

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Aloe Vera'nın Rinitis Medikamentoza'da Nazal Mukoza Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma

Fuat BULUT¹, Alev CUMBUL², Aylin TÜRKSEVER¹

¹ İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, İstanbul.

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmamızda Aloe veranın rinitis medikamentoza (RM)'da mukoza üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçladık. Yaklaşık 250-300 g ağırlığında 30 adet sağlıklı 6 aylık Wistar albino sıçan kullanıldı. Bir hafta boyunca tüm hayvanlar muayene edildi, herhangi bir patoloji saptanmadı. Sıçanlar beş gruba ayrıldı. Grup 1'de 60 gün boyunca her bir burun deliğine 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı. Grup 2'de, Grup 1'in kontrol grubu olarak 60 gün boyunca her gün 50 µl serum fizyolojik uygulandı. Üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplara 60 gün boyunca günde üç kez 50 µl %0,05 oksimetazolin verildi. Grup 3, 60. günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece Aloe vera solüsyonu kullandı. Grup 4'te 60. günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece mometazon furoat kullanıldı. Grup 5'te tedavi kontrol grubu olarak 60. günün sonunda takip eden 15 gün serum fizyolojik kullanıldı. Nazal mukoza histopatolojik olarak değerlendirildi. Grup 3'te tunika mukozayı oluşturan epitel ve bağ dokusu Grup 2'ye güçlü bir benzerlik göstermiş ve bağ dokusunda ödem ve infiltrasyon düzeyi azalmış izlenmiştir. Grup 4'te tunika mukozanın histolojik özellikleri normale yakındı. Aloe vera yan etkisi olmayan, hem in vitro hem de in vivo antiinflamatuvar etkili bir ajandır. Sonuç olarak Aloe vera'nın RM üzerindeki iyileştirici etkisinin mometazon furoat kadar etkili olduğunu bulduk. Yaptığımız literatür araştırmaları sonucunda, bizim çalışmamız RM'de nazal mukoza üzerine Aloe veranın etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler Aloe vera. Oksimetazolin. Rinit. Mometazon Furoat. Nazal mukoza.

Effect of Aloe Vera on the Nasal Mucosa in Rhinitis Medicamentosa: Experimental Study

ABSTRACT

In the study, we aimed to show the effects of Aloe vera on nasal mucosa in rhinitis medicamentosa (RM). 30 healthy 6-month-old Wistar albino rats weighing approximately 250-300 g were used. For one week all animals were examined, no pathology was detected. The rats were divided into five groups. In group 1, 50 µl of 0.05% oxymetazoline was applied to each nostril every day for 60 days. In Group 2, 50 µl of saline was administered every day for 60 days as the control group of Group 1. Third, fourth and fifth groups were given 50 µl of 0.05% oxymetazoline three times a day for 60 days. Group 3 used only Aloe vera solution for the following 15 days at the end of the 60th day. At the end of day 60 in Group 4, only mometasone furoate was used for the following 15 days. In group 5, saline was used for the following 15 days at the end of the 60th day as the treatment control group. Nasal mucosa was evaluated histopathologically. In Group 3, the epithelium and connective tissue forming the tunica mucosa showed a strong similarity to Group 2, and the level of edema and infiltration in the connective tissue was observed to be decreased. Histological features of tunica mucosa were close to normal in Group 4. As a result, we found that the healing effect of Aloe vera on RM was as effective as mometasone furoate. As a result of our literature research, our study is the first to reveal the effect of Aloe vera on the nasal mucosa in RM.

Key Words: Aloe vera. Oxymetazoline. Rhinitis. Mometasone Furoate. Nasal mucosa.

Geliş Tarihi: 27.Ocak.2022

Kabul Tarihi: 14.Nisan.2022

Dr. Alev CUMBUL

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul.

