uzaysal konfigürasyonunun ve kimyasal gruplandırmasının bir özelliğidir. Bu partiküllerin alerjiye neden olabilmesi için sadece antijenik olması yeterli değildir, aynı zamanda duyarlı kişilerin

solunum mukozasına temas edebilmesi için ortamdaki yoğunluğu yeterince fazla olmalı ve partikül boyutu da yeterince küçük olmalıdır (50).

Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi 'epitop' veya antijenik determinant olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı epitoplarına yanıt oluşabilmektedir. Bu durum genetik olarak MHC (Major Histocompatibility Complex) Class II genlerinin kontrolü altındadır (51).

Alerjik rinitte sık görülen alerjenler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Alerjik rinitte sık görülen alerjenler (52)**

Grup	Alerjen	Mevsim
Polenler Çimen Otlar		İlkbahar/yaz Yaz/sonbahar
Ağaçlar	Kızılağaç, huş ağacı, fındık, kayın ağacı, meşe, zeytin	Kış/ilkbahar
Mantar	Aspergillus, Cladosporium, Alternia, Basiidiospores, Ascomycetes	Yılboyu
Hayvan tüyü ve dışkısı	Kedi, köpek, at, tavşan, domuz, fare, inek	Yılboyu
Kuş tüyü	Papağan, güvercin, ördek, tavuk	Yılboyu
Ev tozu akarları	Dermatophagoides pteronyssinus ve farinea, Euroglphus maynei	Yılboyu
Böcekler	Hamam böceği, sinek, çekirge, tatarcık	Yılboyu/mevsimsel alevlenme
Bitkisel Ürünler Hububatlar	Lateks, papain, bromelain Buğday, çavdar, yulaf	Yılboyu

### Patofizyoloji

Alerjik reaksiyon; atopik kişide karşılaşılan alerjenin antijeni sunan hücre tarafından işlenerek Th lenfositine sunulması, Th2 lenfositlerin aktivasyonu ile B lenfositin IgE salgılaması ve bunların bazofil, mast hücresi ve eozinofil gibi Fc reseptörü bulunan hücrelere bağlanarak kişinin sensitize olması ile başlar. Organizma yeniden aynı alerjene maruz kaldığında alerjenin bu hücrelerdeki IgE'ye bağlanmasıyla salınan mediyatörler ve çeşitli maddelerin oluşturduğu patolojik reaksiyonlar görülür (53,54).

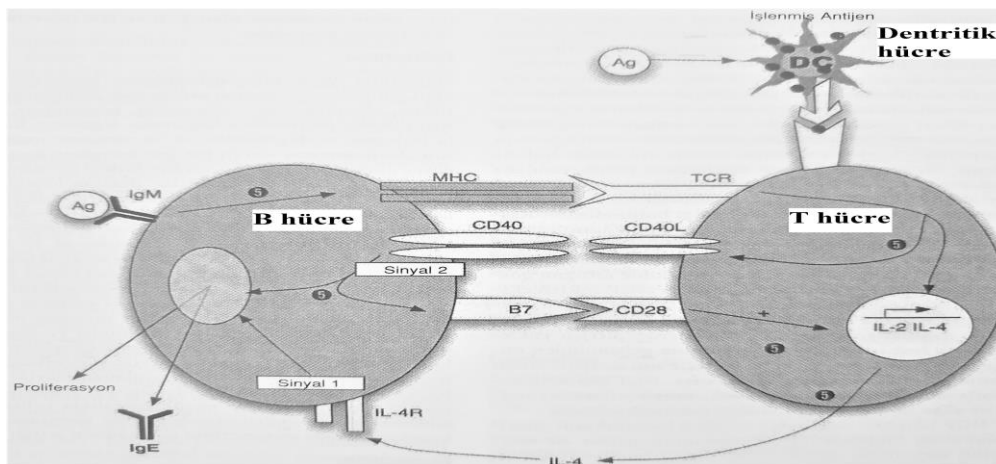
Alerjik rinitin başlangıcında öncelikle vücut alerjene karşı sensitize olur. Solunum mukozasına ulaşan antijenler buradaki antijen sunan hücreler tarafından alınır. En önemli antijen sunan hücreler dendritik hücrelerdir (55). Burun mukozasında üç tip dendritik hücre

vardır Bunlar; CD11c+ m dentritik hücreler, CD123+ p dentritik hücreler ve Langerhans hücreleridir (CD1a+, CD207+). Antijen, dentritik hücrelerde proteolitik olarak 7-14 amino asitlik peptitlere bölünür. Daha sonra peptitler MHC II moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınırlar. Antijen sunan hücrelerde bölgesel lenf nodlarına kadar ulaşırlar. Tam olarak bilinmeyen bir noktada antijen sunan hücreler tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleşir. Atopik diyatezi olan kişilerde Th0 hücre yüzeyindeki TCR (T cell receptor) ve CD3'ten oluşan kompleks, antijen sunan hücreler üzerindeki MHC II ile bağlanır ve sunulan antijenik peptiti tanıyarak Th2 hücresine dönüşümünü gerçekleştirir. Bu dönüşüm sırasında birçok mediatör ve hücre görev yapmaktadır (54).

CD4 (T helper) aktive olarak, MHC II, CD28-B7 arasındaki etkileşim sonucunda Th2 hücresini oluşturur. CD4 hücresi IL-2, IL-18 varlığında Th1; IL-4 varlığında ise Th2 hücresine farklılaşma gösterir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, Gm-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) salgılar. Burada görüldüğü gibi IL4, proatopik ortamı oluşturarak pozitif feedback etkisi yapmaktadır. Bu oluşumda sitokinler üç ana fonksiyonu yaparlar; atopi için uygun ortamın sağlanması, diğer immun yanıtların süpresyonu ve B hücrelerinden IgE sentezinin stimülasyonu (54).

IgE sentezi sırasında, T hücre yüzeyindeki CD3 ve TCR'den oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde süratle CD40 ligandı ortaya çıkar. Bu ligand, B hücre yüzeyinde daha önceden mevcut bulunan CD40 ile birleşir. Bu birleşme CD28 (T hücre) ve B7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. CD28 ile B7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücresinden IL-4 salınımını da artırır (54).

B hücresinden IgE salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL-4 ve CD40-CD40 ligandının oluşumudur (Şekil 3). Uyarıdan sonra B hücresinde epsilon ağır zincir sentezi başlar. Alerjenle yapılan provokasyondan sonra erken ve geç faz reaksiyonu görülür (54).



Şekil 3. IgE gelişimi (56)

Erken faz yanıtı, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Erken faz yanıtında başrolü mast hücresi oynar. Mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda, histamin, lökotrienler (cysteinil lökotrien, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), prostoglandinler (PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α), kininler ve sitokinlerin salınımı ortaya çıkar (Tablo 2). Bu fazın en belirgin semptomları burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve burun kaşıntısıdır.

**Tablo 2. Mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler (54)**

Vazodilatasyon, Ödem, Mukus sekresyonu, Simir stimülasyonu, Bronkokonstrüksiyon	Lökosit aktivasyonu	Lökosit migrasyonu	Lökosit adezyonu	IgE sentezi
Histamin	IL-5	IL-5	IL-4	IL-4
PGD <sub>2</sub>	IL-6	IL-6	IL-5	IL-13
LTC <sub>4</sub>	TNF-α	TNF-α	LTC <sub>4</sub>	
KİNİNLER	TRİPTAZ	TRİPTAZ	TNF-α	
KİMAZ	PAF	LTC <sub>4</sub> , PAF		

Geç faz yanıtı, erken faz reaksiyonundan 4-8 saat sonra başlar. Bu fazda klinik olarak nazal mukoza kalınlığının ve hava akımı rezistansının arttığı ve diğer nazal bulgularda minimal değişikliğin olduğu görülür (57). Geç fazdan eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mononükleer hücreler sorumludur. İnterlökin, lökotrien ve PAF (platelet activating factor) gibi mediyatörler, inflamatuvar hücrelerin damar içinden interstisyel alana çıkışını indüklerler. Mukus hipersekresyonu, ödem, nazal konjesyon ve hava yolu hiperaktivitesi gibi inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkar. Geç fazda başrolü eozinofiller oynar. Eozinofiller, sitokinlerin ve mediyatörlerin yanında majör bazik protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin gibi polipeptitleri de açığa çıkarırlar. Bu polipeptitler epitelyal hasara ve hücre ölümüne neden olurlar (58).

Geç faz reaksiyonunda artış gösteren bir diğer hücre ise lenfositlerdir. CD4 T yardımcı hücreleri, CD4 CD45 T bellek hücreleri, hatta CD8 T sitotoksik hücrelerinde artış vardır (58).

### **Sınıflandırma**

Alerjik rinit klasik olarak mevsimsel ve pereniyal olarak sınıflandırılır. Mevsimsel tip yılın sadece belli bir mevsiminde ortaya çıkar ve daha çok dış ortam alerjenlerinden

kaynaklanır. Pereniyal tip ise yılın tamamında mevcuttur ve genelde iç ortam alerjenlerinden kaynaklanır (19).

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) grubunun 2008 kılavuzunda önerdiği güncel sınıflandırma ise alerjik rinit intermittan ve persistan olarak ikiye ayrılmıştır (44). İntermittan alerjik rinitte semptomlar haftada dört günden az veya yılda dört haftadan kısa sürmektedir. Persistan alerjik rinitte ise haftada dört günden fazla veya yılda dört haftadan uzun sürmektedir (Tablo 3).

Daha sonra intermittan ve persistan alerjik rinit kendi içinde semptomların şiddeti ve günlük yaşama etkilerine göre de ikiye ayrılmaktadır (Tablo 3). Normal uyku mevcutsa; günlük aktivite, spor ve diğer sosyal aktivitelerde bozulma yoksa; iş ve okul hayatında bozulma yoksa; rahatsız edici semptom yoksa hafif olarak değerlendirilir. Uyku bozukluğu, günlük aktivite bozukluğu, okul veya iş performansında etkilenme ve rahatsız edici semptomlar varsa orta-ağır olarak değerlendirilir (44).

**Tablo 3. Alerjik rinitin güncel sınıflandırması**

<b>İntermittan</b>	<b>Persistan</b>
Semptomların süresi <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Haftada 4 günden az veya</i></li><li>• <i>Yılda ardışık 4 haftadan az</i></li></ul>	Semptomların süresi <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Haftada 4 günden fazla,</i></li><li>• <i>Yılda ardışık 4 haftadan uzun</i></li></ul>
<b>Hafif</b>	<b>Orta/ağır</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Normal uyku</li><li>○ Normal günlük aktivite ve spor</li><li>○ Normal iş/okul hayatı</li><li>○ Semptomlar sıkıntı verecek düzeyde değil</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Uyku bozukluğu</li><li>○ Günlük aktiviteler ve sporun kesintiye uğraması</li><li>○ Etkilenmiş iş/okul hayatı</li><li>○ Semptomlar sıkıntı verici düzeyde</li></ul>

### **Tanı Yöntemleri**

**a. Anamnez:** Rinit semptomları alerjik olan veya olmayan tüm rinitlerde benzer özellikler taşır. Bu nedenle hikâye alırken alerjik rinite işaret edebilecek noktalara dikkat edilmesi, tanının doğru konulmasına yardım edecektir. Ataklar halinde gelen hapsirmelerle beraber burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve burun kaşınması alerjik rinitin ana semptomlarıdır. Bunlara gözlerde kaşıntı, kızarıklık ve sulanma ile genizde ve damakta kaşıntı hissi de eşlik edebilir (57). Anamnez alırken şu prensiplere dikkat etmelidir: Semptomların zamanla ilişkisi

(belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilir (59). Genel alerji sorgulamasının ardından ailede alerji yakınması, sık sinüzit atağı, sık otitis media atağı, geçirilmiş anaflaktik reaksiyon sorgulanmalı ve muayene için yeterli süre ayrılmalıdır (60).

**b. Fizik muayene:** Göz Belirti ve Bulguları: Konjonktivitin neden olduğu gözlerde yanma, kaşınma ve sulanma; alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgiler (Dennie – Morgan çizgileri); alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır (alerjik shiner). Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza bağlı epidermiste hemosiderin birikmesidir (60).

Burun Belirti ve Bulguları: Alerji hastası burun solunumunda güçlük çeker ve burnunu sık sık kaşır. El ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareketle nazal valv açısını genişleterek burun tıkanıklığının rahatlamasını sağlar (alerjik selam). Burun supratipinde çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapılıyor olması gerekir. Hastanın seröz burun akıntısına ve kaşıma hareketine bağlı burun ucunda maserasyon görülebilir (61).

Ağız Belirti ve Bulguları: Damak ve genizde kaşıntı, dental ark ve damakta gelişim hataları, ağız solunumu ve ağız açıklığı (adenoid yüz), ağız açıklığına bağlı tükürük asiditesinin artması sonucu diş çürümelere (60,62).

### **c. Laboratuvar:**

İnvitro testler:

1. Nazal Smear: Alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemza boyası ile boyanır ve ışık mikroskobu altında incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin %15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Klinik olarak alerjik rinit tanısı konulan hastaların hepsinde nazal yayma yapmaya gerek yoktur (63).
2. Total IgE Ölçülmesi: Ishikawa ve ark Tarafından 1967'de keşfedilen IgE, iki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuştur. Serum total IgE düzeyi alerjik hastalıklar, helmantik enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, maligniteler ve immün yetmezlik nedeniyle

yükselebilir (64). Bu nedenle duyarlılığı düşük bir testtir. Belirli bir alerjiden ziyade vücutta alerjik bir yanıtı saptamak için kullanılabilir. Alerjik rinit tanısında kullanımının pratikte çok fazla faydası olmasa da, bazı durumlarda diğer faktörlerle kombine edildiğinde tanıyı destekleyici olabilir (65).

3. Alerjen Spesifik IgE: Serumdaki alerjen spesifik IgE'nin tespitinde RAST (Radioallergosorbant test), ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), Chemiluminometrik analiz (CL) vb. immünoradiometrik metodlar kullanılır. Günümüzde klinik çalışmalarda en sık ELISA kullanılmaktadır. Avantajları basit metodolojiyle hızlı sonuç alınabilmesi, radyoimmünessey ile karşılaştırıldığında biyogüvenliğinin daha fazla olması, düşük maliyet ve hasta için uygun fiyatta olmasıdır (66). ELISA testinde polistren plaklara emdirilmiş antijen molekülleri ve anti-immünoglobulin eklenmiş renksiz enzimin bulunduğu ortama hasta serumu dökülür. Serumda antikor varsa antijen-antikor-anti-immünoglobulin kompleksi oluşur ve enzim kromojen madde bağlı substratı ile birleşir. Test spektrofotometre ile değerlendirildiğinde absorbans ölçümleri kriter alınır ve belli bir eşik değerin (cut-off) üstü pozitif olarak kabul edilir. Test sonucunda oluşan renk, optik dansite değerleri ile irdelenir. Optik dansite değerleri pratikte antikor konsantrasyonunun belirlenmesinde de kullanılabilir (67).

İnvivo testler: Temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesidir. Alerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik, spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (68).

1. Cilt Testleri: Pratikte ilk akla gelen testlerdir. Alerjik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun spesifikliği ve duyarlılığı uygulanan alerjen konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır (60).
  - i. Scratch Test: Bu yöntemde oldukça konsantre antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile, damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Bu testin bir varyasyonunda ise, önce cildin yüzeysel tabakası çizilir ve daha sonra bu çizik üzerine antijen solüsyonu damlatılır. Derideki reaksiyon, 0'dan 4'e kadar olan bir skala ile değerlendirilir (60,69).



- ii. Prick Test: Test uygulanmasında, derinin üst tabakası, ucu sivri ve keskin olan bir alet, sık olarak bir iğne ile bir noktasından kaldırılır. Burada amaç cildi delip geçmek değil, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik oluşturmaktır. Cildin çizilen bu noktası üzerine antijen solüsyonu damlatılır ve sonuçlar 15-20 dakika beklendikten sonra okunur. Cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklık boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin ya da serum fizyolojik) kontrollerle karşılaştırılarak 0'dan 4 pozitif kadar değerlendirilir (60,69). Avantaj ve dezavantajları tablo 4'te gösterilmiştir.
- iii. İntradermal Test: Antijen ekstreleri küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. Spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir (60). Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Sensitivitesi daha yüksektir, fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anaflaksi riski fazladır. Bronş hiperreaktivitesinde düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir. Arteriol ve venüllere girme riski unutulmamalıdır (53).

**Tablo 4. Scratch ve Prick testlerin avantajları ve dezavantajları (60)**

Avantajları	Dezavantajları
Duyarlılıkları yüksektir	Rahatsız edici
Hızlı sonuç alınır	Cildin durumuna bağlıdır (dermatografizm)
Ucuzdurlar	Bazı ilaçların kullanımından etkilenirler
Teknikleri kolaydır	Sistemik reaksiyon riski taşırlar
Çok çeşit alerjenle çalışılabilir	

2. Nazal Provokasyon Testi (NPT): Üst hava yolunun allerjenlere veya diğer iritanlara gösterdiği doğal tepkiyi ortaya çıkararak alerjik ve non-alerjik rinitin patofizyoloji, klinik ve tedavisi hakkında bize bilgi sağlar. NPT, allerjenlerle veya histamin, metakolin gibi maddelerle yapılabilir. Allerjenlerle yapılan provokasyon testleri alerjik hipersensitiviteyi, histamin ve metakolinle yapılan testlerse non-spesifik nazal hiperreaktiviteyi araştırmak için yapılır. Test daha çok bilimsel çalışmalar için yapılırsa da, klinik tanıyı desteklemek amacıyla da kullanılabilir (70).

## **Tedavi Seçenekleri**

Alerjik rinit tedavisinde ilk basamak sorumlu alerjenden korunmaktır. Bu mümkün değilse veya yetersiz ise ilaç tedavisine geçilir. Aşılar tedavinin son aşamasında, uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır (71).

**a. Alerjenden kaçınma ve korunma:** Çevredeki alerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında ilişki vardır. Alerjenden korunmadaki amaç alerjenle burun mukozasının temasının engellenmesine dayanır (71).

Açık alan kontrolü: Polenler, 1860 yılında Charles Blackeley tarafından tanımlanan ilk alerjenlerdir. Polenlerin alerjik reaksiyona neden olması için çevrede yaygın olarak bulunması, konsantrasyonun yüksek olması, rüzgarla uzak mesafelere taşınabilecek kadar küçük olması ve antijenik gücü olması gerekir (72).

Polen alerjisi olanlar en çok kuru, sıcak ve rüzgarlı havadan etkilenir ve şikâyet ederler. Sabah saatleri de polenlerin en çok havada kaldığı saatlerdir. Mümkünse bu saatlerde açık havada vakit geçirmemeli veya maske kullanılmalıdır. Polen sezonunda yatak odası penceresi sabah saatlerinde açılmamalı ve gece pencereler kapalı olmalıdır. Ev ve araçta polen filtreli klimalar olmalı, araçta sabah saatinde cam açılmamalı ve klimada resirkülasyon modu açık olmalıdır (73). Dış ortamdan eve dönünce mümkünse duş alınmalı veya bol su ile yüz yıkanmalıdır. Dış kıyafetler eve girerken dışarda silkelenebilir ve bunlarla yatak odasına girilmemelidir, iç ortama girince kıyafetler değiştirilmelidir (74).

