

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
K.B.B ANA BİLİMDALI

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA RUPATADİN FUMARAT'IN
MUKOSİLİYER KLİRENS, TÜKÜRÜK SEKRESYONU VE OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

Arş. Gör. Dr. Gökhan AKTÜRK

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Bülent AKTAN

UZMANLIK TEZİ

Erzurum – 2010

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji.....	3
2.2. Anatomi.....	4
2.3. Fizyoloji.....	10
2.3.1. Solunum.....	10
2.3.2. Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi.....	11
2.3.3. Koku Alma	11
2.3.4. Fonasyon	12
2.4. Mukosilier Klirens.....	13
2.4.1. Nazal mukosilier klirens ölçümünde kullanılan yöntemler.....	17
2.5. Nükleer Tıp Yöntemleri	17
2.5.1. Teknesyum-99m (Tc-99m) ile Tükürük Bezi Sintigrafisi.....	18
2.5.2. Galyum-67 sintigrafisi.....	18
2.5.3. Indium-111 ile İşaretli Lökosit Sintigrafisi.....	19
2.6. Alerjik Rinit	19
2.6.1. Fizyopatoloji.....	20
2.6.2. Klinik.....	21
2.6.3. Mevsimsel Alerjik Rinit... ..	22

2.6.4. Perennial Alerjik Rinit.....	23
2.6.5. Mesleki Alerjik Rinit.....	23
2.6.6. Besinlere Bağlı Alerjik Rinit.....	23
2.6.7. Tanı.....	23
2.6.8. Ayırıcı Tanı.....	27
2.6.9. Tedavi.....	28
2.7. Oksidatif Stres.....	35
2.7.1. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Arttıran Faktörler.....	39
2.7.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri.....	39
2.7.3. Malondialdehit Oluşumu.....	40
2.7.4. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Olan Etkileri.....	41
2.7.5. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....	41
2.7.6. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri	42
2.7.7. 8-OH deoksi-Guanin Oluşumu.....	42
2.8. Antioksidanlar.....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1. Malondialdehit çalışma prensibi.....	48
3.2. Lökositlerden DNA İzolasyonu.....	49
3.3. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR:	72
KAYNAKLAR.....	73

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yavuz SÜTBEYAZ'a en derin saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Beceri ve bilgi birikimimde çok değerli katkı ve desteklerini gördüğüm, tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları bulunan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Enver ALTAŞ'a, kliniğimiz öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ'ye ve Sayın Doç. Dr. Özgür YÖRÜK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanma sürecinde ilgi ve desteklerini esirgemeyen, tezimin yöneticiliğini de üstlenen kliniğimiz öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Bülent AKTAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanma sürecindeki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya anabilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a ve çok değerli Arş. Gör. Hamit Hakan ALP'e, Nükleer tıp anabilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Yard. Doç. Dr. Bedri SEVEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizin ve ameliyathanemizin tüm hemşire ve personeline, her zaman desteğini gördüğüm sevgili aileme, sevgili eşime teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Alerjik rinit IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapsirık, kaşıntı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır. Alerjik rinit, atopik hastalıkların en sık görülen şeklidir. Özellikle gelişmiş toplumlarda, nüfusun %10-30'unu etkileyen, immünolojik ve diğer kronik hastalıklar arasında en sık görülen ve insidansı giderek artan bir hastalıktır. Alerjik rinit hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen, semptomatik etkileri önemlidir ve birçok hastanın hayat kalitesinde belirgin düşüşe neden olur. Yaşam kalitesinde de alerjik rinitli bireyler alerjisi olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında, sosyal ve fiziksel fonksiyonlar, enerji ve yorgunluk seviyeleri, uykusuzluk ve mental sağlık gibi hayatın her alanında, alerjik rinitin hastaların yaşam kalitesinde belirgin ölçüde azalmaya neden olduğu görülmektedir. Ayrıca alerjik rinit, özellikle çocuklarda yorgunluk ve öğrenme problemlerine yol açabilmektedir.

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Son yapılan çalışmalar özellikle astım, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin etkili olduğunu bildirmektedir.

Çalışmamızda alerjik rinitli hastalarda rupatadin fumarat'ın mukosilier klirens, tükürük sekresyonu ve oksidatif stres üzerine olan etkilerini saptamayı amaçladık. Bu amaçla alerjik rinit tanısı konulmuş tedavi verilmeyen 50 kişi, rupatadin tedavisi verilen 50 kişi ve 30 kişilik kontrol grubu oluşturduk. Oluşturduğumuz üç grubun mukosilier klirens değerlerini sakkarin testi ile sintigrafik olarak tükürük bezi fonksiyonlarını ve serum MDA ile 8-OHdG değerlerini inceledik.