Tel: 0533 518 40 28

E-posta: alev.cumbul@yeditepe.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Alev CUMBUL: 0000-0002-9491-8220

Fuat BULUT: 0000-0003-3803-7987

Aylin TÜRKSEVER TETİKER: 0000-0002-0910-6974

Non-alerjik mukozal bir inflamasyon olan rinitis medikamentoza (RM), genellikle lokal dekonjestanlardan oksimetazolinin ve ksilometazolinin uzun süreli ve aşırı kullanımı sonucu ortaya çıkar. RM, kulak burun boğaz kliniklerinde %1-9 arasında görülen ve hastaların yaşam konforunu bozan bir hastalıktır. Atofik rinit, kronik rinosinüzite, septal perforasyona ve konkahiperplazisine neden olabilir.^{1,2}

Lokal dekonjestanlar başlangıçta burun tıkanıklığını giderse de aşırı kullanımları mukozal ödeme yol açar. Burun tıkanıklığı RM'de klinik olarak bu hastalığın önemli bir semptomudur³. RM'de mukozal hiperreaktivite görülür. Uzun süreli kullanımdan kaynaklanan dekonjestanlara karşı azalan duyarlılık, hastaların daha uzun süre daha yüksek miktarlarda

dekonjestan kullanmasına neden olur. Uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkan beta adrenerjik uyarım, endojen norepinefrin üretiminin azalmasını veya alfa-adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının azalmasını içerir. Bununla birlikte, nazal dekonjestanlar, psikolojik bağımlılık ve yoksunluk semptomlarına neden olabilirler⁴. Nazal mukozada epiteliyal yıkım ve silia kaybı görülür⁵. Ayrıca goblet hücre hiperplazisi, skuamöz hücre metaplazisi, artmış mukus üretimi, lenfositlerin, plazma hücrelerinin, fibroblastların ve epiteliyal büyüme faktör reseptörlerinin sayıca artışı görülebilir⁴. RM'de tanı kriterleri henüz doğrulanmamış olsa da, hastalarda öncelikle uzun süreli nazal dekonjestan kullanım öyküsü ve kalıcı alerjik olmayan burun tıkanıklığı vardır. RM tedavisinde nazal dekonjestanı durdurmak, ilk basamak tedavi olsa da çoğu zaman hastalar topikal nazal dekonjestanları bırakmakta güçlük çekerler. Dekonjestan kullanımının kesilmesinin ardından rebound konjesyon görülür. Medikal tedavide genellikle nazal steroidler ve serum fizyolojik irrigasyon kullanılsa da³ halen RM tedavisinde nazal steroidler ile ilgili ayrıntılı bir çalışma yoktur. RM tedavisinde standart protokollerin eksikliği daha çok ilaç uygulamasının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Aloe vera, antik çağlardan beri popüler bir doğal bitkisel üründür. Antrakinonlar dahil olmak üzere 70'in üzerinde aktif bileşenden oluşur. Vitaminler, esansiyel olmayan amino asitler, esansiyel amino asitler ve inorganik bileşikler içerir⁶. Hyaluronik asit, heparin ve acemannan, Aloe verada bulunan başlıca mukopolisakaritlerdir. Ancak bunlar arasında acemannan en bol olandır. Acemannan bakterisidal, virüsidal ve fungusidal özelliklere sahiptir. Bitki kökenli en güçlü immünomodülatörlerden biridir. Acemannan, makrofajları aktive eder. Aloe vera jelinde bol miktarda bulunan aktif bileşenlerden biri olan acemannan, sitokinlerin salınmasını uyarmak için yara iyileşmesini hızlandırmaya ve makrofajları aktive etmeye yardımcı olur⁷. Aloe vera ekstraktları, hem in vitro hem de in vivo olarak araşidonik asitten prostaglandin E2 üretiminde siklooksijenaz enzimi inhibe ederek anti-enflamatuar etki gösterirler⁸.

Uzun yıllardır RM klinik olarak tanınmasına rağmen, hastaları oksimetazolinden ve ksilometazolinden ayırmak için yaygın olarak kabul edilen bir tedavi protokolü henüz oluşturulmamıştır. Bu çalışmada, RM'deki histopatolojik değişiklikler üzerinde Aloe veranın bir etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Yaptığımız literatür araştırmalarında RM'de nazal mukoza üzerine Aloe veranın etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Deney Prosedürü