Küf mantarı sporları yıl boyu alerjik rinite neden olurken şikâyetlerde mevsimsel artışlar da olabilmektedir. Dış ortam mantar sporları sıcakla birlikte yaz ortasında pik yaparken, soğukla birlikte sayıları azalır (74). Dış ortam küf mantarları su kaçağı olan binalarda, nemli güneş almayan odalarda, duvar kâğıtlarında yaşayabilir ve solunan hava ile alerji şikâyetlerini artırabilir. Küf mantarı alerjisi olan hastaların odalarında çiçek bulundurmamaları, yağmur sonrası toprak ve orman gibi yerlerden uzak durmaları gerekmektedir (75).

Kapalı alan kontrolü: Kedi ve köpeklerin başlıca alerjenleri deri, kıl ve tükürüklerinde bulunmaktadır. Bu alerjenler küçük olduklarından, havada uzun bir süre asılı kalıp giysi ve yüzeylere kolayca yapışabilmektedir. Bu nedenle uzun mesafelere taşınabilmektedirler ve sadece evcil hayvan beslenen evlerde değil, okullarda ve işyerlerinde de belli miktarda bulunurlar (76).

En etkili korunma yöntemi kedi veya köpeğin evden uzaklaştırılmasıdır. Ancak duyarlı bireyler ev dışında da alerjene maruz kalabilmektedir. Evcil hayvanların sık sık yıkanması havada asılı kalan alerjen miktarını beklenildiği kadar azaltmamaktadır. Ayrıca köpeklerin ve

özellikle kedilerin sık yıkanmasında yaşanan zorluklar ve elde edilen kısmi fayda nedeniyle çok kabul gören bir korunma yöntemi değildir (76,77). Yüksek verimli partikül filtrelerinin (HEPA) kullanımıyla uçuşan kedi alerjenlerinde %30-40 azalma olmasına rağmen, yüzeylere yerleşmiş evcil hayvan tozlarında ciddi bir azalma olmadığı için, alerjik rinit semptomlarında belirgin bir düzelme sağlanamamaktadır (76).

Fareler düşük gelirli gruplarının yaşadığı şehir merkezlerinde ev, okul, mağaza, restoran ve hayvan laboratuvarları gibi ortamlarda risk oluşturmaktadır (78). Farelerin majör alerjenleri idrarlarındadır. Farelere karşı duyarlılığı tespit edilen ve yaşadıkları ortamlarda fare bulunan bireylere; titizlikle temizlik yapması, evdeki çatlak ve delikleri kapatması, gerekirse fareler için tuzak kurması ve zehir kullanması önerilmektedir. Çöpler farelerin kolay ulaşmaması için biriktirilmemeli ve sık sık evden atılmalıdır. Evde kedi beslenmesi önerilmişse de, fareleri tamamen yok edememesi ve kediyeye karşı da alerji gelişebileceği akılda tutulmalıdır (76,78).

Hamam böcekleri nüfusun fazla olduğu, düşük sosyoekonomik düzeydeki şehirlerde yoğun olarak yaşamaktadır (79). Hamam böceği alerjisine karşı en etkili korunma yöntemi profesyonel mücadeledir. Ev içindeki deliklerin kapatılması, pestisit kullanımı ve titiz temizlik gibi yaklaşımlar, semptomları belirgin oranda azaltmaktadır (80).

Ev tozu akarları nemli ve sıcak ortamlarda yaşam şansı bulur. İnsanların deri ve kıl döküntülerinden beslendikleri için çarşaf, battaniye ve nevresim gibi yüzeylerde yoğun olarak bulunurlar. Akar geçirmeyen nevresim ve HEPA kullanılması ile ev tozu akarlarını azaltmaktadır (49). Ev içindeki nemin %35-50 arasında bulundurulması ev tozu akarlarının çoğalmasında azaltır (81). Elimine edilebilmesi için akarisit ilaçların kullanımı da semptomlarda düzelmeye yardımcı olabilir (82).

Ev içindeki küf mantarları da alerjik rinit riskini arttırmaktadır (83). Nemi azaltma, mantarları yok etme ve kontamine olan materyalleri ortamdan uzaklaştırma gibi yöntemler alerjik hastalık morbiditesini azaltmaktadır (84). Hastalığın tekrarlaması ve ilerlemesini durdurmak için, nemden zarar görmüş binalarda bulunan duyarlı çalışanların yer değişikliği ve su sızıntılarının kapatılması önerilmektedir.

**b. Farmakoterapi:** Alerjik rinitte ilaç tedavisine başlamadan önce dikkat edilecek noktalar:

1. Hastanın yaşı, kronik hastalıkları, gebelik durumu ve mesleği sorgulanmalıdır.
2. Hastanın başlıca şikayetlerine göre tedavi yönlendirilmeli, gerekirse ilaç kombinasyonları önerilmelidir.
3. Hastanın sosyoekonomik ve kültürel durumu da göz önüne alınmalıdır (71).

İntranazal steroidler: Alerjik rinit tedavisinde etkili ve sık kullanılan ilaçlardır (85, 86). Nazal mukozada ve nazal sekresyonlarda sitokin salınımını baskılayarak ve bazofil, eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücreleri inhibe ederek gösterirler (62). Hapşırma, kaşınma, burun tıkanıklığı ve burun akıntısının yanında gözde kaşıntı, kızarıklık ve şişlik gibi göz belirtileri de dahil tüm semptomlar üzerine etkilidirler (44).

İntranazal steroidler güçlü anti-inflamatuvar özellikleri nedeniyle nazal polipozis, koku bozuklukları, adenoid hipertrofisi, nazofarenkste lenfoid hiperplazi, tuba östaki disfonksiyonu ve efüzyonlu otitis media gibi üst solunum yolunu etkileyen eş zamanlı patolojilerde de kullanılmaktadır. Astımlı hastalarda kullanıldığında da olumlu etki sağlamaktadır (87).

Beklometazon dipropionat, budesonid, siklesonid, flunisolid, flutikazon furoat, flutikazon propionat, triamsinolon asetonid ve mometazon furoat geçmişten günümüze halen kullanılan intranazal steroid preparatlarıdır. Bu ajanlar arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark yoktur, etkilerinin başlama süreleri farklıdır. Etkileri göreceli olarak 2-8 saatte başlar ve maksimum etki ortalama 14 gün sonra görülür (85).

İntranazal steroidler, sistemik steroidlere göre minimal sistemik absorpsiyonla daha az yan etki yaratırlar. Budesonid gibi suda çözünürlüğü yüksek ajanlar flutikazon ve mometazon gibi lipofilik ajanların aksine, sistemik dolaşıma daha çok katılır (88). Özellikle furoat veya propionat ester zinciri içeren formülasyonlarda lipofilik özelliğinin artırılmasıyla ilacın sistemik etkileri minimize edilirken, lokal etkileri maksimize edilebilmektedir (89). Günümüzde daha sık kullanılan mometazon furoat, flutikazon propionat, siklesonid ve flutikazon furoat sahip oldukları farmakokinetik özellikler sayesinde %1'in altında sistemik biyoyararlanım oranlarına sahiptirler (88).

Bazı çalışmalarda beklometazon dipropionat ve flutikazon furoat kullanımının hipotalamik-pitüiter-adrenal aks üzerine etki ederek büyümenin baskılanmasına yol açtığı gösterilse de, mometazon furoat içeren sprey kullanımının büyüme hızı üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi gösterilmemiştir (90,91). Bu nedenle büyüme çağındaki çocuk hasta grubunda beklometazon dipropionat yerine mometazon furoat içeren intranazal steroidler tercih edilmelidir (92). Ayrıca mometazon furoat kortikosteroid reseptörüne bağlanma afinitesi en yüksek olan ajandır. Bu nedenle gebelikte intranazal steroid kullanımı açısından flutikazon furoat ve mometazon furoat içeren preparatlar daha güvenilir bulunmuştur (93).

İntranazal steroid kullanan hastalar özellikle geniz, damak ve boğazda acı tat ve koku gibi duyuşal şikayetler ifade etmektedir (94). Burun kanaması insidansı oldukça değişkendir. Uzun süreli kullanıma bağlı septal perforasyon nadir de olsa görülebilmektedir (95).

Sistemik steroidler: Güçlü anti-inflamatuvar etkilerine rağmen sistemik yan etkileri nedeniyle alerjik rinitin rutin tedavisinde kullanılmazlar. Özellikle şiddetli pereniyal rinit ve nazal polipe eşlik eden alerjik rinit gibi diğer tedavilerin yetersiz kaldığı, şiddetli ve dirençli şikayetlerle seyreden alerjik rinitlerde kısa süreli uygulanabilmektedirler (96).

Yan etkileri; enfeksiyonlar, adrenokortikal yetmezlik, diyabet, peptik ülser, glokom ve ay yüzü belirtisidir. Ayrıca diabetes mellitus, ağır hipertansiyon, ağır peptik ülser, ileri derece osteoporoz, glokom, herpetik keratit, psikoz gibi psikiyatrik bozukluklar, tüberküloz ve benzeri kronik enfeksiyonlarda sistemik steroid tedavisi tercih edilmemelidir (88,97).

Oral alındığında prednizolon 20-40 mg/gün olarak başlanabilir.38 Günler içinde doz düşülerek en fazla üç hafta içinde tedavi sonlandırılır. Depo enjeksiyon yoluyla tedavide ise metil prednizolon (40-80 mg), betametazon (2-10 mg), triamsinolon asetonid (40-80 mg) veya deksametazon (8-18 mg) intramüsküler yolla yapılabilirse de depo uygulamalardan osteoporoz ve diyabet gibi yan etkiler nedeniyle kaçınılmalıdır (98,99).

Antihistaminikler: Histaminle kompetitif inhibisyona girip onun etkisini hızla inhibe ederler. Bu inhibisyon sonucu alerjik rinit semptomları olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşınması hafifler (100).

Lipofilik olanlar kan-beyin bariyerini hızlı geçerler ve sedasyon yaparlar. Birinci kuşak adı verilen sedatif antihistaminikler (klorfeniramin, difenhidramin, klemastin vb.), santral sinir sistemindeki H1 reseptörlerinin yanında muskarinik, kolinerjik, alfa adrenerjik reseptörlere de etki ederler. Sonuçta sedasyon dışında kardiovasküler (çarpıntı ve hipotansiyon), üriner (idrar retansiyonu ve sık idrara çıkma) ve gastrointestinal (iştah kaybı, bulantı, kusma, kabızlık, daire, karın ağrısı) sistemler üzerindeki diğer yan etkilere de sebep olurlar (101).

Sedasyon yapmayan ikinci kuşak antihistaminiklerin ise (setirizin, desloratadin, ebastin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin, bilastin ve rupatadin) lipofilik özellikleri azdır. Beyin kapiller endotel hücrelerinde bulunan ve pompa vazifesi gören P-glikoproteine yüksek affinite ile bağlanarak ATPaz bağımlı mekanizma ile hidroliz olurlar. Bu yüzden kan beyin bariyerini kolay kolay geçemezler ve sedatif etkileri yok denecek kadar azdır (102).

Levosetirizin ve feksofenadin daha az sedatif etkiye sahiptir (103,104). Terfenadin ve astemizolün aşırı dozda kullanıldığında ventriküler aritmi yaptığı görülmüştür. Bu EKG'de QT uzaması, ST çökmesi olarak görülür. Setirizin ve feksofenadin karaciğerde metabolize olmadan idrarla atılırlar (101). Rupatadinin, güçlü H1 reseptör blokleri ve anti-PAF etkisi vardır. Bu özelliğiyle hem antialerjik hem de anti-inflamatuvar özelliği olan seçici, uzun etkili bir H1 antihistaminiktir (105).

Azelastin ve olopatadin topikal kullanılabilen antihistaminiklerdir (71). Avantajı, direkt hedef organa, yani buruna uygulanmasıyla sistemik maruziyetin sınırlı olması ve oral antihistaminiklere göre nazal konjesyonu daha iyi gidermeleridir(106). Ayrıca anti-inflamatuvar etkisi de vardır (107,108).

Lökotrien inhibitörleri: Lökositlerden salınan inflamatuvar mediyatörler olan lökotrienler, alerjik cevabın hem erken hem de geç fazında rol oynarlar (109). LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub> bronşial düz kasların kontraksiyonu, mukus oluşumu, ödem ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olurken LTD<sub>4</sub> nazal kan akımında artışa ve nazal konjesyona neden olmaktadır (110).

Lökotrien reseptör antagonistleri; lökotrien reseptörlerini, dolayısıyla son organ cevabını bloke ederler. Bu grupta montelukast, zafirlukast ve pranlukast bulunmaktadır. Lökotrien sentez inhibitörleri (5-lipoksijenaz inhibitörleri) olan zileuton ise lökotrienlerin sentezini bloke eder.

Montelukastın erişkinlerde ve 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda mevsimsel alerjik rinit tedavisinde, erişkinlerde ve 6 ay üzerindeki çocuklarda perennial alerjik rinit tedavisinde FDA onayı vardır. Gebelerde kullanım kategorisi B'dir (62). Kısa ya da uzun süreli kullanımının cilt prick testinde kabarıklık reaksiyonuna etkisi bulunmamaktadır (111).

Dekonjestanlar: Dekonjestanlar nazal mukozada vazokonstriksiyona yol açarlar ve konjesyonu azaltırlar. Kaşınma, hapşırma ve burun akıntısı üzerine etkileri yoktur. Sempatomimetik aminler (fenilefrin, psödoefedrin ve fenilpropanolamin gibi) ve imidazolin türevleri (oksimetazolin, ksilometozolin gibi) olarak ayrılabilirler. Bunlar  $\alpha$  adrenerjik reseptörlere bağlanarak norepinefrin salınımına ve sonuç olarak direkt (fenilefrin, oksimetazolin) ya da indirekt (psödoefedrin) yolla vazokonstriksiyona ve mukozal ödemde azalmaya yol açarlar. Sempatomimetik aminler genellikle  $\alpha$ -1 reseptörlere bağlanırken, imidazolin türevleri daha selektif olarak  $\alpha$ -2 reseptörlerine bağlanmaktadır. Ancak pseudoefedrin ve oksimetazolin,  $\alpha$ -1 ve 2 reseptörlerine non-selektif olarak bağlanabilen dekonjestanlardır (112).

Kromolinler: Mast hücre degranülasyonunu ve histamin salınımını önleyerek akut faz reaksiyonuna etki eden mast hücre stabilizatörleridir (113). Ayrıca mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve T-lenfositler üzerinde anti-inflamatuvar özellikleri vardır. Alerjik rinitin hem erken hem de geç faz reaksiyonlarında etkilidirler (114). Etken madde kromolin sodyum (sodyum kromoglikat) veya nedokromil sodyumdur. İntranazal sprey formların yanı sıra, alerjik rinit dışında kullanımlar için oftalmik, pulmoner ve oral formları da bulunur.

Anti IgE: Omalizumab, subkütan uygulanan rekombinan insan monoklonal anti-IgE antikoru. IgE'nin Fc kısmına bağlanarak, serbest IgE düzeyini azaltır ve IgE'nin reseptörlerine bağlanmasını engeller; dolayısıyla inflamatuvar alerjik reaksiyonları bloke eder (115).

Günümüzdeki özellikle alerjen spesifik antikorlu saptanan ve konvansiyonel farmakoterapiye cevap vermeyen orta-şiddetli alerjik rinit hastalarında yeni bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Ancak alerjik rinit için henüz FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı değildir (116).

**c. İmmünoterapi:** Hastaya, duyarlı olduğu alerjenin düşük dozdan başlanması ve giderek artan dozlarda uzun süre verilmesiyle IgE aracılı immün yanıtın değiştirilmesinin amaçlandığı bir tedavi yöntemidir (117).

Erken ve geç faz alerjik reaksiyonu önler. İmmünoterapiye devam edildikçe immün yanıt Th2'den Th1'e doğru değişir. Spesifik IgE seviyeleri başlangıçta artsa da, daha sonra kademeli olarak azalır. Yerine spesifik immunglobulin G (IgG) antikorları artar. Fakat klinik düzelmeyi asıl sağlayan IgG seviyesinden çok IgG'nin alerjene afinitesinin artmasıdır (118).

## CURCUMİN

Zerdeçal (*Curcuma longa*), Zencefilgiller (*Zingiberaceae*) ailesinden büyük yapraklı, sarı çiçekli, çok yıllık otsu bir bitki cinsidir. Hindistan'ın alt kıtasında yaygın olarak kullanılır. Antik Çin tıbbında ve antik Hindistan sağlık sisteminde (Ayurveda) kullanılan, yiyeceklerin korunmasında kullanılan ve tekstilde sarı boya olarak kullanılan altın renkli bir baharattır. Bitkinin major biyoaktif bileşenlerden en önemlisi olan ve sarı rengi veren curcumin ilk olarak iki yüzyıl önce izole edilmiş, 1910 yılında da diferuloilmetan yapısı belirlenmiştir (119).

Son yarım yüzyıldaki kapsamlı araştırmalar, zerdeçalla ilgili olan hazımsızlık, karaciğer rahatsızlıkları, ağrılar, burkulma ve yaralanmalar gibi çok çeşitli rahatsızlıklara iyi gelmesi gibi faaliyetlerin çoğunun curcumin kaynaklı olduğunu kanıtlamıştır. Curcumin'in antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antitrombotik vb. birçok aktivite gösterdiği ve bu nedenle çeşitli maligniteler, diyabet, alerji, artrit, Alzheimer hastalığı ve diğer kronik hastalıklara karşı potansiyeli olduğu gösterilmiştir (119-125).

Curcuminin etkili olduğu düşünülen proinflamatuvar hastalıklar arasında; karaciğer hastalıkları (alkole bağlı karaciğer hastalığı, fibrozis, siroz), akciğer hastalıkları (hyalen membran hastalığı, bronşit, kistik fibrozis), cilt hastalıkları (eczema, psöriazis, skleroderma), nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, multiple skleroz), kalp hastalıkları

(atheroskleroz, hipolipidemi, miyokardial infarktusu), endokrin hastalıklar (diyabet, hipotiroidizm), alerji ve astım gibi inflamatuvar hastalıklar ile maligniteler sıralanabilir (125).

İnflamasyonun çoğu kronik hastalıkta önemli bir rol oynadığı düşünülürse, bunu önlemek amacıyla anti-inflamatuvar ajanlara ihtiyaç duyulur. Her ne kadar birkaç farklı steroid ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaç inflamatuvar durumların tedavisi için onaylanmış olsa da bunların çoğunun, özellikle uzun süre tüketildiğinde, yan etkileri vardır. Curcumin birçok proinflamatuvar yolu inhibe ettiğinden ve uygun maliyetli olduğundan çeşitli kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için araştırılması doğaldır (125).





## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bu çalışma için öncelikle Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (Ek-1) alınmıştır (etik kurul karar no: 2018.03.04 ve tarih: 30.03.2018). Ayrıca çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP)'ne sunulmuş ve TÜBAP-2018/329 no'lu proje ile gerekli kimyasal, sarf malzeme ve hizmetlerin alımı sağlanmıştır (Ek-2). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde gerçekleştirilen çalışma için, aynı birimde üretilen 10-12 haftalık ve ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 40 adet dişi Sprague-Dawley rat (sıçan) kullanılmıştır. Ratlar 12 saat aydınlık karanlık siklusunda, %50 nem ve 19-21 °C ısı koşullarında, her kafeste 5 rat olacak şekilde tutularak standart laboratuvar diyeti ile beslenmiştir (Şekil 4, Şekil 5). Deney süresince istedikleri kadar su içip yem yiyebilmeleri sağlanmıştır. Çalışmada Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair 13.12.2011 tarih ve 28141 sayılı yönetmeliğine ve uluslararası Helsinki deklarasyonunda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyulmuştur.



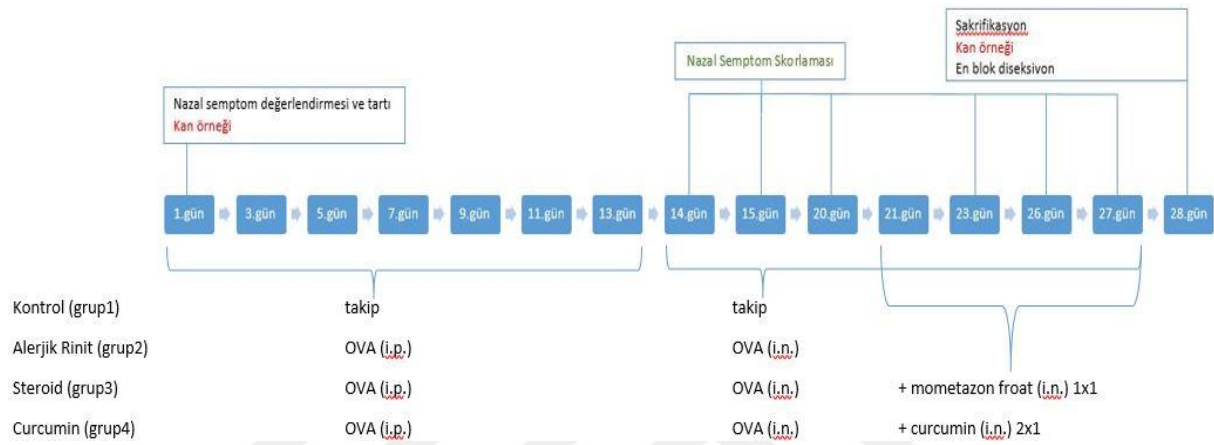
**Şekil 4. Sprague-Dawley cinsi ratlar**



**Şekil 5. Deney Hayvanları Birimi Girişim Odası**

Çalışmanın birinci günü 40 ratın semptomları gözlemlendi. Sonrasında 10mg/kg xylazine (Xylazinbio %2 50ml, Bioveta) ve 40 mg/kg ketamin (Ketasol %10 10ml, Richter pharma ag)

anestezisi verilip hayvanlar tartıldı, kuyruk numarası verildi ve kuyruk kanı alındı. Çalışmaya nazal sekresyonu olmayan sağlıklı hayvanlar dâhil edildi. Hayvanların her grupta 10 rat olmak üzere 4 gruba randomize olarak ayrıldı. Grup 1 (Kontrol, K) işlem yapılmayan gruptur. Grup 2, 3 ve 4 önce sensitize edildi. Grup 2'ye (Alerjik Rinit, AR) alerjik rinit modeli oluşturuldu, tedavi verilmedi. Grup 3'e (Steroid, S) alerjik rinit modeli oluşturuldu ve intranasal steroid tedavisi verildi. Grup 4'e (Curcumin, C) alerjik rinit modeli oluşturuldu ve intranasal curcumin verildi (Şekil 6).



**Şekil 6. Çalışma planı**

OVA: Ovalbumin

## ALLERJİK RİNİT MODELİ OLUŞTURULMASI

### Sensitizasyon

1 ml % 0,9'luk serum fizyolojik (SF) içerisinde 1 mg ovalbumin (OVA, grade VI; Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis, MO) ve adjuvan olarak 10 mg alüminyum hidroksit olacak şekilde antijen solüsyonu hazırlandı (Şekil 7). Solüsyon 2., 3. ve 4. gruptaki 30 rata, her 2 günde bir kez olmak üzere toplam 13 gün boyunca 7 kez (1., 3., 5., 7., 9., 11., 13. günlerde) intraperitoneal yolla verildi (126). Sensitizasyon sonrası 30 rat 2., 3. ve 4. gruplara randomize edilerek kuyruk isimleri kaydedildi.

Antijen solüsyonu, uygulamanın yapılacağı her gün yeniden hazırlandı ve intraperitoneal uygulamalar hep aynı saat aralığında (11:00-12:00) yapıldı (Şekil 8). Çalışmada hazırlanan tüm ilaçlar Shimadzu Electronic (Libror Eb-330h) marka hassas terazide tartıldı.

### Provokasyon

Sensitizasyondan sonraki 14 gün boyunca her gün, 0,04 g OVA, 2 ml SF içinde çözündürülerek % 2 (w/v) OVA-SF solüsyonu hazırlandı. Hazırlanan solüsyon 2., 3. ve 4.

gruptaki sensitize edilmiş 30 hayvanın her burun deliğine 25 mikrolitre ( $\mu$ l) (her bir rat için 50  $\mu$ l) olacak şekilde, mikropipet yardımıyla intranazal uygulandı (Şekil 8). Böylece sensitize olmuş ratlarda OVA ile intranazal provakasyon yapıp alerjik rinit modeli oluşturuldu (127).



**Şekil 7. Kullanılan ovalbumin ve alüminyum hidroksit**

## **TEDAVİ**

Steroid ve curcumin grubundaki (3. ve 4. grup) ratlara devam eden intranazal OVA uygulamasına ek olarak 21-28 günler arasında, 7 gün boyunca, her gün intranazal tedavi verildi. Her iki grupta da intranazal tedaviler intranazal OVA uygulamasından 1 saat önce verildi.

3. gruptaki ratların her burun deliğine mikropipetle 0.1 ml kadar mometazon furoat (Nazoster<sup>®</sup>, Santa Farma İlaç San. A.Ş., İstanbul, Türkiye) günde 1 kez uygulandı (126).

4. gruptaki ratlar için 200 mg/ml'lik curcumin ve distile su karışımı günlük olarak hazırlandı. Mikropipet yardımıyla her burun deliğine 20  $\mu$ l olacak kadar günde 2 kez uygulandı (127,128).

Tüm intranazal uygulamalar için kullanılan solüsyonlar hep aynı saat aralığında hazırlandı ve uygulamalar her gün aynı saat aralıklarında yapıldı.





**Şekil 8. Mikropipet ile intraperitoneal uygulama ve topikal intranazal uygulama**

### **SEMPTOMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Alerjik rinitin majör semptomları olan hapşırma, burun kaşıntısı ve burun akıntısı subjektif olarak aynı kişi tarafından değerlendirildi. Değerlendirme, 1., 14., 15., 20., 23., 26. ve 27. günlerde 10:00-12:00 saatleri arasında, intranazal OVA uygulamasının hemen sonrasında her rat tek bir kafese alınarak 10 dakikalık bir uyum süresinin ardından üçerli gruplar halinde 10'ar dakika boyunca gözlemlenerek yapıldı.

Semptom skorları dört puanlı skalaya göre her semptom için ayrı ayrı hesaplandı ve her semptom için 0-3 puan verildi (Tablo 5). Burun kaşıma hareketi: yok ise 0 puan; 2/dk ise 1 puan; 4-6/dk ise 2 puan; >6/dk ise 3 puan olarak değerlendirildi. Hapşırık: yok ise 0 puan; 10 dakikada 1-3 kez ise 1 puan; 10 dakikada 4-9 kez ise 2 puan; 10 dakikada  $\geq 10$  kez ise 3 puan olarak değerlendirildi. Nazal mukus sekresyonu: yok ise 0 puan; tek burun deliğinde sekresyon varsa 1 puan; bir burun deliğinden dışarı akıntı varsa 2 puan; burun deliklerinden dışarıya doğru fazla miktarda akıntı varsa 3 puan olarak değerlendirildi (129,130). Toplam semptom skorunun  $\geq 5$  puan olması durumunda başarılı bir alerjik rinit modeli oluşturulduğu kabul edildi (131).

**Tablo 5. Ratlarda alerjik rinit semptom skorlaması**

	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>	<b>3 puan</b>
<b>Burun kaşıma hareketi (sayısı/dk)</b>	Yok	2	4-6	>6
<b>Hapşırık (sayı/10dk)</b>	Yok	1-3	4-9	≥10
<b>Burun akıntısı miktarı</b>	Yok	Tek burunda sekresyon	Bir burundan dışarı akıntı	Bilateral fazla miktarda akıntı

### **IgE SEVİYELERİNİN ÖLÇÜMÜ**

Total IgE ve OVA spesifik IgE ölçümleri ELISA metoduyla yapıldı (Rat IgE ELISA Kit/96 Test, Cloud-Clone CORP, USA; Rat OVA Specific IgE ELISA Kit/96 Test, MyBioSource, Inc., USA).

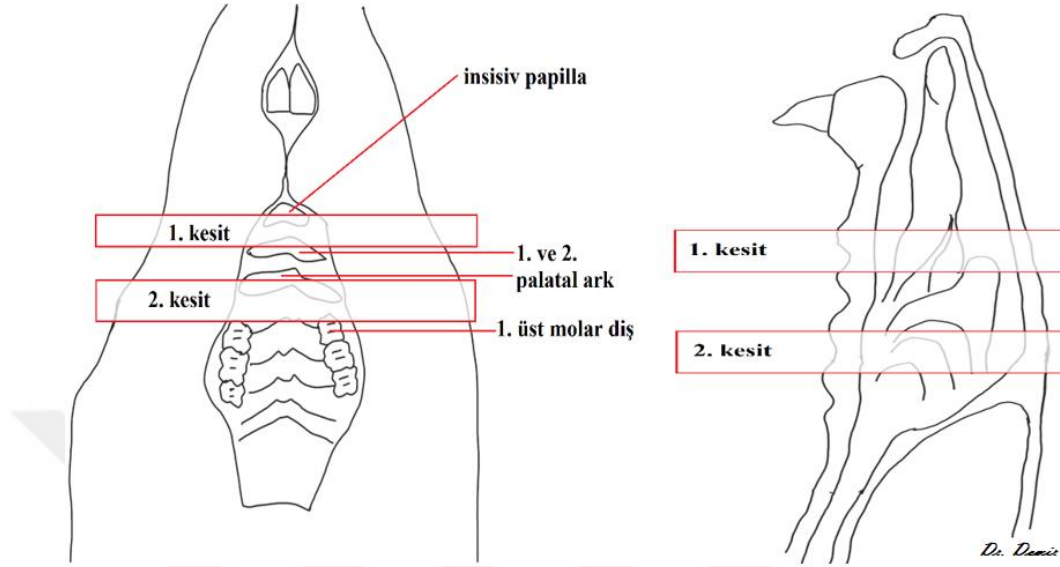
Tüm ratlardan çalışmanın başında anestezi altında yaklaşık 2 cc kuyruk kanı alındı. Çalışmanın sonunda da anestezi altında dekapitasyondan hemen önce 2-4 cc intrakardiyak kan örneği alındı. Kanlar, kullanılacak ELISA kitlerindeki protokollere uygun olarak işlem gördü ve saklandı. Alınan kanların 2 saat pıhtılaşması beklendikten sonra 1000q'de (Nuve NF1200R soğutmalı santrifüj cihazında 2350rpm'e eşit) 20 dakika santrifüje edildi. Elde edilen serumlar Eppendorf tüplerine bölündü ve -40°C ve -80°C'de saklandı.

### **HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Son ilaç uygulamasından 24 saat sonra ratlar intramuskuler uygulanan anestezi altında (40 mg/kg ketamin %10, 10mg/kg xylazine %2) dekapite edildi. Dekapitasyonu takiben gözler, deri, kaslar, beyin, hipofiz bezi ve alt çene ayrıldı. Makas, bistüri ve elevatör yardımıyla septum çıkarıldı ve septum mukozası elde edilerek patoloji kasetlerine yerleştirildi. Kalan materyal (en blok çıkartılan nazal kavite, paranasal sinüsler ve konkalarla) %10'luk formaldehit ile iyice yıkandı ve kasetlerle beraber 400cc %10'luk formaldehit içeren, her bir hayvan için ayrı ayrı numaralandırılmış, kutulara yerleştirildi (132,133).

Dokular 48 saat boyunca %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra kemik doku için 36 saat süreyle %10'luk formik asitte dekalsifikasyon işlemi yapıldı. Dekalsifiye edilen kafalardan transvers kesitler alındı. İlk kesit, insisiv papilladan ve birinci palatal arktan yapılan tam kat transvers kesilerle aradaki yaklaşık 3mm dokunun transvers olarak çıkarılması şeklinde alındı. İkinci kesit ise ikinci palatal arktan ve üst birinci molar dişten yapılan tam kat transvers kesilerle aradaki yaklaşık 3mm dokunun transvers olarak çıkarılması

şeklinde yapıldı (Şekil 9). Doku kesitleri ön yüzleri aşağıda olacak şekilde kasetlere yerleştirildi (133).



**Şekil 9. Ratların kafasından en blok diseksiyon ve dekalsifikasyon sonrası alınan kesitler**

Dehidratasyon için dokular dereceli etil alkollerde şu sürelerde bekletildi: %70 etil alkolde 1 saat, %80 etil alkolde 1 saat, %90 etil alkolde 1 saat, %96 etil alkolde 1 saat, absöü etil alkolde 1 saat. Şeffaflaştırma işlemi için ksilolde 120 dakika bekletildi. Emdirme işlemi için parafinde (60°C etüvde) kademeli olarak 180 dakika bekletildi. Sonra doku gömme makinasıyla gömme işlemi yapıldı. Parafin bloklarda, Leica marka rotary mikrotom kullanılarak 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Sonunda histolojik değerlendirme için dokulara Hemotoksilen-Eozin ile rutin boyama yapıldı.

Işık mikroskobisi ile incelemede ödem, vasküler konjesyon, silya kaybı, goblet hücre artışı, inflamasyon ve eozinofil derecesi değerlendirilerek skorlandı (134-136). Semikantitatif olarak, herhangi bir değişiklik yoksa “0”, hafif derecede değişiklik varsa “1”, belirgin derecede değişiklik varsa “2”, ileri derecede değişiklik varsa “3” puan verildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (çeyrekler arası açıklık) ve sayı (%) olarak ifade edildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelendi. Gruplar arası normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü ANOVA testi (anlamli fark bulunduğunda Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi), normal dağılmayan

değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test (anlamli fark bulunduğunda Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Grupların kendi içerisinde tekrarlayan ölçüm (önce – sonra) değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Eşlendirilmiş t testi, normal dağılmayanlar için Wilcoxon test kullanıldı. Başlangıca göre deney sonu OVA ve total IgE skorların gruplar arasındaki değişimlerinin karşılaştırılmasında Kovaryans Analizi (ANCOVA) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.





## BULGULAR

### HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Kesitlerin ışık mikroskobu altında semikantitatif histopatolojik değerlendirmesinin sonucu (Tablo 6) ve bu sonuçlarla yapılan istatistiksel analize göre (Tablo 7):

Alerjik rinit grubunda; solunum epitelindeki yalancı çok katlı silli sinindirik hücrelerde silya kaybı ve goblet hücre artışı izlenmiştir (Şekil 10, Şekil 11), lamina propria eozinofil (Şekil 12, Şekil 13) ve inflamatuvar hücre artışı (Şekil 14, Şekil 15) görülmüştür. Bağ dokuda ise vasküler konjesyon (Şekil 16, Şekil 17) ve ödem saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (Şekil 18, Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21) ödem, vasküler konjesyon, silya kaybı, goblet hücre artışı ve inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttur ( $p=0,007$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,007$ ,  $0,041$ ).

Steroid ile tedavi edilen grupta (Şekil 22, Şekil 23) ödemin, silya kaybının, inflamasyonun ve eozinofilin alerjik rinit grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,010$ ). Goblet hücre artışı ve vasküler konjesyonda da azalma mevcuttur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Curcumin ile tedavi edilen grupta (Şekil 24, Şekil 25) ise ödem, silya kaybı, inflamasyon ve eozinofil alerjik rinit grubuyla kıyaslandığında anlamlı şekilde azalmıştır ( $p=0,001$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,029$ ,  $p=0,020$ ). Vasküler konjesyonda da azalma mevcuttur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,093$ ).

Ödem, alerjik rinit grubuyla kıyaslanan diğer tüm gruplarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Kontrol grubuyla steroid ( $p=0,061$ ) ve curcumin ( $p=0,214$ ) grupları karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı bir fark yoktur. Steroid grubu ile curcumin grubu kıyaslandığında da aralarında yine anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,589$ ).

Vasküler konjesyon için sadece alerjik rinit grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p=0,006$ ). Alerjik rinit, steroid ve curcumin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 7).

Silya kaybı, alerjik rinit grubuna kıyasla kontrol ( $p=0,003$ ), steroid ( $p=0,002$ ) ve curcumin ( $p=0,003$ ) gruplarında anlamlı şekilde düşüktür. Bunun yanında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında steroid ( $p=0,214$ ) ve curcumin ( $p=0,113$ ) gruplarında anlamlı bir farklılık yoktur. Steroid ve curcumin grubu arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,653$ ).

Goblet hücre artışı, alerjik rinit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde fazladır ( $p=0,007$ ). Steroid ile tedavi edilen grup kontrol grubuyla kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,165$ ). Curcumin ile tedavi edilen gruptaki goblet hücre artışı kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,037$ ).

İnflamasyon; alerjik rinit grubuyla karşılaştırıldığında, kontrol ( $p=0,041$ ), steroid ( $p=0,011$ ) ve curcumin ( $p=0,029$ ) gruplarındaki istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır. Kontrol grubuyla karşılaştırılan steroid ( $p=0,013$ ) ve curcumin ( $p=0,013$ ) grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur. Steroid ve curcumin grupları arasında ise inflamasyon açısından anlamlı bir fark yoktur ( $p=0,706$ ).

Eozinofil sayısı; alerjik rinit grubuyla karşılaştırıldığında, steroid ve curcumin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (sırasıyla  $p=0,010$  ve  $p=0,020$ ). Steroid ve curcumin grupları arasında ise eozinofil açısından anlamlı fark yoktur ( $0,871$ ).