Çalışma Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde,

09.10.2019 tarihli ve 38828770-604.01.01-E.55892 sayılı Medipol Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmada 250-300 g ağırlığında 30 sağlıklı 6 aylık Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Bir haftalık sürede tüm hayvanlar incelendi ve patoloji saptanmadı. Deney hayvanları 21 C° sıcaklıkta %40 ile %60 nem oranında, sürekli ılık ve temiz hava olan, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık sıklıta üçerli veya dörderli olarak metal kafeslerde barındırıldı. Hayvanlara yem kısıtlaması yapılmadı. Çalışma, her grupta altı hayvan olacak şekilde beş grup olarak oluşturuldu. Deneyde kullanılacak ilaçlar, bir mikropipet kullanılarak intranazal yoldan uygulandı. Grup 1'e, her burun deliğine 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin (iliadin® merck, Germany) uygulandı⁹. Grup 2'ye, Grup 1'in kontrolü olarak, 50 µl salin uygulandı. Grup 3'e 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı ve 60.günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece %5 Aloe vera çözeltisi (OtriNatura® Aloe vera nazal sprej, GSK, England) uygulandı. Grup 4'e 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı ve 60. günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece mometazon furoat %0,05 (Nazoster®, Santa Farma, Turkey) uygulandı. Tedavi kontrol grubu olarak Grup 5'e 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı ve 60.günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece salin uygulandı (Tablo I).

Tablo I. Deney grupları ve ilaç tedavileri

| Grup Adı | Uygulanan Tedavi ve Deney Süresi | |
|--------------------------------------|---|--|
| Grup 1 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | |
| Grup 2 (n=6) (Grup 1'in kontrolü) | 60 gün boyunca 50 µl salin | |
| Grup3 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | Sonraki 15 gün boyunca sadece %5 Aloe vera çözeltisi |
| Grup 4 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | Sonraki 15 gün boyunca sadece %0,05 mometazon furoat |
| Grup 5 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | |

Dokuların Elde Edilmesi ve Histolojik Çalışma

Grup 1 ve Grup 2'deki deney hayvanları 60 gün sonrasında dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Grup 3, Grup 4 ve Grup 5' teki deney hayvanları ise deney süresi olan 75 günün sonunda dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Deneklerin burun dokuları, histopatolojik değerlendirmeler için %10'luk fosfat tamponlu nötral formaldehitte (pH=7.4) fikse edildi. Fiksasyon aşamasından sonra dokular, Morse solüsyonunda (%10 sodyum sitrat ve %22,5 formik asit) dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon işlemi biten dokular, daha sonra akan çeşme suyunun altında 8 saat

Aloe Vera ve Rinitis Medikamentoza

yıkandı ve 3 mm kalınlığında anteriordan posteriora doğru vertikal olarak dilimlendi. Doku örnekleri, alkol serilerinden geçirildi ve parafine gömüldü. Her bir parafin bloktan 5 µm kalınlığında kesitler mikrotomla alınarak (Leica RM 2245 model; Leica Instruments, Germany) Poly-L-Lizin kaplı lamlara aktarıldı.

Histopatolojik Analiz ve Skorum:

Histopatolojik incelemeler için, alınan kesitler, hematoksilin & eozin boyaması kullanılarak değerlendirildi. Kesitlerin histopatolojik değerlendirilmesi ışık mikroskobu (Leica DM6000B model, Leica Instruments, Germany) görüntü analiz programı (Leica Application Suite image analysis programme) ile yapıldı. İki farklı gözlemci tarafından körleme tekniği kullanılarak kesitler, Tablo II'deki histopatolojik skorlama kriterlerine göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Preparatların skorlaması, önceki çalışmalara benzer şekilde yapıldı⁹.

Tablo II. Histopatolojik Skorlama Kriterleri

| Skor | Bulgular |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Epitel dejenerasyonu |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Bazal membran kalınlaşması |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Submukozal ödem |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Bazal membranın ayrılması |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | İnfiltrasyon |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Kapiller kanlanma |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Submukozal bezlerin dejenerasyonu |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Kıkırdak yüzeyinin dejenerasyonu |

İstatistiksel Analiz

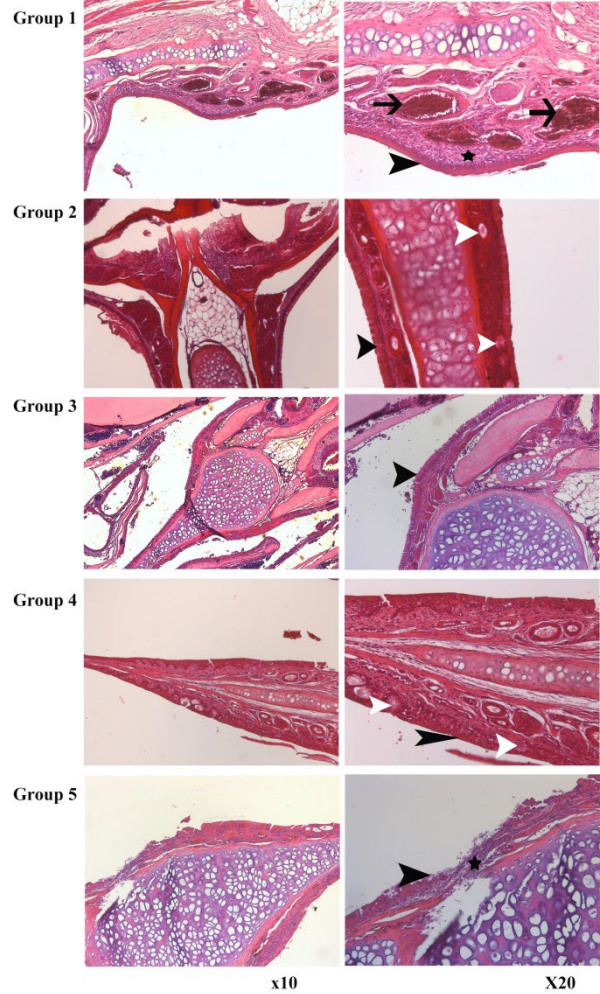
Histopatolojik skorlama verileri ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. İki yönlü varyans analizi (ANOVA). 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Belge sonrası güç, belirli bir veri setinden türetilen örneklem büyüklüğü ve parametre tahminlerine dayalı olarak gözlemlenen bir etkinin geriye dönük gücüdür. Çalışmamızda, G*Power yazılımı (Sürüm 3.0.10) kullanılarak post-doc güç analizi kullanıldı.

Bulgular

Histopatolojik Bulgular

Şekil 1'de gösterildiği gibi Grup 1 ve Grup 5 'teki nazal mukozaya örneklerinde epitelin hem silyalarında hem de goblet hücrelerinde kayıplar olduğunu ve epitelin çok katlı yassı epitele dönüştüğünü saptadık. Epitel altı bağ dokusunda önemli derecede artmış inflamasyonu, ödemi, submukozal bezlerin kaybolduğunu ve vasküler kanamanın olduğu gözlemlendi. Grup 2'de çok katlı silyalı prizmatik

epitel ve goblet hücreleri normal histolojik yapıda gözlemlendi. Grup 3'te tunika mukozayı oluşturan epitel ve bağ dokusu Grup 2'ye benzerdi. Fakat yer yer kanama odaklarına rastlanılmıştır. Grup 4 normal histolojik görünümündedir. Grup 5'te ise silyalı çok katlı prizmatik epitelin bazal membrandan ayrıldığı, mukozada inflamasyon ve kıkırdakta da parçalanmaların olduğu gözlemlendi.



Şekil 1.

Mukozanın H&E ile boyanmış kesitlerinin görüntüleri. Grup 1 RM, Grup 2 Serum fizyolojik, Grup 3 RM + Aloe vera, Grup 4 RM + Mometazon furoat, Grup 5 RM + serum fizyolojiktir. Mukozanın epiteliumu siyah ok başı ile mukozadaki bezler beyaz ok başı ile siyah oklar kanamayı ve siyah yıldız infiltrasyonu göstermektedir. Kesitler 10 luk ve 20 lik büyütmededir.

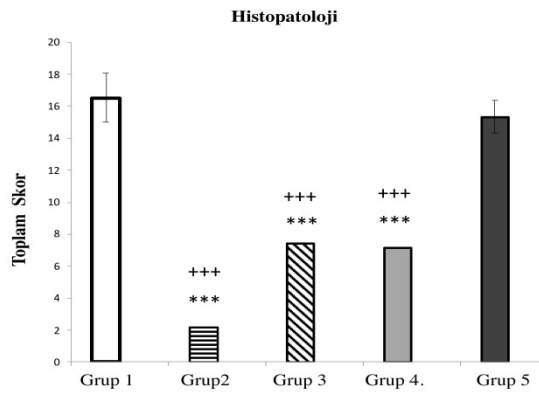
Çalışmamızda histopatolojik lezyonların toplam skor ortalaması Grup 3'te $7,38 \pm 0,642$, Grup 4'te $7,17 \pm 0,543$ ve Grup 1'de ise $16,52 \pm 1,528$ olup, Grup 3 ve 4'ün Grup 1 göre karşılaştırması yapıldığında, bu lezyonların anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (**p<0,001). Aloe vera uygulaması yapılan Grup 3'te lezyonların toplam skor ortalamaları $7,38 \pm 0,642$ iken