**Tablo 6. Histopatolojik değerlendirmenin semikantitatif sonuçları**

<b>GRUPLAR</b>	<b>Ödem</b>	<b>Vasküler konjesyon</b>	<b>Silya kaybı</b>	<b>Goblet hücre artışı</b>	<b>İnflamasyon</b>	<b>Eozinofil</b>
<b>Kontrol 1</b>	0	1	0	0	1	1
<b>Kontrol 2</b>	0	0	0	1	2	1
<b>Kontrol 3</b>	1	0	1	0	2	1
<b>Kontrol 4</b>	0	0	0	0	1	0
<b>Kontrol 5</b>	1	0	0	0	1	1
<b>Kontrol 6</b>	1	1	0	1	1	1
<b>Kontrol 7</b>	1	2	0	1	1	1
<b>Kontrol 8</b>	0	0	2	0	2	2
<b>Kontrol 9</b>	0	0	0	0	2	1
<b>Kontrol 10</b>	0	0	0	0	1	1
<b>AR 1</b>	1	1	2	1	2	2
<b>AR 2</b>	1	1	2	1	2	2
<b>AR 3</b>	1	3	3	2	2	2
<b>AR 4</b>	1	1	1	3	2	1
<b>AR 5</b>	2	3	1	2	2	1
<b>AR 6</b>	2	3	2	2	3	2
<b>AR 7</b>	2	3	2	1	2	3
<b>AR 8</b>	1	1	2	1	3	2
<b>AR 9</b>	1	1	2	1	1	1
<b>AR 10</b>	1	2	2	1	2	1
<b>Steroid 1</b>	2	0	0	0	0	0
<b>Steroid 2</b>	0	1	0	1	0	0
<b>Steroid 3</b>	0	1	1	2	0	0
<b>Steroid 4</b>	0	2	1	0	0	0
<b>Steroid 5</b>	0	3	0	1	3	1
<b>Steroid 6</b>	0	2	0	1	2	2
<b>Steroid 7</b>	0	1	1	1	0	0
<b>Steroid 8</b>	0	3	0	1	0	0
<b>Steroid 9</b>	0	1	1	0	1	1
<b>Steroid 10</b>	0	0	0	1	1	0
<b>Curcumin 1</b>	0	1	1	1	1	0
<b>Curcumin 2</b>	1	0	0	1	1	0
<b>Curcumin 3</b>	0	1	0	2	0	0
<b>Curcumin 4</b>	0	1	0	1	0	0
<b>Curcumin 5</b>	2	1	1	3	0	0
<b>Curcumin 6</b>	0	1	0	1	0	0
<b>Curcumin 7</b>	0	2	0	0	3	1
<b>Curcumin 8</b>	0	0	1	2	2	1
<b>Curcumin 9</b>	0	1	1	1	3	1
<b>Curcumin 10</b>	0	2	1	1	3	2

**AR:** Alerjik Rinit.

**Tablo 7. Histopatolojik bulguların gruplar arası p değerleri, n değerleri ve yüzde tablosu**

Histopatoloji		K (n=10)	AR (n=10)	S (n=10)	C (n=10)	p*
Ödem	Yok	6 (60)	0 (0)	9 (90)	8 (80)	<b>0,007 (K-AR)</b>
	Hafif	4 (40)	7 (70)	0 (0)	1 (10)	0,061 (K-S)
	Belirgin	0 (0)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	0,214 (K-C)
	İleri	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>&lt;0,001 (AR-S)</b> <b>0,001 (AR-C)</b> 0,589 (S-C)
Vasküler Konjesyon	Yok	7 (70)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	<b>0,006 (K-AR)</b>
	Hafif	2 (20)	5 (50)	4 (40)	6 (60)	0,123 (K-S)
	Belirgin	1 (10)	1 (10)	2 (20)	2 (20)	0,078 (K-C)
	İleri	0 (0)	4 (40)	2 (20)	0 (0)	0,375 (AR-S) 0,093 (AR-C) 0,494 (S-C)
Silya Kaybı	Yok	8 (80)	0 (0)	6 (60)	5 (50)	<b>0,003 (K-AR)</b>
	Hafif	1 (10)	2 (20)	4 (40)	5 (50)	0,214 (K-S)
	Belirgin	1 (10)	7 (70)	0 (0)	0 (0)	0,113 (K-C)
	İleri	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	<b>0,002 (AR-S)</b> <b>0,003 (AR-C)</b> 0,653 (S-C)
Goblet Hücre Artışı	Yok	7 (70)	0 (0)	3 (30)	1 (10)	<b>0,007 (K-AR)</b>
	Hafif	3 (30)	6 (60)	6 (60)	6 (60)	0,165 (K-S)
	Belirgin	0 (0)	3 (30)	1 (10)	2 (20)	<b>0,037 (K-C)</b>
	İleri	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	0,172 (AR-S) 0,753 (AR-C) 0,506 (S-C)
İnflamasyon	Yok	0 (0)	0 (0)	6 (60)	4 (40)	<b>0,041 (K-AR)</b>
	Hafif	6 (60)	1 (10)	2 (20)	2 (20)	<b>0,013 (K-S)</b>
	Belirgin	4 (40)	7 (70)	1 (10)	1 (10)	<b>0,013 (K-C)</b>
	İleri	0 (0)	2 (20)	1 (10)	3 (30)	<b>0,011 (AR-S)</b> <b>0,029 (AR-C)</b> 0,706 (S-C)
Eozinofil	Yok	1 (10)	0 (0)	7 (70)	6 (60)	0,112 (K-AR)
	Hafif	8 (80)	4 (40)	2 (20)	3 (30)	<b>0,017 (K-S)</b>
	Belirgin	1 (10)	5 (50)	1 (10)	1 (10)	0,054 (K-C)
	İleri	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	<b>0,010 (AR-S)</b> <b>0,020 (AR-C)</b> 0,871 (S-C)

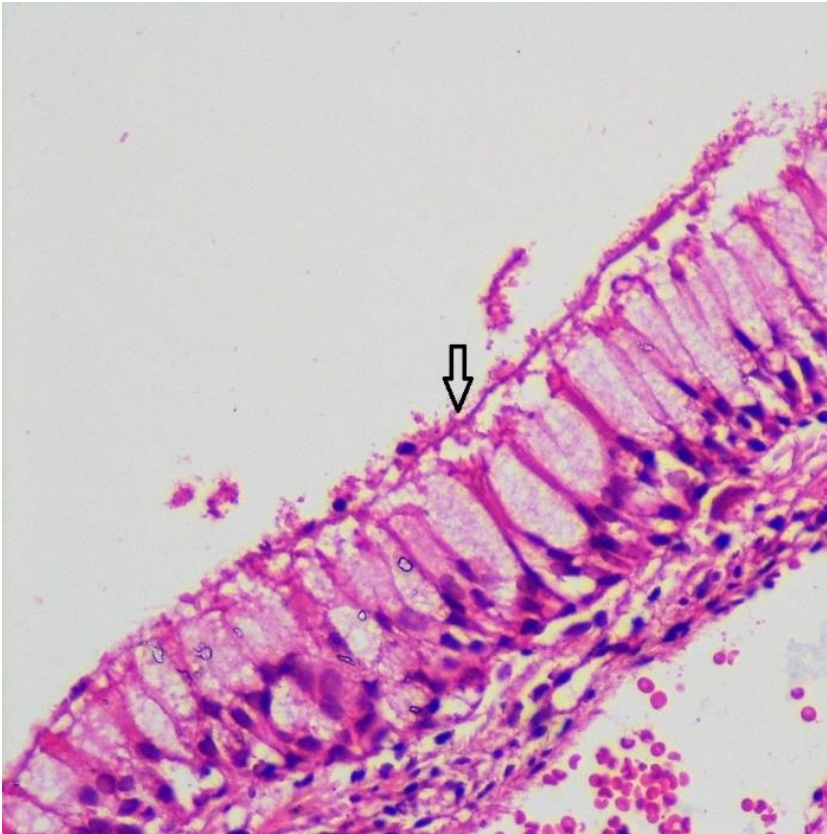
**K:** Kontrol; **AR:** Alerjik Rinit; **S:** Steroid; **C:** Curcumin

n (%).

\*Ki-kare test, p<0.05.



Şekil 10. Alerjik rinit grubunda artmış goblet hücreleri ve silya kaybı (H&E x200)

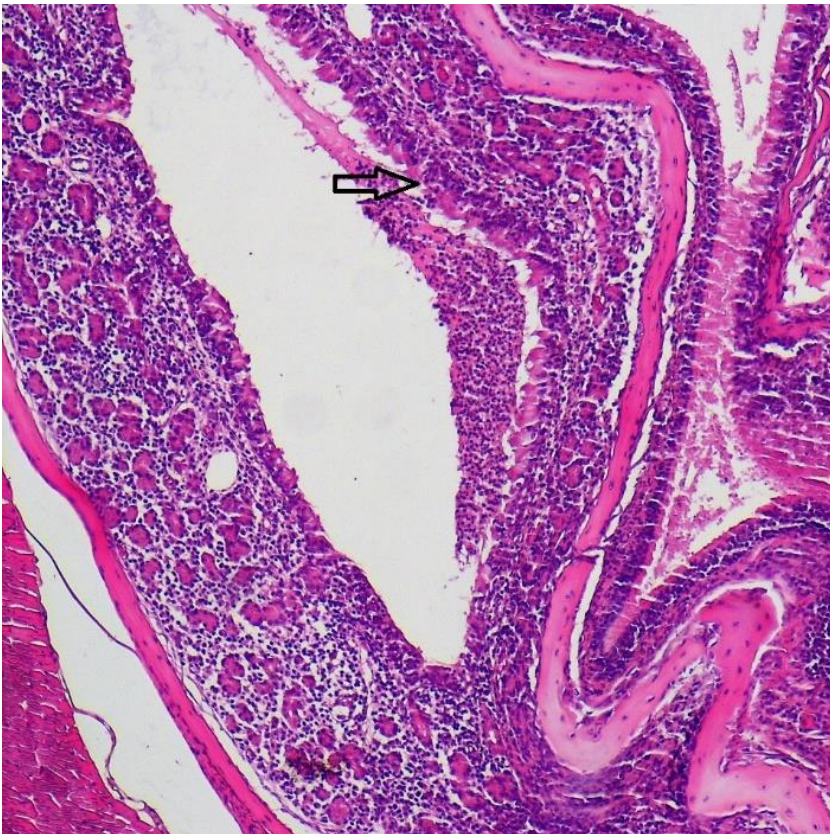


Şekil 11. Alerjik rinit grubunda artmış goblet hücreleri ve silya kaybı (H&E x400)



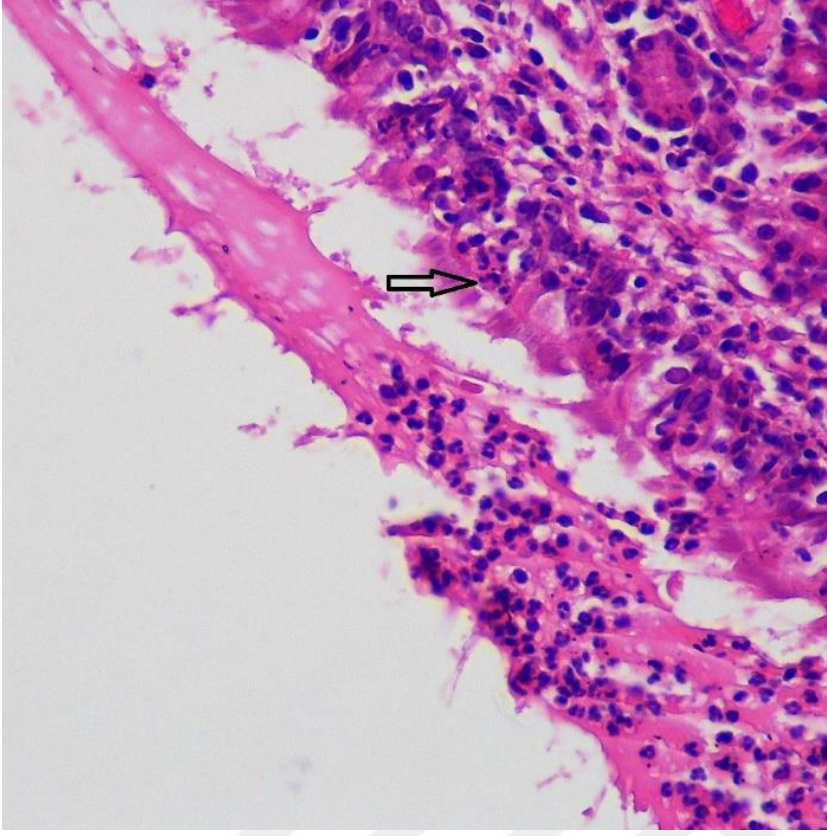


Şekil 12. Alerjik rinit grubunda epiteli infiltre eden eozinofiller (H&E x100)



Şekil 13. Alerjik rinit grubunda epiteli infiltre eden eozinofiller (H&E x400)



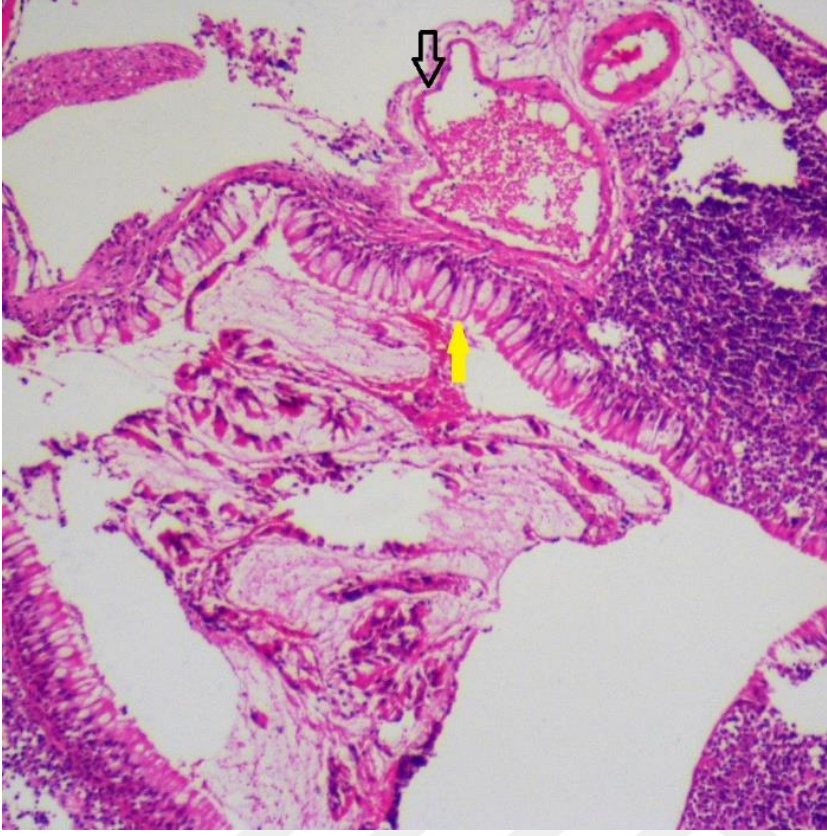


Şekil 14. Alerjik rinit grubunda epiteli infiltrate eden kronik inflamasyon (H&E x40)

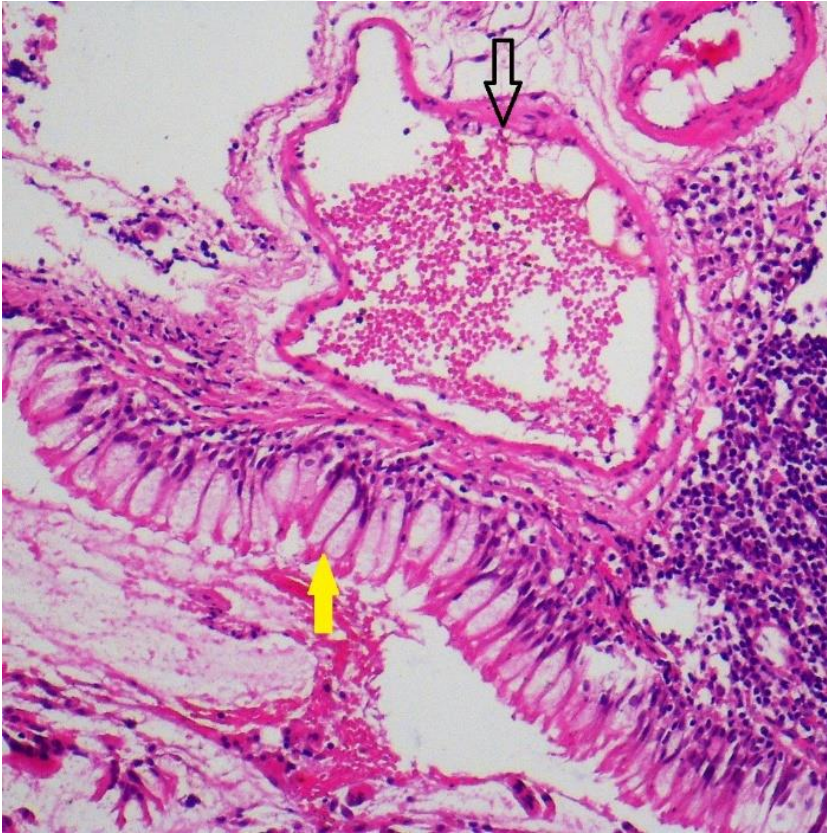


Şekil 15. Alerjik rinit grubunda epiteli infiltrate eden kronik inflamasyon (H&E x400)



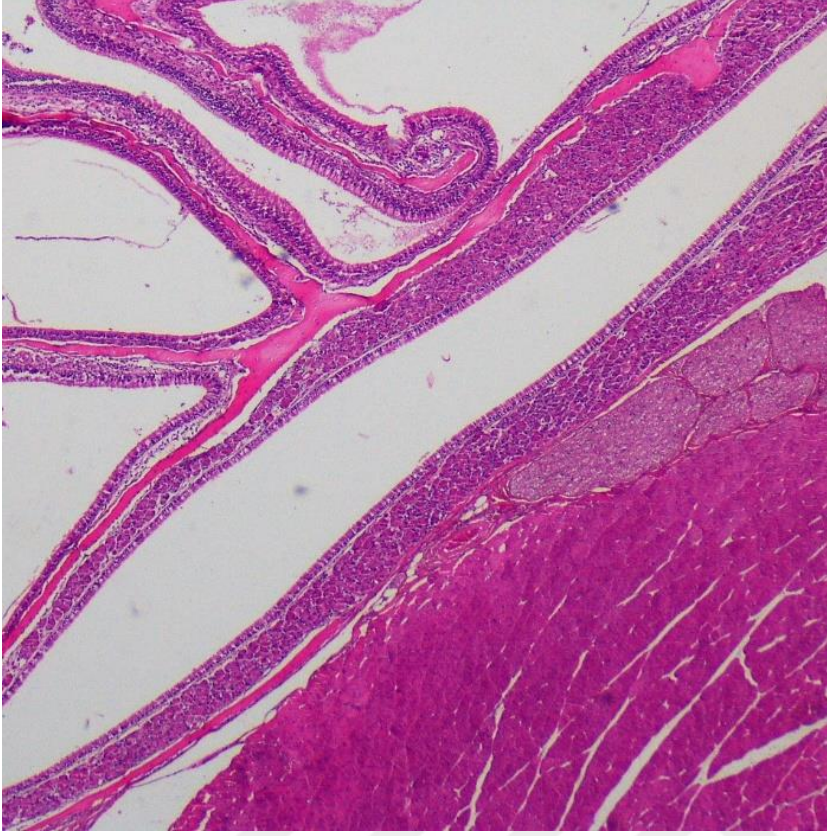


**Şekil 16. Alerjik rinit grubunda artmış goblet hücreleri (sarı ok) ve vasküler konjesyon (siyah ok) (H&E x100)**

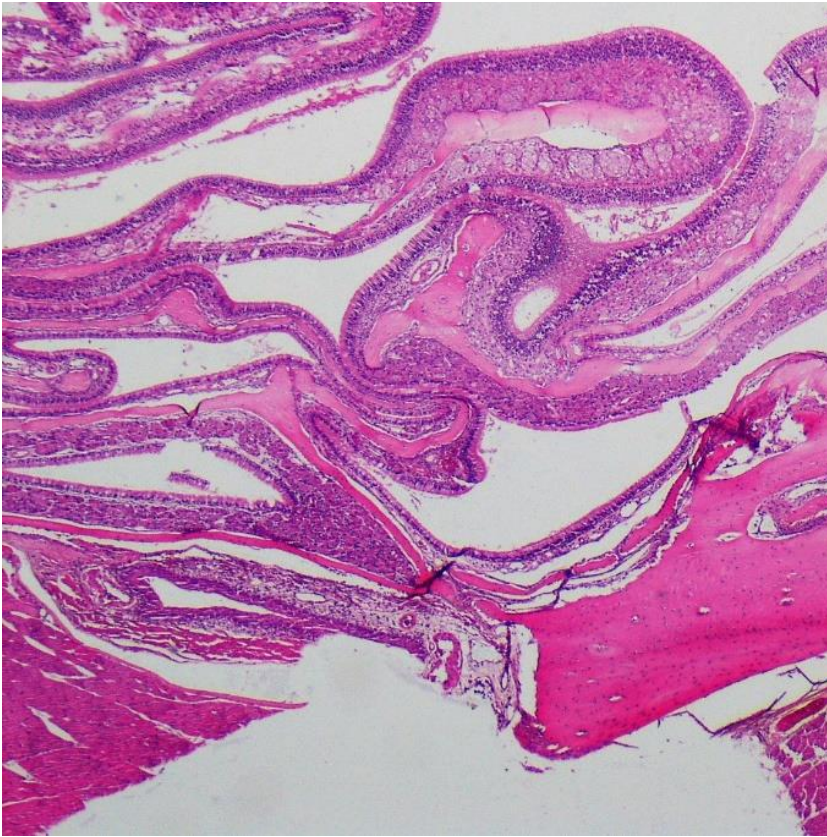


**Şekil 17. Alerjik rinit grubunda artmış goblet hücreleri (sarı ok) ve vasküler konjesyon (siyah ok) (H&E x200)**



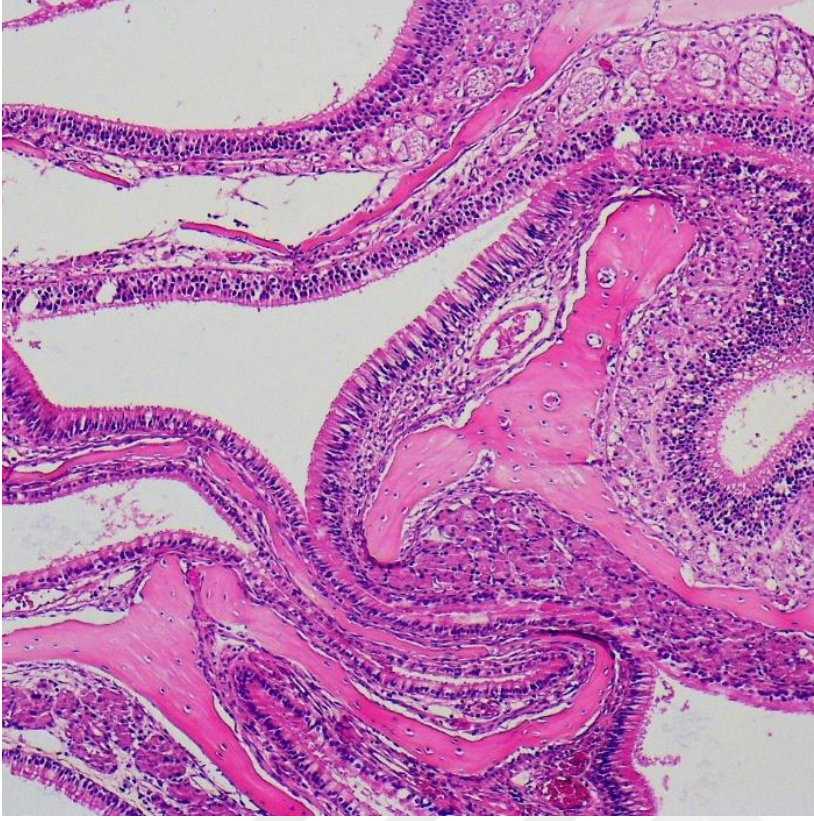


**Şekil 18. Kontrol grubu olgularında inflamasyon, goblet hücre hiperplazisi, vasküler konjesyon ve eozinofil izlenmiyor (H&E x100)**

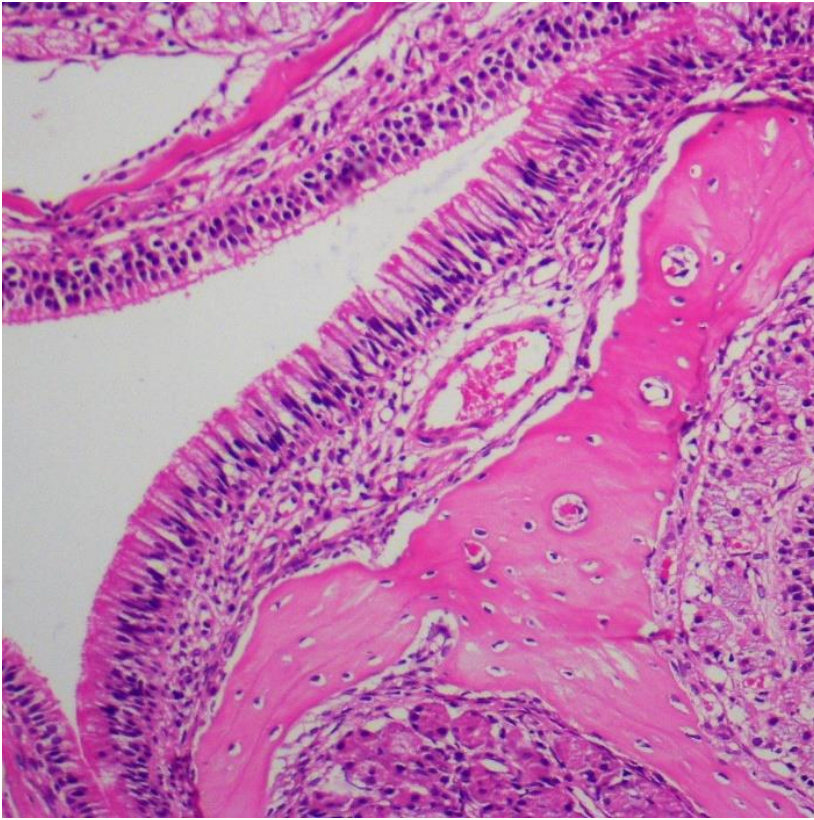


**Şekil 19. Kontrol grubu olgusu (H&E x40)**



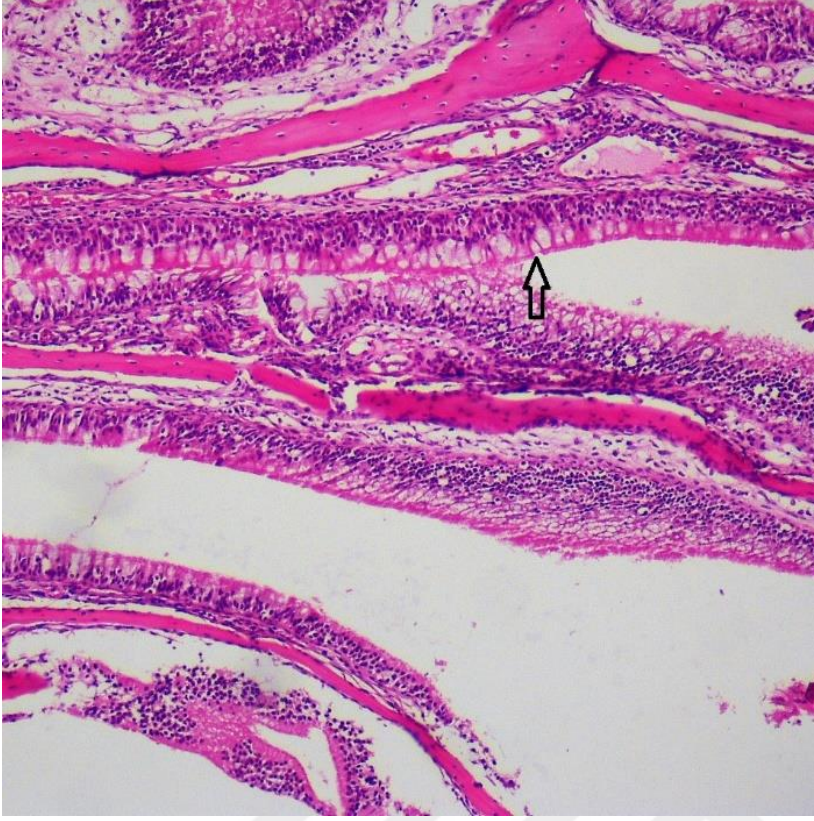


**Şekil 20. Kontrol grubu olgularında inflamasyon, goblet hücre hiperplazisi, vasküler konjesyon ve eozinofil izlenmiyor (H&E x100)**

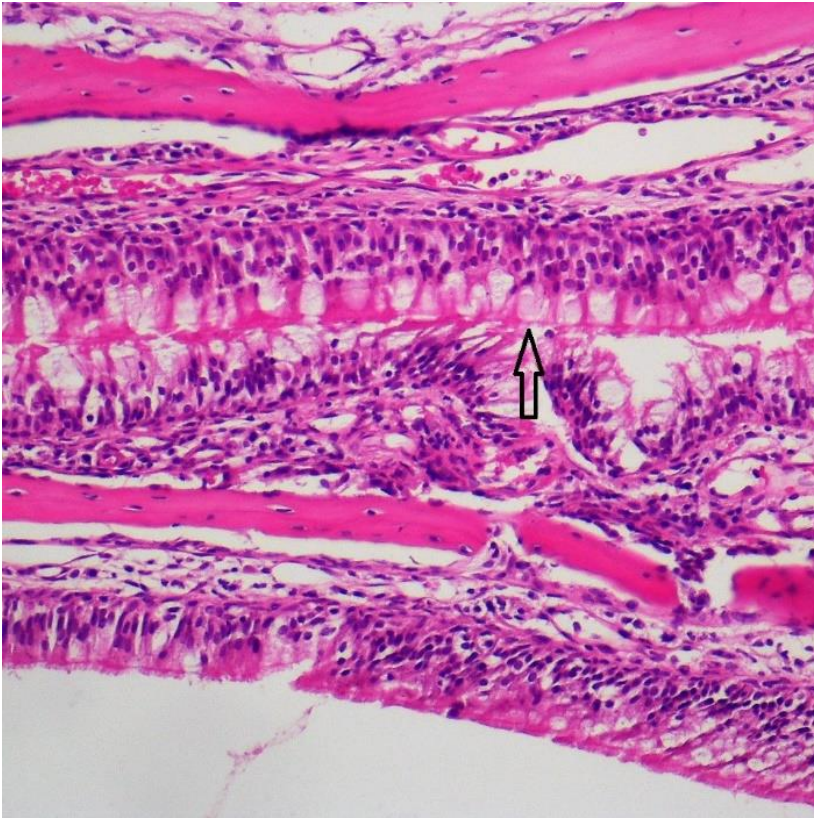


**Şekil 21. Kontrol grubu olgularında inflamasyon, goblet hücre hiperplazisi, vasküler konjesyon ve eozinofil izlenmiyor (H&E x400)**



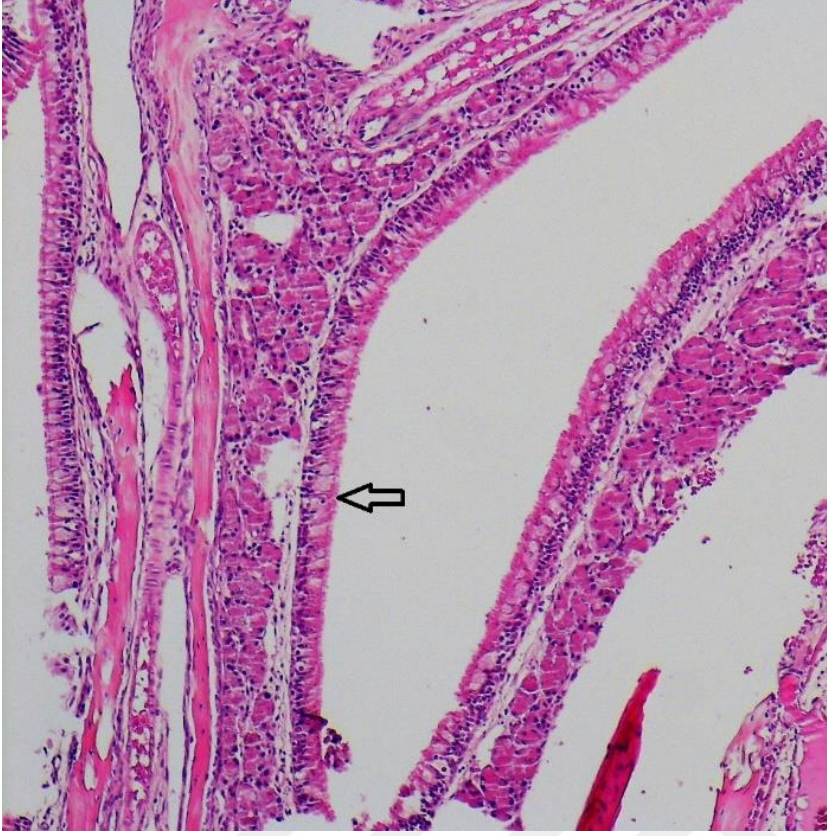


**Şekil 22. Steroid grubunda inflamasyon görülüyor ve goblet hücre artışı (ok) alerjik rinit grubuna göre daha azdır (H&E x200)**

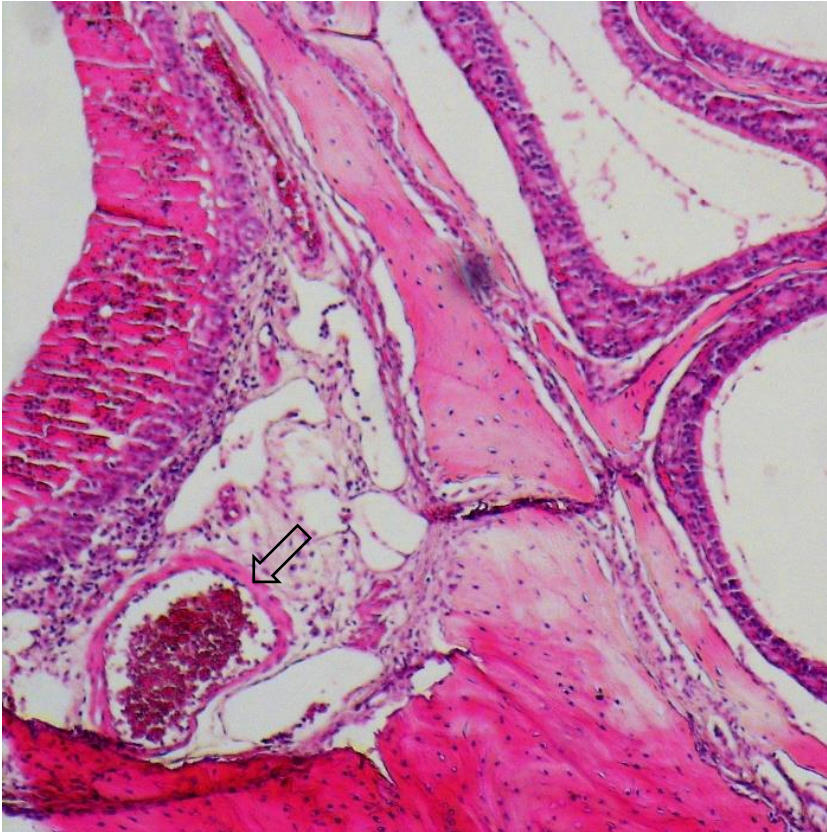


**Şekil 23. Steroid grubunda inflamasyon görülüyor ve goblet hücre artışı (ok) alerjik rinit grubuna göre daha azdır (H&E x400)**





**Şekil 24. Curcumin ile tedavi edilen grupta inflamasyon izlenmiyor ve goblet hücre artışı alerjik rinit grubuna göre daha az (H&E x100)**



**Şekil 25. Curcumin ile tedavi edilen grupta vasküler konjesyon daha az (H&E x200)**

## SEMPATOM SKORLARININ DEĞERLENDİRMESİ

Alerjik rinit, steroid ve curcumin grubundaki hayvanlarda, 14. gündeki ilk intranasal OVA uygulamasından 20. güne kadar yapılan her uygulamada, alerjik rinitin klasik semptomları olan hapşırma, burun kaşınması ve burun akıntısı semptomlarında artış gözlenmiştir. Bu semptomlar intranasal OVA uygulamasından sonraki ilk 2 saat içinde daha belirgindir. 20. günde kontrol grubu dışındaki tüm ratların semptom skorları  $\geq 5$  puandı. Bu nedenle alerjik rinit, steroid ve curcumin grubundaki tüm hayvanlarda başarılı bir alerjik rinit modeli oluşturduğu kabul edilmiştir.

14., 15. ve 20. günlerdeki semptom skorlarına bakıldığında alerjik rinit, steroid ve curcumin gruplarının semptom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmazken, bu üç grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 8). Kontrol grubundaki ratların semptom skorları her değerlendirmede “0” olarak saptanmıştır.

20. günden sonra alerjik rinit grubuna sadece intranasal OVA verilmeye devam edilmiştir. Bunun sonucunda tüm değerlendirmelerde (14., 15., 20., 23., 26., 27. günlerde) semptom skorları giderek artış göstermiştir. Alerjik rinit grubunda 20. gün ile 27. gün arasındaki semptom skorlarının değişimine bakıldığında değişim pozitif yöndedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,016$ ) (Tablo 9).

Steroid grubundaki hayvanlara 20. günden sonra intranasal OVA ve tedavi amaçlı intranasal steroid verilmiştir. Bu gruptaki ratların 23. gün, 26. gün ve 27. gündeki semptom skorları alerjik rinit grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (sırasıyla  $p=0,010$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,002$ ). Son değerlendirmenin yapıldığı 27.günde, steroid ve kontrol grubunun semptom skorları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,129$ ). Steroid grubunun 20. gün ile 27. gündeki semptom skorları arasında tedaviyle bir düşüş mevcuttur ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,004$ ) (Tablo 9).