%0,05 mometazon furoat tedavisi uygulanan Grup 4'teki skor $7,17 \pm 0,543$ değerindedir. Grup 3 ve Grup 4 skor ortalama değerleri birbirine yakın ve aralarında istatistiksel açıdan bir fark görülmedi. Bu iki grubu Grup 5'teki $15,33 \pm 1,0852$ skor ile karşılaştırdığımızda histopatolojik lezyonların istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi ($^{+++}p < 0,001$) (Tablo III ve Şekil 2). Çalışmamızda yapılan istatistiksel çalışmanın gruplar arası ve grup içi ilişkileri gösterilmiştir (Tablo IV).

Tablo III. Deney gruplarında mukozanın histopatolojik toplam puanı. Veriler ortalama \pm S.E.M olarak verilmiştir.

| Histopatolojik Toplam Skor | |
|----------------------------|--|
| Grup 1 | 16,52 \pm 1,528 |
| Grup 2 | 2,17 \pm 0,833 ^{***} |
| Grup 3 | 7,38 \pm 0,642 ^{***} ⁺⁺⁺ |
| Grup 4 | 7,17 \pm 0,543 ^{***} ⁺⁺⁺ |
| Grup 5 | 15,33 \pm 1,0852 ^{***} ⁺⁺⁺ |

^{***}p<0.001 vs Grup 1, ⁺⁺⁺ p<0.05 vs Grup 5. (n=6).



Şekil 2.

*Gruplararası histopatolojik skorların şematik karşılaştırılması. Grup 1 RM, Grup 2 Serum fizyolojik, Grup 3 RM + Aloe vera, Grup 4 RM + Mometazon furoat, Grup 5 RM + Serum fizyolojik. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün, Grup 1'e göre karşı şematik karşılaştırılması ($^{***} p < 0,001$), Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün, Grup 5 e göre karşılaştırılması ($^{+++} p < 0,001$)*

Tablo IV. Toplam skorda grupların birbiri ile ilişkileri ve gruplar içi ilişkilerini gösteren Anova analizi

| | Kareler Toplamı | df | Ortalama Kare | F | Sig. |
|---------------|-----------------|----|---------------|--------|------|
| Gruplar arası | 880,618 | 4 | 220,154 | 38,372 | ,000 |
| Gruplar içi | 143,436 | 25 | 5,737 | | |
| Toplam | 1024,054 | 29 | | | |

Tartışma ve Sonuç

Biz çalışmamızda RM'de nazal mukoza üzerine Aloe vera ve mometazon furoatı etkili bulduk. Çalışmamızda Aloe veranın RM'de çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısını koruduğunu, submukozal bezlerin aktivasyonunu sağladığını, tunika mukoza ve bağ dokusunun histolojik yapısını normale yakın düzeye getirdiğini saptadık. Bugüne kadar ki literatür araştırmalarımız sonucunda bizim bu çalışmamız RM tedavisindeki ilk Aloe vera çalışmasıdır. Aloe vera, yan etkisi olmaması ve içerdiği önemli bileşenler nedeniyle nazal mukoza üzerindeki iyileştirici etkisinin olabileceğini ve nazal steroidlere alternatif olabileceğini düşündük. RM tedavisi ile ilgili literatürde çok az sayıda hayvan çalışması mevcuttur.

Daha önce yapılan çalışmalarda topikal Aloe vera kullanımının cilt enfeksiyonlarında etkisi bildirilmiştir¹⁰. Biz çalışmamızda Aloe veranın RM'de mukozada epitel dokusundaki ödem ve kanama üzerinde iyileştirici etkisini saptadık. Aloe veranın topikal tedavisinde epitel yapısının korunduğunu saptadık. Daha önce yapılan başka bir çalışmada ise Aloe veranın, yara iyileştirici özelliğinden dolayı epidermis ve dermisteki radyasyona bağlı ortaya çıkan cilt problemlerini iyileştirici etkisi bildirilmiştir¹¹.