20. günden sonra curcumin grubuna intranasal OVA ve tedavi amaçlı intranasal curcumin solüsyonu verilmiştir. Bu gruptaki ratların 20. gün ile 27. gündeki semptom skorları karşılaştırıldığında intranasal curcumin uygulamasıyla semptom skorlarında bir düşüş olduğu izlenmiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,004$ ). İntranasal tedavilerin verildiği 1 haftalık süreçte semptom skorlarındaki azalma karşılaştırıldığında steroid grubu ile curcumin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,703$ ) (Tablo 9). Curcumin grubunun 23. gün, 26. gün ve 27. gündeki semptom skorları alerjik rinit grubuna göre daha düşük izlenmiştir fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,144$ ,  $p=0,050$ ,  $p=0,149$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Semptom skorlarının istatistiksel analizi**

	<b>K (n=10)</b>	<b>AR (n=10)</b>	<b>S (n=10)</b>	<b>C (n=10)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>
14. gün	0 (0 – 0)	1 (0-2)	1 (1,0 – 1,25)	1 (0,0 – 1,25)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,027 (K-C)</b> <b>0,010 (K-AR)</b> <b>0,003 (K-S)</b> 1,000 (C-AR) 1,000 (C-S) 1,000 (AR-S)
15. gün	0 (0 – 0)	3 (1-4)	2 (2-4,25)	3 (1-4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002 (K-C)</b> <b>0,001 (K-AR)</b> <b>0,001 (K-S)</b> 1,000 (C-AR) 1,000 (C-S) 1,000 (AR-S)
20. gün	0 (0 – 0)	5,5 (5-6,25)	6 (5-6,25)	5 (5-6)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003 (K-C)</b> <b>&lt;0,001 (K-AR)</b> <b>&lt;0,001 (K-S)</b> 1,000 (C-AR) 1,000 (C-S) 1,000 (AR-S)
23.gün	0 (0 – 0)	6 (5-6,25)	2,5 (1-3,25)	3 (2-4,25)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,004 (K-C)</b> <b>&lt;0,001 (K-AR)</b> 0,069 (K-S) 0,144 (C-AR) 1,000 (S-C) <b>0,010 (S-AR)</b>
26.gün	0 (0 – 0)	6 (6-7)	2,5 (1,75-3)	3 (2-4,25)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009 (K-C)</b> <b>&lt;0,001 (K-AR)</b> <b>0,044 (K-S)</b> 0,050 (C-AR) 1,000 (S-C) <b>0,011 (S-AR)</b>
27.gün	0 (0 – 0)	7 (6-8)	2 (1-2)	2,5 (2-3,25)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002 (K-C)</b> <b>&lt;0,001 (K-AR)</b> 0,149 (K-S) 0,149 (C-AR) 1,000 (S-C) <b>0,002 (S-AR)</b>

**K:** Kontrol; **AR:** Alerjik Rinit; **S:** Steroid; **C:** Curcumin

Medyan (çeyrekler arası açıklık).

\* Kruskal Wallis Test,  $p<0,001$ ; \*\* Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U test,  $p<0,05$ .

**Tablo 9. 20 - 27. günler arası semptom skorlarındaki değişimin karşılaştırması**

	K (n=10)	AR (n=10)	S (n=10)	C (n=10)	p**
20. - 27. gün semptom skorları değişimi	p* = 1,000	p* = 0,016 <sup>a</sup>	p* = 0,004 <sup>b</sup>	p* = 0,004 <sup>b</sup>	0,703 (S-C)

**K:** Kontrol; **AR:** Alerjik Rinit; **S:** Steroid; **C:** Curcumin

\* Wilcoxon test, \*\* Kruskal-Wallis test.

a. pozitif yönde; b. negative yönde.

### SERUM IgE BULGULARI

Çalışmanın sonunda alınan kan örneklerinde kontrol, alerjik rinit, steroid ve curcumin gruplarındaki ortalama değerler OVA spesifik IgE için sırasıyla 7,3±2,78, 8,6±3,96, 4,5±2,21 ve 4,8±4,23 (ng/ml); total IgE için sırasıyla 1,590±0,52, 2,488±0,54, 1,862±0,47 ve 1,827±0,89 (x15000 ng/ml) idi.

Çalışmanın başındaki kanlarda elde edilen OVA spesifik IgE değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10). Çalışma sonundaki OVA spesifik IgE düzeyleri açısından sadece alerjik rinit grubuyla steroid grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,049). Curcumin grubunun OVA spesifik IgE düzeyleri alerjik rinit grubundan daha düşük düzeylerde saptanmıştır fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,81). Diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 10).

**Tablo 10. Ovalbumin spesifik immünglobulin E değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması**

Grup	K	AR	S	C	p
Çalışmanın Başı (ortalama ± standart sapma)	9,0140 ± 2,73859	5,9610 ± 2,21832	7,7740 ± 2,74030	8,3310 ± 4,34387	(K-AR) 0,145 (K-S) 0,810 (K-C) 0,961 (AR-S) 0,568 (AR-C) 0,338 (S-C) 0,978
Çalışmanın Sonu (ortalama ± standart sapma)	7,3510 ± 2,78910	8,6290 ± 3,96236	4,5120 ± 2,21493	4,8640 ± 4,23142	(K-AR) 0,835 (K-S) 0,260 (K-C) 0,373 (AR-S) 0,049 (AR-C) 0,081 (S-C) 0,996

**K:** Kontrol; **AR:** Alerjik Rinit; **S:** Steroid; **C:** Curcumin

Tukey HSD, p<0,05.

Çalışmanın başındaki kanlarda total IgE değerleri sadece alerjik rinit grubuyla curcumin grubu arasında anlamlı olarak farklıdır ( $p=0,003$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 11). Çalışmanın sonundaki total IgE değerleri karşılaştırıldığında ise sadece alerjik rinit grubuyla kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,015$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (Tablo 11).

IgE verilerine Tablo 12’de yer verilmiştir. Ayrıca olgulara ait tüm veriler ve bulgular CD olarak verilmiştir (Ek-3).

**Tablo 11. Total immünglobulin E değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması**

Grup	K	AR	S	C	p
Çalışmanın Başı (ortalama $\pm$ standart sapma)	2,3664 $\pm$ 0,98967	1,8337 $\pm$ 0,76375	2,4079 $\pm$ 0,69913	3,1778 $\pm$ 0,72034	(K-AR) 0,456 (K-S) 0,999 (K-C) 0,126 (AR-S) 0,390 (AR-C) <b>0,003</b> (S-C) 0,158
Çalışmanın Sonu (ortalama $\pm$ standart sapma)	1,5905 $\pm$ 0,52112	2,4887 $\pm$ 0,54609	1,8623 $\pm$ 0,47573	1,8272 $\pm$ 0,89538	(K-AR) <b>0,015</b> (K-S) 0,772 (K-C) 0,836 (AR-S) 0,138 (AR-C) 0,108 (S-C) 0,999

**K:** Kontrol; **AR:** Alerjik Rinit; **S:** Steroid; **C:** Curcumin

Tukey HSD,  $p<0,05$ .



**Tablo 12. Grupların çalışma başı ve sonundaki ovalbumin spesifik immünglobulin E ve total immünglobulin değerleri**

Grup	OVA IgE Baş	OVA IgE Son	Total IgE Baş	Total IgE Son
Kontrol 1	9,88	6,37	0,995944	1,149868
Kontrol 2	6,63	3,71	0,712834	1,889252
Kontrol 3	9,16	9,94	2,944729	1,207589
Kontrol 4	11,31	5,79	2,378509	2,496701
Kontrol 5	13,32	3,64	2,43898	1,386251
Kontrol 6	12,08	7,54	2,194351	0,929977
Kontrol 7	6,31	6,44	2,713843	2,334531
Kontrol 8	9,49	9,29	2,606647	1,419235
Kontrol 9	6,95	8,19	4,277819	1,292797
Kontrol 10	5,01	12,6	2,400499	1,798547
Alerjik Rinit 1	7,47	10,59	1,1746	2,568166
Alerjik Rinit 2	3,19	6,95	0,858512	2,818292
Alerjik Rinit 3	8,58	13,25	2,51869	2,059667
Alerjik Rinit 4	4,1	7,67	1,545672	2,455471
Alerjik Rinit 5	5,46	11,44	1,279054	1,559415
Alerjik Rinit 6	4,1	5,2	3,218989	3,186609
Alerjik Rinit 7	3,12	5,07	1,707842	2,645127
Alerjik Rinit 8	8,77	9,36	2,425236	2,590155
Alerjik Rinit 9	7,67	14,68	1,204841	1,795798
Alerjik Rinit 10	7,15	2,08	2,403247	3,208598
Steroid 1	5,92	7,34	1,941436	2,678111
Steroid 2	10,07	4,55	1,345021	1,402743
Steroid 3	10,46	6,05	2,757822	1,229579
Steroid 4	10,85	5,59	2,147624	1,850771
Steroid 5	4,94	6,05	1,905744	1,661115
Steroid 6	9,42	5,33	3,73084	2,062416
Steroid 7	5,79	<1	2,243826	1,806793
Steroid 8	10,79	5,14	2,8018	1,485202
Steroid 9	5,01	1,82	3,150877	1,85352
Steroid 10	4,49	3,25	2,05417	2,592903
Curcumin 1	3,45	0,72	3,324041	1,636377
Curcumin 2	14,81	6,56	3,062921	0,66061
Curcumin 3	12,73	4,49	3,123391	2,029432
Curcumin 4	13,64	<1	3,343282	2,139378
Curcumin 5	9,36	14,36	2,05417	1,58965
Curcumin 6	3,84	5,66	3,181112	1,380754
Curcumin 7	8,45	7,02	3,717097	2,606647
Curcumin 8	8,71	1,05	4,461978	3,824293
Curcumin 9	4,55	6,24	3,477965	1,048168
Curcumin 10	3,77	2,54	2,032181	1,35701

**OVA:** Ovalbumin; **IgE:** Immünglobulin E.  
Total (x15000 ng/ml).

## TARTIŞMA

Alerjik rinit burun mukozasının IgE ilişkili inflamatuvar kronik bir hastalığıdır. Prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte dünya genelinde 500 milyondan fazla insanın alerjik rinit olduğu tahmin edilmektedir (44). Tüm dünya genelinde erişkinlerdeki prevalansı %10-30 iken, çocuklarda bu oran %40'lara kadar çıkabilmektedir (45).

Alerjik rinit, hastalar ve ailelerin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisinin yanında hem devletler için hem de hastalar için maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Alerjik rinitin tıbbi tedavisinin direk maliyetine ek olarak okul ve iş performansında düşme sonucu dolaylı bir maliyeti ve ekonomik yükü de söz konusudur (137). Alerjik rinitin doğrudan tıbbi maliyetinin neredeyse yarısı reçeteli ilaçlardan kaynaklanmaktadır (138).

İnsanoğlu geçtiğimiz yüzyılda yaptığı araştırmalar sayesinde alerjik hastalıkların oluşumu ve tedavisi hakkında birçok bilgiye sahip olmuştur. Alerjik rinit tedavisinde ilk ve en önemli basamak sorumlu alerjenden korunmaktır. Bu mümkün değilse veya yetersiz ise ilaç tedavisine geçilir. Diğer bir seçenek ise uzun süreli bir tedavi olan fakat tedavi bittikten sonra alerjene karşı desensitizasyon sağlayarak semptomların kalıcı olarak rahatlamasını sağlayan immünoterapidir (71,139).

Alerjik rinitte tedavi arayışları sırasında, ilaçların olası etkilerini ve yan etkilerini araştırmak için çok sayıda deney yapılmıştır. Bu deneylerden bazıları hücre kültürlerinde yapılırken bazıları da hayvan deneyleri şeklinde yapılmaktadır. Lee ve ark (140) dişi farelerden elde ettikleri mast hücre kültüründe çalışmışlar ve curcuminin IgE aracılı alerjik yanıtı ve alerjenle indüklenen mast hücre aktivitesini azalttığını bulmuşlardır. Zhang ve ark (141) curcuminin mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe edip etmediğini araştırmak için insan mast hücre kültüründe çalışmış ve curcuminin alerjen ile indüklenen histamin seviyelerini

önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır. Uygun preklinik çalışmalarla yeterli başarı elde edildikten sonra ilaç araştırmalarının son basamağı olarak insan çalışmaları yapılabilmektedir. Wu ve ark (9) 241 alerjik rinitli hasta üzerinde yaptıkları çift kör randomize çalışmalarında placebo ve oral curcumin preparatını karşılaştırmış ve curcuminin nazal semptomları hafiflettiğini bulmuşlardır.

Alerjik rinitte tedavi arayışları sırasında çok sayıda hayvan deneyi yapılmıştır ve deney hayvanlarında alerjik rinit modeli oluşturmak için çeşitli alerji yapıcı maddeler verilmiştir. Bu maddelerden bazıları; ovalbumin, japon sedir ağacı poleni, Staphylococcal enterotoxin B, Schistosoma mansoni egg antijeni, tolüene 2-4-diisocyanate, ev tozu akarı alerjenidir. Ogita-Nakanishi ve ark (142) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada deneysel alerjik rinit modeli oluşturmak için alüminyum hidroksitte absorbe edilen japon sedir ağacı poleni ekstresini intranasal yolla günde iki kez bir hafta süreyle uygulamışlardır. Makino ve ark (143) da çalışmalarında japon sedir ağacı poleni kullanarak guinea pigleri sensitize etmişlerdir. Polen inhalasyonu sonrası hayvanlarda ortaya çıkan alerjik rinit semptomlarında gyokuheifu-san adlı maddenin tedavi edici etkisini değerlendirmişlerdir. Sun ve ark (144) ise çalışmalarında guinea piglerde alerjik rinit modeli oluşturmak için 40 mikrolitre serum fizyolojikte çözüldürdükleri 1 mikrogram Staphylococcal enterotoxin B çözeltisini intranasal yolla günde bir kez iki hafta süreyle uygulamışlardır. Okano ve ark (145) da farelerde alerjik rinit modeli yaratmak için Schistosoma mansoni yumurtası alerjenini kullanırken Xiang ve ark (146) tolüene 2-4-diisocyanate ile guinea piglerde alerjik rinit modeli oluşturmuşlardır. Kim ve ark (147) da fareler üzerinde yaptıkları çalışmada ev tozu akarı olan Dermatophagoides farinae'yı önce intraperitoneal yolla vererek hayvanları duyarlılaştırmış sonrasında da intranasal uygulamayla deneysel alerjik rinit modeli oluşturmuşlardır.

Wen ve ark (129), OVA ile sensitize edilen ratlarda intranasal uygulanan botulinum toksin A terapisini araştırdıkları çalışmalarında, ratları sensitize etmek için 0.3 mg OVA, 30 mg alüminyum hidroksit ve 1 ml SF solüsyonunu intraperitoneal yolla 2 günde bir 14 gün boyunca uygulamışlardır. Daha sonra sensitize edilen ratlara intranasal olarak 7 gün boyunca % 10 OVA solüsyonundan 10 mikrolitre uygulayarak alerjik rinit modelini tamamlamışlardır. Avincsal ve ark (136), alerjik rinit modeli oluşturulan ratlarda topikal intranasal doksisisiklin uygulamasının etkisini araştırdıkları çalışmalarında, ratların sensitizasyonu için benzer şekilde 0.3 mg OVA, 30 mg alüminyum hidroksit ve 1 ml SF ile hazırlanan solüsyonu 14 gün boyunca 2 günde bir intraperitoneal yolla uygulamışlardır. Sonrasında 2 hafta boyunca 20 mg/ml OVA solüsyonunu her gün 10 mikrolitre olacak şekilde intranasal uygulamışlar ve alerjik rinit modelini tamamlamışlardır. Guibas ve ark (148) çalışmalarında N-asetil sisteini alerjik rinit modeli

oluşturulan ratlara uygulamışlardır. Ratların sensitizasyonu için 1 mg OVA, 10 mg alüminyum hidroksit ve 1 ml SF solüsyonu kullanmışlar ve intraperitoneal uygulamayı benzer şekilde 2 günde bir 14 gün boyunca yapmışlardır. Sonrasında da 6 gün süreyle 10 mikrogram/mikrolitre OVA solüsyonundan 10 mikrolitre intranasal uygulayarak alerjik rinit modeli oluşturmuşlardır.

Altıntoprak ve ark (127) curcuminin alerjik rinitteki antioksidan etkisini araştırmışlardır. Acar ve ark (128) da curcuminin alerjik rinit modeli oluşturulan ratlardaki etkilerini araştırmışlardır. Her ikisi de ratlara 2 günde bir 14 gün boyunca intraperitoneal OVA solüsyonu uygulamış, ardından %2 w/v OVA solüsyonundan her burun deliğine 25 mikrolitre olacak şekilde 14 gün boyunca her gün uygulamışlardır. Biz de çalışmamızda sensitizasyon için 1 mg OVA, 10 mg alüminyum hidroksit ve 1 ml SF ile hazırladığımız solüsyonu 2 hafta boyunca 2 günde bir intraperitoneal uyguladık. Sonrasında benzer şekilde hazırladığımız %2 w/v OVA solüsyonunu her burun deliğine 25 mikrolitre olacak şekilde 14 gün boyunca intranasal uygulayarak alerjik rinit modelini tamamladık.

Antialerjik ilaçların etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda, başarılı bir alerjik rinit modeli oluşturulduktan sonra deney hayvanlarında alerjik rinitin temel semptomları olan burun kaşınması, burun akıntısı ve hapşırık gözlenmektedir. İntranazal steroidlerin alerjik rinitteki hapşırma, kaşıntı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve göz belirtileri dahil tüm semptomları üzerinde etkin oldukları gösterilmiştir (44). Flavanoidlerin antialerjik etkileri ise güncel araştırma konularındandır. Sagit ve ark (126) çalışmalarında bir flavonoid olan quercetin deneyisel alerjik rinit modeli oluşturulan ratlardaki etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmalarında OVA ile alerjik rinit modeli oluşturup tedavi ettikleri gruplara intranasal steroid tedavisi veya intraperitoneal quercetin uygulamışlardır. Steroid ile tedavi ettikleri gruptaki ratların her burun deliğine 0,1 ml mometazon furoat 1 hafta süreyle her gün uygulamışlardır. 10 dakika adaptasyon süresini bekledikten sonra 10 dakika gözlem yaparak ratlardaki hapşırık, kaşıntı ve burun akıntısı semptomlarını 0-3 arasında puanlamışlardır. Bu 1 haftalık süreçte semptom skorlarını 6 kez ölçmüşlerdir. Sonuçta steroid ve quercetin verilen gruptaki ratlarda kaşıntı, hapşırık ve burun akıntısı semptomlarının azaldığını saptamışlardır. Senturk ve ark (130) 54 rat üzerinde yaptıkları çalışmalarında OVA ile indüklenen alerjik rinit modelinde siklosporinin antialerjik etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmalarındaki steroid ile tedavi ettikleri gruba intranasal OVA uygulamasından 1 saat önce intranasal 0,5 mg/kg triamcinolone acetone vermişlerdir. İlaç uygulaması sonrası 10 dakika adaptasyon için bekleyip 10 dakika gözlem yaparak ve 0-3 arası puanlamayla semptom skorlarını değerlendirmişlerdir. Steroid ve siklosporin verilen gruplarda tedavinin 2. gününden itibaren semptomları azalttığını saptamışlardır.

Altıntoprak ve ark (127) curcuminin alerjik rinitteki antioksidan etkinliğini kontrol grubu ve intranasal azelastin ile tedavi grupla karşılaştırarak araştırmışlardır. Distile suda çözdürdükleri 200 mg/ml'lik curcumin solüsyonundan her burun deliğine 20 mikrolitre olacak şekilde 1 hafta boyunca günde 2 kez uygulamışlardır. Çalışmalarında glutasyon, katalaz, superoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz enzim aktivitelerini hem dokuda hem de serumda ölçmüşlerdir. Ayrıca malondialdehit seviyelerini dokuda, paraoksanaz ve arilesteraz aktivitelerini de serumda ölçmüşlerdir. Sonuçta curcuminin tüm bu antioksidan enzimleri arttırdığı için alerjik rinitteki oksidatif stresi azalttığını saptamışlardır. Thakare ve ark (149) guine pigler üzerinde OVA ile alerjik rinit modeli oluşturmuş ve farklı gruplara 3 gün boyunca peroral 100 mg/kg curcumin, 200 mg/kg curcumin ve 10 mg/kg montelukast vererek tedavi etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda hayvanları 2 saat gözlemlemişlerdir ve curcuminin alerjik rinitteki hapsirik, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve gözlerde sulanma semptomlarını anlamlı ölçüde azalttığını saptamışlardır. Zhang ve ark (141) çalışmalarında OVA ile indüklenen alerjik rinit modeli oluşturdukları farelere gavaj yoluyla 3 gün süreyle her gün 100 mg/kg curcumin ve 200 mg/kg curcumin vermişlerdir. Son intranasal OVA uygulamasını takiben hayvanları 20 dakika gözlemlemişlerdir. Alerjik rinit oluşturulup tedavi verilmeyen grupla karşılaştırıldığında, curcuminin hem 100 mg/kg hem de 200 mg/kg dozlarında kaşıntı ve hapsirik semptom sayılarını anlamlı derecede azalttığını bulmuşlardır. Acar ve ark (128) ise intranasal curcuminin etkinliğini, günde bir kez intranasal azelastin ile tedavi edilen grup ve kontrol gruplarıyla karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. 1 hafta boyunca günde 2 kez olacak şekilde 200 mg/ml'lik curcumin solüsyonundan her burun deliğine 20 mikrolitre kadar damlatmışlardır. Çalışmanın sonucunda intranasal curcumin ile tedavi edilen gruptaki ratların hapsirik, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve gözlerde sulanma semptomlarının anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. Biz de çalışmamızda ratlarda OVA ile indüklenen alerjik rinit modeli oluşturduk ve intranasal curcuminin etkinliği araştırdık. Distile suda çözdürdüğümüz 200 mg/ml'lik curcumin solüsyonundan her burun deliğine 20 mikrolitre olacak şekilde 1 hafta boyunca günde 2 kez uyguladık. Semptom skorlarını 10 dakika adaptasyon süresini bekledikten sonra 10 dakika gözlem yaparak kaydettik ve literatürdekilere benzer sonuçlar elde ettik. Curcumin ile tedavi edilen gruptaki ratların burun kaşıntısı ve hapsirik sayıları ile burun akıntısı miktarlarının tedavi öncesine göre anlamlı derecede azaldığını saptadık. Çalışmamızın sonunda kontrol grubuna en yakın semptom skorları intranasal mometazon furoat ile tedavi edilen gruptaki sıçanlarda saptanmıştır. İntranasal steroidle tedavi edilen grupta alerjik rinit semptomları daha az görülmekle birlikte curcuminin de alerjik rinit semptomlarında belirgin azalma sağladığını saptadık.

Alerjik rinitte IgE aracılı mast hücre degranülasyonu erken faz yanıtın ana sorumlusudur. Mast hücrelerinde önceden oluşturulmuş histamin, prostoglandin, lökotrien, proteaz, proteoglikan, sitokin ve kemokinler gibi mediyatörler saniyeler içinde ekstraselüler ortama salınır. Bu mediyatörler alerjik rinitteki ödem, vasküler permeabilite artışı ve burun akıntısından sorumludur. Histamin ana mediyatördür. Trigeminal sinirin sensöriyel uçlarını uyararak hapşırma ve kaşıntıya, mukozal salgı artışına ve lökotrien ve prostoglandinlerle beraber damarlara etki ederek nazal konjesyona neden olur. Alerjenle uyarıdan 4-6 saat sonra oluşan geç fazda T lenfositler, bazofiller ve eozinofiller görev alır. Geç faz yanıtı özellikle nazal konjesyonla ilişkilidir. Güçlü anti-inflamatuvar özellikleriyle intranasal steroidler sitokin salınımını baskılar ve bazofil, eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücreleri inhibe eder (62).

.Lee ve ark (140) çalışmalarında curcuminin, antijenle indüklenen mast hücre degranülasyonunu doz bağımlı ve irreversible olarak inhibe ettiğini bulmuşlardır. Ayrıca curcuminin mast hücrelerdeki TNF- $\alpha$  ve IL-4 salınımını inhibe ettiğini de saptamışlardır. Thakare ve ark (149) da çalışmalarında curcuminin IL-4 düzeyini azalttığını bulmuşlardır. Nazal homojenatta eozinofil peroksidaz aktivitesini ölçerek curcuminin mukozadaki eozinofil miktarını azalttığını bulmuşlardır. Ayrıca histopatolojik incelemeyle de mukozadaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığını saptamışlardır. Subhashini ve ark (150) ratlar üzerinde yaptıkları araştırmalarında alerjik rinitle benzer patofizyolojiye sahip alerjik astım hastalığında intranasal curcuminin (5.0 mg / kg, i.n.), hem plazma hem de akciğerlerde etkin bir şekilde emildiğini ve bu dozlarda solunum yollarındaki inflamasyonu baskılandığını saptamışlardır.

Acar ve ark (128) çalışmalarının histopatolojik inceleme bölümünde kontrol grubundaki ratlarda nazal mukozayı normal saptamışlardır. Tedavi edilmeyen alerjik rinit grubundaki ratlarda ise goblet hücre artışı; eozinofili, polimorfonükleer lökositleri, plazma hücrelerini, nötrofilleri ve lenfositleri içeren yoğun bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu; ve lamina propriada vasküler proliferasyon bulgularını saptamışlardır. Curcumin ile tedavi edilen grupta, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda, vasküler proliferasyonda ve epitelyal goblet hücre metaplazisinde azalma saptamışlardır. Alerjik rinit yapıp tedavi verilmeyen grupla karşılaştırıldığında curcumin grubundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, plazma hücre infiltrasyonunu, kondrosit hipertrofini, eozinofil ve mast hücre infiltrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır. Hatta curcuminin plazma hücre infiltrasyonunu azelastinden daha çok azalttığını saptamışlardır. Vasküler konjesyon, silya kaybı ve goblet hücre artışı açısından ise alerji yapıp tedavi verilmeyen grup, azelastin tedavisi alan grup ve curcumin tedavisi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Biz de

çalışmamızda alerjik rinit modeli oluşturulup tedavi verilmeyen grupta belirgin ödem, silya kaybı, inflamasyon, goblet hücre artışı, vasküler konjesyon ve eozinofil izlendik. Steroid ve curcumin ile tedavi edilen gruplarda ödemin, silya kaybının, inflamasyonun ve eozinofilin alerjik rinit grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığını saptadık. Goblet hücre artışında ve vasküler konjesyonda ise azalma vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Steroid ile tedavi edilen grupla curcumin tedavisi verilen grup karşılaştırıldığında ise iki grupta da tüm histopatolojik bulgular azalmıştı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Thakare ve ark (149) çalışmalarında ovalbuminin ile indüklenen alerjik rinit modeli oluşturdukları ratlara 200mg/kg peroral curcumin tedavisi verdiklerinde, bu tedavinin OVA spesifik IgE değerlerindeki artışı anlamlı ölçüde azalttığını saptamışlardır. Acar ve ark (128) da çalışmalarında kontrol grubu, alerjik rinit yapıp tedavi verilmeyen grup, intranazal azelastinle tedavi edilen grup ve intranazal curcumin ile tedavi edilen grubun çalışma sonundaki total serum IgE değerlerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta tedavi verilmeyen alerjik rinitli ratların olduğu gruptaki total IgE değerlerini diğer gruplardan anlamlı ölçüde yüksek saptamışlardır. Bu çalışmanın sonunda alınan kanlarda ise alerjik rinit grubu, intranazal steroid ile tedavi edilen grup ve intranazal curcumin ile tedavi edilen grup arasında total IgE değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca intranazal steroid tedavisi verilen ratların OVA spesifik IgE değerleri alerjik rinit grubuna göre anlamlı ölçüde azalmış olarak saptandı. İntranazal curcumin tedavisi verilen grupta ise alerjik rinit grubuna göre OVA spesifik IgE değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda literatürle benzer olarak intranazal curcuminin alerjik rinitteki hapsirik, burun kaşıntısı ve burun akıntısı semptomlarını azalttığını saptadık. Ayrıca çalışmamızda gördük ki intranazal uygulanan curcumin serum IgE değerlerini değiştirmemiştir. Son olarak literatürle uyumlu şekilde intranazal curcuminin nazal mukozadaki histopatolojik bulguları iyileştirdiğini saptadık. Curcuminin immünmodülatör ve anti-alerjik etkileri olduğunu güçlü kanıtlarla gösteren çalışmalar bulunmaktadır (11). Bizim çalışmamızda da curcuminin alerjik rinit tedavisinde alternatif bir ilaç olarak kullanılabilmesinin mümkün olabileceği anlaşılmaktadır.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda tasarlanıp uygulanan, 'Deneysel Alerjik Rinit Modeli Oluşturulan Ratlarda Topikal İntranazal Curcuminin Etkinliği' başlıklı tez çalışmamızda semptom skorları, histopatolojik inceleme ve IgE değerleri ışığında şu sonuçlara varılmıştır:

1. Mikroskopik incelemelerde intranazal curcuminin ödem silya kaybı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve eozinofil infiltrasyonunu anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. Vasküler konjesyon açısından kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2. İntranazal mometazon furoat uygulanan grupta ödem, silya kaybı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve eozinofil infiltrasyonunun anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Goblet hücre hiperplazi ve vasküler konjesyon açısından kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

3. İntranazal curcumin ve intranazal mometazon furoat verilen gruplar karşılaştırıldığında bakılan histopatolojik parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.

4. Bir hafta intranazal curcumin uygulaması sonucunda semptom skorlarında tedavinin başlangıcına göre anlamlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir.

5. İntranazal mometazon furoat ile tedavi edilen grupta da semptom skorlarında azalma tespit edilmiştir. Semptom skorlarındaki düşüş intranazal curcumin uygulanan gruptaki düşüşle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

6. İntranazal mometazon furoat ile tedavi edilen grupta serum OVA spesifik IgE değerleri alerjik rinit grubuna göre anlamlı derecede az saptanmıştır.



7. İnanazal curcumin uygulamasıyla serum OVA spesifik IgE ve total IgE değerlerindeki dūşūş alerjik rinit grubuyla karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



## ÖZET

Deneysel alerjik rinit modeli oluşturulan ratlarda topikal intranazal curcuminin etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda, 40 adet Sprague-Dawley rat randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1 (Kontrol) işlem yapılmayan gruptur. Grup 2, 3 ve 4 önce intraperitoneal ovalbumin uygulamalarıyla sensitize edilmiştir. Grup 2'ye (Alerjik Rinit) intranazal ovalbumin uygulamalarıyla alerjik rinit modeli oluşturulmuştur, tedavi verilmemiştir. Grup 3'e (Steroid) alerjik rinit modeli oluşturulmuştur ve intranazal mometazon furoat tedavisi verilmiştir. Grup 4'e (Curcumin) alerjik rinit modeli oluşturulmuştur ve intranazal curcumin ile tedavi denenmiştir. Tüm ratların 1., 14., 15., 20., 23., 26. ve 27. günlerde semptomları gözlenmiş ve skorlanmıştır; çalışmanın başında ve sonunda kan örnekleri alınmıştır; çalışmanın sonunda burun mukozası örnekleri histopatolojik inceleme için hazırlanmıştır. Elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Serum ovalbumin spesifik immünglobulin E değerlerine bakıldığında çalışmanın başında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken çalışmanın sonunda sadece alerjik rinit grubu ve steroid grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışma sonunda bakılan serum total immünglobulin E değerlerinde sadece alerjik rinit grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Işık mikroskopuyla yapılan histopatolojik incelemede; alerjik rinit grubuyla karşılaştırıldığında steroid ve curcumin gruplarındaki ödem, silya kaybı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve eozinofil infiltrasyonunun anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Steroid ve curcumin grupları arasında histopatolojik değerlendirmelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Steroid ve curcumin gruplarında 1 haftalık tedavi sonucunda semptom skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Steroid ve curcumin gruplarının semptom skorlarındaki düşüş karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ )

Bu çalışmada intranazal uygulanan curcuminin burun mukozasındaki alerjik rinite bağlı patolojik değişiklikleri ve ratlardaki alerjik rinit semptomlarını azalttığı gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Rat, alerjik rinit, curcumin, steroid



# **EFFECTIVENESS OF TOPICAL INTRANASAL CURCUMIN IN THE EXPERIMENTALLY INDUCED ALLERGIC RHINITIS MODEL IN RATS**

## **SUMMARY**

In this study, we investigated the efficiency of topical intranasal curcumin in rats with experimental allergic rhinitis model. 40 Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups. Group 1 (Control) is the untreated group. Group 2,3 and 4 were first sensitized by intraperitoneal OVA administration. In Group 2 (Allergic rhinitis), allergic rhinitis model was established by intranasal OVA administration and no treatment was given. In Group 3 (Steroid), allergic rhinitis model was established and intranasal mometasone furoate treatment was given. In Group 4 (Curcumin), allergic rhinitis model was established and intranasal curcumin treatment was tested. The symptoms of all rats were observed and scored on day 1, 14, 15, 20, 23, 26 and 27. Blood samples were taken both at the beginning and at the end of the study. Nasal mucosa samples were prepared for histopathological examination at the end of the study. The findings were compared statistically.

There was no significant difference among serum OVA specific IgE values of the groups at the beginning of the study however at the end of the study significant difference was found between allergic rhinitis group and steroid group ( $p < 0,05$ ). At the end of the study, serum IgE levels were significantly different between the allergic rhinitis group and the control group ( $p < 0,05$ ).

Light microscopic examination was performed to show the histopathologic effects of intranasal curcumin. When compared with allergic rhinitis group, edema, cilia loss, inflammatory cell infiltration and eosinophil infiltration were significantly decreased in steroid and curcumin groups ( $p < 0,05$ ). There was no significant difference between the steroid and curcumin groups in histopathological evaluation. ( $p > 0,05$ ).

In the steroid and curcumin groups, the decrease in symptom scores was statistically significant after 1 week of treatment. ( $p < 0,05$ ). The decrease in symptom scores of steroid and curcumin groups were compared and no significant difference was found between them. ( $p > 0,05$ )

In this study, it was observed that intranasal administration of curcumin reduced pathological changes due to allergic rhinitis in the nasal mucosa and allergic rhinitis symptoms in rats.

**Key words:** Rat, allergic rhinitis, curcumin, steroid

## KAYNAKLAR

1. Hansel FK. Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *J Allergy* 1929;1(1):43-70.
2. Nagai H, Teramachi H, Tuchiya T. Recent advances in the development of anti-allergic drugs. *Allergol Int* 2006;55(1):35-42.
3. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(1):121-31.
4. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466-76.
5. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmaco Economics* 2004;22(6):345-61.
6. Kahraman A, Serteser M, Koken T. Flavanoidler. *Kocatepe Tıp Derg* 2002;3:1-8
7. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J* 2013:1-16.
8. Srivastava RM, Singh S, Dubey SK, Misra K, Khar A. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. *Int Immunopharmacol* 2011;11(3):331-41.
9. Wu S, Xiao D. Effect of curcumin on nasal symptoms and airflow in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(6):697-702.
10. Gupta R, Fonacier LS. Adverse effects of nonsystemic steroids (inhaled, intranasal, and cutaneous): a review of the literature and suggested monitoring tool. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(6):44.
11. Owaga EE, Mponda J, Nyanginja RA. Nutrigenomic approach in understanding the antiallergic effects of curcumin. *Asian J Biomed Pharmaceut Sci* 2014;4:1-5.

12. Liu W, Zhai Y, Heng X, Che FY, Chen W, Sun D, et al. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *J Drug Targeting* 2016;24(8):694-702.
13. Walsh WE, Kern RC. Sinonasal Anatomy, Function and Evaluation. In: Bailey BJ, Johnson JT (Eds.). *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:307-18.
14. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: Early face and lateral nasal cavities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(12):2233-40.
15. Sargi ZB, Casiano RR. Surgical Anatomy of the Paranasal Sinuses. In: Kountakis SE, Onerci TM (Eds.). *Rhinologic and Sleep Apnea Surgical Techniques*. New York: Springer; 2007:17-26.
16. Citardi MJ, PS Batra. The Nose and Paranasal Sinuses. In: KJ Lee (Ed.). *Essential Otolaryngology*. 9<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008:365-412.
17. Junqueira L, Carneiro J. *Basic Histology: Text & Atlas. The Respiratory System*. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003:349-68.
18. Van Cauwenberge P, Sys L, De Belder T, Watelet JB. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(1):1-17.
19. Karasalihoğlu AR. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003:97-131.
20. Maves MD. Surgical anatomy of the Head and Neck. In: Bailey BJ, Johnson JT (Eds.). *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:3-16.
21. Koçyiğit P, Güner MA. Kozmetik ve Cerrahi Uygulamalar için Yüz Anatomisi. *Turk J Dermatol* 2015(9):115-22.
22. Werner JA, Dunne AA, Myers JN. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2003;25(4):322-32.
23. Ballenger JJ. Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Snow JB, Ballenger JJ (Eds.). *Ballenger's Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery*. 16<sup>th</sup> ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc; 2003:547-60.
24. Fatakia A, Winters R, Amedee RG. Epistaxis: a common problem. *Ochsner J* 2010;10(3):176-8.
25. Osborn AG. The nasal arteries. *Am J Roentgenol* 1978;130(1):89-97.
26. Cole P. Nasal and oral airflow resistors. Site, function, and assessment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(8):790-3.
27. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011;9:1-24.