Biz çalışmamızda 60 gün süreyle oksimetazolin kullanımı sonucu RM oluşturduk. Daha önce yapılan deneysel bir çalışmada 60 gün süre ile oksimetazolin kullanımı sonrasında oluşturulan RM'de histopatolojik olarak epitel ve subepitelial dokuda ödem bildirilmiştir¹². Yapılan bir çalışmada RM'de mukozal değişiklikler olarak silia kaybı, ülserasyon, karışık inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücresi hiperplazisi ve artmış submukozal bezler gözlemlenmiştir¹³. Yapılan başka bir çalışmada RM'de histopatolojik olarak epitel ödemi, skuamöz hücre metaplazisi, artan lenfosit sayısı ve artan fibroblastlar bildirilmiştir⁴.

Biz de çalışmamızda RM oluşumu sonrası histopatolojik olarak septum mukozasında tunika mukozanın epitelinde ışık mikroskopunda silia kaybı, yer yer epitel hücre tabakasında ödem, epitel bazal membranında kalınlaşma, bazal tabakada ayrılma, submukozal perivasküler ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, epitelial hiperplazi, skuamöz metaplazi, submukozal bezlerin dejenerasyonu, fibroblastlar, lenfositler, makrofajlarda artış ve intersellüler aralıkta genişleme gözlemledik. Bununla birlikte, insan çalışmalarındaki sonuçlar yetersizdir.

Daha önceki çalışmamızda RM de rebound ödemin patogeneğinde NO ve VEGF nin önemini ortaya koyduk¹⁴. Diğer taraftan daha önce yapılan bir çalışmada mometazon furoat'ın VEGF üzerine etkisi alerjik rinit hastalarında gösterilmiştir¹⁵. Bununla

Aloe Vera ve Rinitis Medikamentoza

birlikte RM'de mometazon furoat'ın VEGF ve NO üzerine etkileri bildirilmemiştir.

Daha önce yapılan başka bir çalışmada RM tedavisinde mometazon furoatın tedavi edici etkisi bildirilmiştir¹⁶. Biz de çalışmamızda mometazon furoatın RM tedavisinde çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısını, submukozal bezlerin aktivasyonunu, tunika mukoza ve bağ dokusu yapısını koruduğunu ve histolojik yapıyı normal mukoza histolojik yapısına yakın olarak etkili olduğunu saptadık. Nazal steroidler antiinflamatuvar ve anti-ödem etkisine sahiptir. Halen, RM 'nin tedavisinde nazal steroidlerle ilgili ayrıntılı bir çalışma yoktur. Ancak nazal steroidlerin tedavi için kullanılabilirliğini gösteren hayvan çalışmaları vardır³. Yapılan bir çalışmada RM'de flutikazonun konjestif semptomların yoğunluğunu ve süresini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. 14 günlük flutikazon tedavisinin rebound ödemi ve tıkanıklığı azalttığı görülmüştür¹⁷.

RM'de semptomlar topikal ajanlara dirençli olduğunda oral kortikosteroidlerin kullanımı bildirilmiştir. Ancak kanıtı dayalı herhangi bir veri yoktur¹⁸. RM tedavisinde standart protokollerin eksikliği daha çok ilaç uygulamasının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada RM tedavisinde yeni bir ilaç olan ksilitolün tedavi edici etkisi bildirilmiştir⁹. Yapılan başka bir çalışmada RM' de antihistaminikler, kromoglikat sodyum ve antikolinergik ilaçların burun tıkanıklığı üzerinde etkilerinin olmadığı ve antihistaminiklerin alerjik semptomları olan hastalara yardımcı olabileceği bildirilmiştir¹⁹. Daha önce yapılan çalışmalarda RM tedavisinde topikal hyaluronik asitin etkisi bildirilmiştir²⁰. Ancak, bu öneriler sınırlı vaka raporlarına dayanmaktadır.

Biz çalışmamızda Aloe veranın RM'de çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısının koruduğunu, submukozal bezlerin aktivasyonunu sağladığını, tunika mukoza ve bağ dokusunun normal histolojik yapısının koruduğunu saptadık. Ayrıca submukozal ödemin ve kanama odaklarının gerilediğini de saptadık.

Bu çalışmamızı sınırlandıran bazı faktörler vardır. Bunlardan ilki hayvan çalışması olmasıdır. İkincisi de tedavi için kullanılan ilaçların insan dozunda kullanılmasıdır.

Biz çalışmamızda Aloe veranın RM tedavisinde lokal olarak inflamasyonu giderici özelliklerini gözlemledik. Aloe veranın RM'de çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısını koruduğunu, submukozal bezlerin aktivasyonunu sağladığını, tunika mukoza ve bağ dokusundaki submukozal ödem, kanama ve inflamasyonu azaltarak normal histolojik yapısını koruduğunu saptadık.

Sonuç olarak çalışmamızda Aloe veranın RM'de mukozada histopatolojik değişiklikler üzerindeki

iyileştirici etkisini ortaya koyduk. Çalışmamızda Aloe veranın konjesyon, ödem, silya, epitel kaybı, skuamöz metaplazi ve mukus bezi gibi histopatolojik parametreleri iyileştirmede mometazon furoat kadar etkili olduğunu saptadık. Aloe vera, moleküler özelliği ile mukoza üzerinde etkilidir. Ucuzdur ve yan etkisi yoktur. Aloe veranın bileşenleri ve farmakolojik etkileri arasındaki ilişkiyi kurmak önemlidir. Gelecekte yapılacak hayvanlar üzerinde daha kapsamlı ultrastrüktürel çalışmalarla ve insanlarda rinometrik değerlendirme yöntemleri ile bu çalışma daha da genişletilebilir. Bu çalışmamız gelecekte yapılacak bu çalışmalara ışık tutabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu

Onay Tarihi: 09.10.2019

Karar No: 38828770-604.01.01-E.55892

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.B., A.C.; Veri toplama ve işleme: F.B., A.C.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.B., A.C.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.B., A.C., A.T.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar 2019009 nolu proje kapsamında İstanbul Rumeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Graf, P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treatments in respiratory medicine* **4**, 21–29 (2005).
2. Wahid, N. W. B. & Shermetaro, C. Rhinitis Medicamentosa. in (2020).
3. Doshi, J. Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* **266**, 623–625 (2009).
4. Ramey, J. T., Bailen, E. & Lockey, R. F. Rhinitis medicamentosa. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* **16**, 148–155 (2006).
5. Knipping, S., Holzhausen, H. J., Goetze, G., Riederer, A. & Bloching, M. B. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **136**, 57–61 (2007).
6. Vogler, B. K. & Ernst, E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* **49**, 823–828 (1999).
7. Zhang, L. & Tizard, I. R. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel. *Immunopharmacology* **35**, 119–128 (1996).
8. Vázquez, B., Avila, G., Segura, D. & Escalante, B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *Journal of ethnopharmacology* **55**, 69–75 (1996).
9. Cam, B., Sari, M., Midi, A. & Gergin, O. Xylitol treats nasal mucosa in rhinitis medicamentosa: an experimental rat model study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official*

- journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* **276**, 3123–3130 (2019).
10. Roesler, J. *et al.* Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to mice mediates protection against systemic infections with *Listeria monocytogenes* and *Candida albicans*. *International journal of immunopharmacology* **13**, 27–37 (1991).
 11. Hoopfer, D. *et al.* Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clinical breast cancer* **15**, 181–184 (2015).
 12. Elwany, S. & Abdel-Salaam, S. Treatment of rhinitis medicamentosa with fluticasone propionate--an experimental study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* **258**, 116–119 (2001).
 13. Lin, C.-Y., Cheng, P.-H. & Fang, S.-Y. Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* **113**, 147–151 (2004).
 14. Cumbul, A. & Bulut, F. The importance of vascular epithelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rhinitis medicamentosa pathogenesis: An experimental rat model study. *Histology and histopathology* **18399** (2021). doi:10.14670/HH-18-399
 15. Kujundzić, M. *et al.* Mometasone furoate and nasal vascularisation in allergic patients. *Collegium antropologicum* **37**, 127–130 (2013).
 16. Tas, A. *et al.* Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **132**, 608–612 (2005).
 17. Vaidyanathan, S., Williamson, P., Clearie, K., Khan, F. & Lipworth, B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *American journal of respiratory and critical care medicine* **182**, 19–24 (2010).
 18. No Title. in *Settipane RA, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(3 suppl):S48-S51.*
 19. Mortuaire, G. *et al.* Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* **130**, 137–144 (2013).
 20. Casale, M. *et al.* Topical hyaluronic acid in rhinitis medicamentosa: could our perspective be changed? *Journal of biological regulators and homeostatic agents* **31**, 55–62 (2017).