28. Yorulmaz İ. Burun ve Paranasal Sinüsler: Temel Anatomi ve Fizyoloji. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2002;4(1):6-13.
29. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol* 2000;120(5):580-95.
30. Schwab JA, Zenkel M. Filtration of particulates in the human nose. *Laryngoscope* 1998;108(1):120-4.
31. Zhou Y, Benson JM, Irvin C, Irshad H, Cheng YS. Particle size distribution and inhalation dose of shower water under selected operating conditions. *Inhalation Toxicol* 2007;19(4):333-42.
32. Xie X, Li Y, Chwang ATY, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments-revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air* 2007;17(3):211-25.
33. Haines DE. Brainstem. In: Standring S (Ed.). *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. 41<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier Limited; 2016:309-30.
34. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23(5):403-13.
35. Gizurarson S. Animal models for intranasal drug delivery studies. A review article. *Acta Pharmaceutica Nordica* 1990;2(2):105-22.
36. Laoukili J, Perret E, Willems T, Minty A, Parthoens E, Houcine O, et al. IL-13 alters mucociliary differentiation and ciliary beating of human respiratory epithelial cells. *J Clinical Invest* 2001;108(12):1817-24.
37. Muns G, Singer P, Wolf F, Rubinstein I. Impaired nasal mucociliary clearance in long-distance runners. *Int J Sports Med* 1995;16(4):209-13.
38. Hoehn T, Huebner J, Paboura E, Krause M, Leititis JU. Effect of therapeutic concentrations of nitric oxide on bacterial growth in vitro. *Critical Care Med* 1998;26(11):1857-62.
39. Doty R, Bromley S, Panganiban W. Olfactory Function and Dysfunction. In: Bailey BJ, Johnson JT (Eds.). *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:289-305.
40. Mair EA, Bolger WE, Breisch EA. Sinus and facial growth after pediatric endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 1995;121(5):547-52.
41. Waldeck C, Vocke K, Ungerer N, Frings S, Möhrle F. Activation and desensitization of the olfactory cAMP-gated transduction channel: identification of functional modules. *J Gen Physiol* 2009;134(5):397-408.
42. Pawankar R, Hayashi M, Yamanishi S, Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(1):41-8.
43. Baroody FM, Naclerio RM. Immunology of the Upper Airway and Pathophysiology and Treatment of Allergic Rhinitis. In: Lund VJ (Ed.). *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, MO: Mobsy; ch 40, 2010:597-623.

44. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(8):8-160.
45. Mims JW. Epidemiology of allergic rhinitis. *World Allergy Organ J* 2014;4(2):18-20.
46. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Translational Allergy* 2017;7:44-53.
47. Sultész M, Katona G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010:503-9.
48. Fuertes E, Brauer M, MacIntyre E, Bauer M, Bellander T, von Berg A, et al. Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG Study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2):342-52.
49. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *World Allergy Organ J* 2018;8(2):108-352.
50. Levetin E, Neaville W, Ausdenmoore R, Bush R. Aeroallergens and Environmental Factors. In: Adelman D, Casale T, Corren J (Eds.). *Manual of Allergy and Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Texas: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:52-66.
51. Solomon W, Platts-Mills T. Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson N, Yunginger J, Buse W (Eds.). *Allergy*. 5<sup>th</sup> ed. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc; 1998:367-403.
52. Thompson P, Stewart G, Samet J. Allergens and pollutants. In: Holgate S, Church M, Lichtenstein L (Eds.). *Allergy*. 5<sup>th</sup> ed. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc; 1998:213-42.
53. Topuz B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler. Doğru H, Topuz B (Editörler). *Kulak Burun Bogazda Alerjik Hastalıklar 'da*. 1. baskı. Denizli: Türker Ofset; 2001:25-40.
54. Yücel T. Alerjik rinit fizyopatolojisi. Önerci M (Editör). *Alerjik Rinosinüzitler 'de*. Ankara: Rekmay Ltd.; 2002:116-22.
55. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Ann Rev Immunol* 2013;31:563-604.
56. Khoury P, Naclerio R. Immunology and Allergy. In: Bailey BJ, Johnson JT (Eds.). *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:335-49.
57. Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candreva T, Fiorella ML, Allen M, Klersy C, et al. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(4):384-9.

58. Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi. Doğru H, Topuz B (Editörler). Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar 'nda. 1. baskı. Isparta: Hamle Yayınevi; 2001:75-80.
59. Damadoğlu E, Kalyoncu AF. Alerjik rinitte tanı. Şekerel BE (Editör). Alerjik Rinit 'te. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010:89-97
60. Şahin F, Şahin A. Alerjik Rinitte Tanı. Önerci M (Editör). Alerjik Rinosinüzitler 'de. Ankara: Rekmay Ltd.; 2002:62-107.
61. Scadding GK, Scadding GW. Diagnosing Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(2):249-60.
62. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152(1):1-43.
63. Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Primary Health Care* 1996;14(2):116-21.
64. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):73-80.
65. Sharma S, Kathuria PC, Gupta CK, Nordling K, Ghosh B, Singh AB. Total serum immunoglobulin E levels in a case-control study in asthmatic/allergic patients, their family members, and healthy subjects from India. *Clin Exp Allergy* 2006;36(8):1019-27.
66. Salazar A, Velazquez Soto H, Ayala-Balboa J, Jiménez-Martínez MC. Allergen-Based Diagnostic: Novel and Old Methodologies with New Approaches. Athari SS (Ed.). *Allergen*. 1<sup>st</sup> ed. Rijeka: InTech; ch 5, 2017:77-99.
67. Yılmaz GR, Babür C. Ekinokokkosis Tanısı. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2007;64(3):35-44.
68. Bronsky EA, Dockhorn RJ, Meltzer EO, Shapiro G, Boltansky H, LaForce C, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(4):915-21.
69. Yaşar H, Sarıkahya İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 2000;38(2):87-90.
70. Özcan M. Nazal Provokasyon Testi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(6):16-9.
71. Topuz B, Kara C. Alerjik rinitte tedavi. Doğru H, Topuz B (Editörler). Kulak Burun Bogazda Alerjik Hastalıklar 'da. 1. baskı. Denizli: Türker Ofset; 2001:155-82.
72. Baxi SN, Phipatanakul W. The role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolescent Med* 2010;21(1):57-71.
73. Smith M, Cecchi L, Skjoth CA, Karrer G, Sikoparija B. Common ragweed: a threat to environmental health in Europe. *Environment Int* 2013;61:115-26.
74. Borchers AT, Chang C, Eric Gershwin M. Mold and human health: a reality check. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(3):305-22.

75. Singh M, Hays A. Indoor and Outdoor Allergies. *Primary Care* 2016;43(3):451-63.
76. Ahluwalia SK, Matsui EC. Indoor Environmental Interventions for Furry Pet Allergens, Pest Allergens, and Mold: Looking to the Future. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(1):9-19.
77. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, Phipatanakul W, Matsui E, Barnes C, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter--furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(4):223.e1-.15.
78. Phipatanakul W, Matsui E, Portnoy J, Williams PB, Barnes C, Kennedy K, et al. Environmental assessment and exposure reduction of rodents: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(6):375-87.
79. Sheehan WJ, Rangsithienchai PA, Wood RA, Rivard D, Chinratanapisit S, Perzanowski MS, et al. Pest and allergen exposure and abatement in inner-city asthma: a work group report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergy/Air Pollution Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):575-81.
80. Rabito FA, Carlson JC, He H, Werthmann D, Schal C. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2):565-70.
81. Portnoy J, Miller JD, Williams PB, Chew GL, Miller JD, Zaitoun F, et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(6):465-507.
82. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy* 2012;67(2):158-65.
83. Jaakkola MS, Quansah R, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1099-110.
84. Baxi SN, Portnoy JM, Larenas-Linnemann D, Phipatanakul W. Exposure and Health Effects of Fungi on Humans. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(3):396-404.
85. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013;68(5):569-79.
86. Jang TY, Kim YH. Recent Updates on the Systemic and Local Safety of Intranasal Steroids. *Current Drug Metabolism* 2016;17(10):992-6.
87. Hoyte FC, Meltzer EO, Ostrom NK, Nelson HS, Bensch GW, Spangler DL, et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proceed* 2014;35(1):20-7.
88. Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, Vlaminck S, Kawauchi H, Velegrakis S, et al. Contemporary Use of Corticosteroids in Rhinology. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(2):11.

89. Samolinski B, Nowicka A, Wojas O, Lipiec A, Krzych-Falta E, Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids - not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Polish Otolaryngol* 2014;68(2):51-64.
90. Lee LA, Sterling R, Maspero J, Clements D, Ellsworth A, Pedersen S. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(4):421-7.
91. Özdemir Ö, Elmas B. Allerjik Rinit Tanı ve Tedavisindeki Yenilikler. *Asthma Allergy Immunol* 2017;15:1-16.
92. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Vladimir Lemos E. Cost-effectiveness analysis of mometasone furoate versus beclomethasone dipropionate for the treatment of pediatric allergic rhinitis in Colombia. *Advances Therap* 2015;32(3):254-69.
93. Alhussien AH, Alhedaithy RA, Alsaleh SA. Safety of intranasal corticosteroid sprays during pregnancy: an updated review. *Head Neck Surg* 2018;275(2):325-33.
94. Sher ER, Ross JA. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction. *Allergy Asthma Proceed* 2014;35(1):24-33.
95. Bensch GW. Safety of intranasal corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(6):601-5.
96. Wandalsen GF, Miranda C, Ensina LF, Sano F, Amazonas RB, Silva JMD, et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Brazilian Otorhinolaryngol* 2017;83(6):633-9.
97. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int* 2017;66(2):205-19.
98. Aadal M, Slordal L. Glucocorticoid injections in the treatment of seasonal allergies. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(2):186-8.
99. Aasbjerg K, Torp-Pedersen C, Vaag A, Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respiratory Med* 2013;107(12):1852-8.
100. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007;62(4):359-66.
101. Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C, Church MK, Bindsley-Jensen C, Nagy L, et al. The clinical safety of H1-receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy* 1996;51(10):666-75.
102. Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? *Euro J Pharmacol* 2015;765:100-6.

103. Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):638-45.
104. Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA, Storms W, Ahlbrandt R, Mason J. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(5):443-8.
105. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015;70(100):1-24.
106. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(2):154-9.
107. Tang HB, Nakata Y. Olopatadine attenuates the enhancement of capsaicin-evoked substance P release by bradykinin from cultured dorsal root ganglion neurons. *Euro J Pharmacol* 2006;552(1-3):78-82.
108. Lieberman PL, Settipane RA. Azelastine nasal spray: a review of pharmacology and clinical efficacy in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proceed* 2003;24(2):95-105.
109. Cobanoglu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(2):203-8.
110. Peters-Golden M, Henderson WR, Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(6):609-18.
111. Ciebiada MG, Barylski M, Ciebiada M. Wheal and flare reactions in skin prick tests of patients treated with montelukast alone or in combination with antihistamines. *Inflamm Res* 2014;63(3):191-5.
112. Corboz MR, Rivelli MA, Mingo GG, McLeod RL, Varty L, Jia Y, et al. Mechanism of decongestant activity of alpha 2-adrenoceptor agonists. *Pulmonary Pharmacol Therapeut* 2008;21(3):449-54.
113. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *World Allergy Organ J* 2014;4(2):35-40.
114. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clinic proceed* 2002;77(4):350-4.
115. Baena-Cagnani CE, Gomez RM. Current status of therapy with omalizumab in children. *Curr Opinion Allergy Clin Immunol* 2014;14(2):149-54.
116. Ciprandi G, Marseglia GL, Castagnoli R, Valsecchi C, Tagliacarne C, Caimmi S, et al. From IgE to clinical trials of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(12):1321-33.
117. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61(82):1-20.

- 118.Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):1-55.
- 119.Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Advances Exper Med Biol* 2007;595:1-75.
- 120.Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004;74(8):969-85.
- 121.Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann New York Acad Sci* 2005;1056:206-17.
- 122.Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res* 2004;75(6):742-50.
- 123.Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radical Biol Med* 2000;28(8):1303-12.
- 124.Bhattacharyya S, Mandal D, Sen GS, Pal S, Banerjee S, Lahiry L, et al. Tumor-induced oxidative stress perturbs nuclear factor-kappaB activity-augmenting tumor necrosis factor-alpha-mediated T-cell death: protection by curcumin. *Cancer Res* 2007;67(1):362-70.
- 125.Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(1):40-59.
- 126.Sagit M, Polat H, Gurgen SG, Berk E, Guler S, Yasar M. Effectiveness of quercetin in an experimental rat model of allergic rhinitis. *Head Neck Surg* 2017;274(8):3087-95.
- 127.Altintoprak N, Kar M, Acar M, Berkoz M, Muluk NB, Cingi C. Antioxidant activities of curcumin in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(11):3765-73.
- 128.Acar M, Muluk NB, Yigitaslan S, Cengiz BP, Shojaolsadati P, Karimkhani H, et al. Can curcumin modulate allergic rhinitis in rats? *J Laryngol Otol* 2016;130(12):1103-9.
- 129.Wen WD, Yuan F, Wang JL, Hou YP. Botulinum toxin therapy in the ovalbumin-sensitized rat. *Neuroimmunomodulation* 2007;14(2):78-83.
- 130.Senturk E, Yildirim YS, Dogan R, Ozturan O, Guler EM, Aydin MS, et al. Assessment of the effectiveness of cyclosporine nasal spray in an animal model of allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(1):117-24.
- 131.Assanasen P, Baroody FM, Rouadi P, Naureckas E, Solway J, Naclerio RM. Ipratropium bromide increases the ability of the nose to warm and humidify air. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):1031-7.
- 132.Harkema JR, Morgan KT. Normal Morphology of the Nasal Passages in Laboratory Rodents. In: Jones TC, Dungworth DL, Mohr U (Eds.). *Respiratory System*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1996:3-17.



133. Young JT. Histopathologic examination of the rat nasal cavity. *Fundam Appl Toxicol* 1981;1(4):309-12.
134. Ercan I, Cakir BO, Basak T, Ozbal EA, Sahin A, Balci G, et al. Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: a preclinical assessment study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(5):751-5.
135. Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):43-9.
136. Avincsal MO, Ozbal S, Ikiz AO, Pekcetin C, Güneri EA. Effects of topical intranasal doxycycline treatment in the rat allergic rhinitis model. *Clin Exper Otorhinolaryngol* 2014;7(2):106-11.
137. Krouse JH. Allergic and Nonallergic Rhinitis. In: Bailey BJ, Johnson JT (Eds.). *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006:351-63.
138. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(2):12-6.
139. Hanci D, Sahin E, Muluk NB, Cingi C. Immunotherapy in all aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(6):1347-55.
140. Lee JH, Kim JW, Ko NY, Mun SH, Her E, Kim BK, et al. Curcumin, a constituent of curry, suppresses IgE-mediated allergic response and mast cell activation at the level of Syk. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1225-31.
141. Zhang N, Li H, Jia J, He M. Anti-inflammatory effect of curcumin on mast cell-mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse. *Cell Immunol* 2015;298(1-2):88-95.
142. Ogita-Nakanishi H, Nabe T, Mizutani N, Fujii M, Kohno S. Absence of nasal blockage in a Japanese cedar pollen-induced allergic rhinitis model mouse. *Allergol Int* 2009;58(2):171-8.
143. Makino T, Ito Y, Sasaki SY, Fujimura Y, Kano Y. Preventive and curative effects of Gyokuheifu-san, a formula of traditional Chinese medicine, on allergic rhinitis induced with Japanese cedar pollens in guinea pig. *Biol Pharm Bull* 2004;27(4):554-8.
144. Sun R, Tang X, Yao H, Hong S, Yang Y, Kou W, et al. Establishment of a new animal model of allergic rhinitis with biphasic sneezing by intranasal sensitization with Staphylococcal enterotoxin B. *Exper Therapeut Med* 2015;10(2):407-12.
145. Okano M, Nishizaki K, Abe M, Wang MM, Yoshino T, Satoskar AR, et al. Strain-dependent induction of allergic rhinitis without adjuvant in mice. *Allergy* 1999;54(6):593-601.
146. Xiang M, Wu L, Su H, Han B, Liu H, Xiao X, et al. Biyuanling suppresses the toluene-2, 4-diisocyanate induced allergic rhinitis in guinea pigs. *Oncotarget* 2018;9(16):12620-9.

147. Kim DH, Kim SW, Kim SW, Kang JM. Interleukin-37 Relieves Allergic Inflammation in a House Dust Mite Allergic Rhinitis Murine Model. *Iranian J Allergy Asthma Immunol* 2017;16(5):404-17.
148. Guibas GV, Spandou E, Meditskou S, Vyzantiadis TA, Priftis KN, Anogianakis G. N-acetylcysteine exerts therapeutic action in a rat model of allergic rhinitis. *World Allergy Organ J* 2013;3(7):543-9.
149. Thakare VN, Osama MM, Naik SR. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. *Int immunopharmacol* 2013;17(1):18-25.
150. Subhashini, Chauhan PS, Kumari S, Kumar JP, Chawla R, Dash D, et al. Intranasal curcumin and its evaluation in murine model of asthma. *Int immunopharmacol* 2013;17(3):733-43.



**EKLER**



## Ek 1



T.C.  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**  
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

### HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2018/03

Karar Tarihi: 30.03.2018

Karar No: 2018.03.04

Hayvan Sayısı ve Cinsi: 40 adet sıçan

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Muhsin KOTEN'in yaptığı, Araş. Gör. Dr. Erbay DEMİR'in uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2018/11 protokol nolu "Deneysel Allerjik Rinit Modeli Oluşturulan Ratlarda Topikal İntranazal Curcuminin Etkinliği" başlıklı çalışma görüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Enis ULUÇAM  
Başkan

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR  
Vet. Hek. Üye

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA  
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN  
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

-KATILMADI-

Prof. Dr. Y. Atakan SEZER  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

Prof. Dr. Tevfik AKTOZ  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

-KATILMADI-

Doç. Dr. Hakan GÜRKAN  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

-İZİNLI-

Doç. Dr. Elvan BAKAR  
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

Ecz. F. Uygur GÜLER  
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

Ayhan YILMAZ  
Sivil Üye

Araştırma ile İlişki:  var  yok  
Toplantı Katılım:  evet  hayır

## Ek 2



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı

Sayı : 59803669-604.99 -E.132515  
Konu : Sözleşme

11/12/2018

Sayın Prof. Dr. Muhsin KOTEN  
Trakya Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. Dr. Erbay DEMİR'in "Deneysel Alerjik Rinit Modeli Oluşturulan Ratlarda Topikal İntranazal Curcuminin Etkinliği" başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 12 (on iki) ay süre ve 16.022,00 TL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 27.11.2018 tarih ve 2018/17 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 8. maddesinin 4. bendi uyarınca düzenlenen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Mümin ŞAHİN  
Rektör Yardımcısı

Ek:Protokol sözleşmesi (2 sayfa)

Adres:Trakya Üniversitesi Rektörlüğü İdari ve Mali İşler Daire Başkanlığı Balkan  
Yerleşkesi Edirne 22030  
Telefon:2842234210 Faks:2842235507  
E-Posta: idamali@trakya.edu.tr Elektronik Ağ: <http://imdb.trakya.edu.tr/>

Bilgi için: Cennet AYYILDIZ  
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.