Çalışmamız sonucunda kontrol grubu, tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupatadin tedavisi verilen hasta grubunun mukosilier klirens değerlerinin birbirinden farklı olduğunu, ancak sadece tedavi verilmeyen hasta grubunun mukosilier klirens değerlerinin hem kontrol grubu hem de rupatadin tedavisi verilen hasta grubundan anlamlı farklı olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Sintigrafik çekimlerinden elde edilen maksimum akümülayon ve ejeksiyon fraksiyon parametrelerinde üç grup arasında fark olmadığını tespit ettik ($p<0.05$). Üç grubun serum MDA ve 8-OHdG değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı farklar tespit ettik ($p<0.05$). Kontrol grubunun serum MDA ve 8OHdG değerlerinin hem rupatadin tedavisi verilen hasta grubundan hem de tedavi verilmeyen hasta grubundan, rupatadin tedavisi verilen hasta grubunun değerlerinin de tedavi verilmeyen hasta grubundan daha düşük olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Her üç grubun serum MDA ve 8-OHdG düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r = 0,83$ $P<0,0001$) olduğu görüldü.

Rupatadinin mukosilier klirens ve tükürük bezi fonksiyonlarına etkisinin olmadığı, serum MDA ve 8-OHdG değerlerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: alerjik rinit, oksidatif stres ve rupatadin.

ABSTRACT

Allergic rhinitis is an IgE-dependent nasal mucosa disease, occurring as type 1 hypersensitivity reaction and characterized by a seizure in the form of sneezing, itching, nasal congestion and runny nose. Allergic rhinitis is the most common form of atopic diseases. Especially in developed societies, it is the most common disease among immunological and other chronic diseases. It affects %10-30 of the population, and has an increasing incidence. Although allergic rhinitis is not a life-threatening illness, its symptomatic effects are important and it causes significant decline in the life quality of many patients. When we compared the life quality of allergic rhinitis individuals with nonallergic individuals, it has been observed that allergic rhinitis caused a significant reduction in every aspect of life quality such as social and physical functions, energy and fatigue levels, sleep deprivation and mental health. Moreover, allergic rhinitis can lead to fatigue and learning problems especially in children.

The formation speed of free radicals and their rate of elimination is in a balance in the organism, and this one is called oxidative balance. As long as oxidative stability is maintained organisms are not affected by free radicals. Recent studies has shown that oxidative stress is effective in the pathogenesis of allergic diseases especially asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis.

In our study, we aimed to determine the effect of rupatadin fumarat on mukosilier clearance, saliva secretion and oxidative stres of patients with allergic rhinitis. For this purpose, we have created the groups; 50 people of untreated allergic rhinitis, 50 people of treated with rupatadin and 30 people of control group. Mukosilier clearance values of three groups were obtained by saccharin test and salivary gland functions, serum MDA and 8-OHdG values were examined scintigraphically.

Our results has shown that mukosilier clearance values in the control group, untreated patients group and rupatadin treatment group are different, however only the untreated patient group's mukosilier clearance values were found significantly different according to the control group and rupatadin treatment group ($p < 0.05$). Parameters of maximum accumulation and ejection fraction obtained from the scintigraphic images have been detected with no difference among the three groups ($p < 0.05$). We have detected significant differences in MDA and 8-OHdG values of three groups ($p < 0.05$). Serum MDA and 8OHdG values of control group have been found lower than in both rupatadin treatment group and untreated patient group, and also the values of rupatadin treatment group was lower than the untreated patient group ($p < 0.05$). It has been observed that serum MDA and 8-OHdG values of all three groups have a positive correlation between levels ($r = 0.83$ $P < 0.0001$).

As a result, it has been found that rupatadin has no effect on mukosilier clearance and salivary gland functions but it causes a decrease in serum MDA and 8-OHdG levels.

Keywords: allergic rhinitis, oxidative stres and rupatadin.

1.GİRİŞ

Alerji kelimesi Yunanca'dan köken alan, farklı tepki vermek anlamına gelen bir kelimedir.¹ Rinit, Yunanca kökenli iki kelimenin birleşmesinden oluşur. Rhin: burun, itis: enflamasyon anlamına gelir. Yani basit olarak, rinit, burun içini kaplayan mukozanın enflamasyonu olarak tanımlanabilir.² Alerjik rinit IgE bağımlı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır.^{3,4,5} Alerjik rinit, atopik hastalıkların en sık görülen şeklidir.⁶ Yaygınlığının yanı sıra alerjik rinitin sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır. Alerjik rinit olgularının %80'i 20 yaşından önce başlar. Ortalama başlangıç yaşı, 12-15 yaş arasındadır. Çocukluk çağında erkeklerde daha sıktır, ancak yaş ilerledikçe bu oran eşitlenir ve hatta kadınlarda daha fazla görülmeye başlar.⁷ Çalışmalar çocukların %10'unun, yetişkin çağındakilerin ise %20-30'unun alerjik rinitli olduklarını göstermiştir. Aile öyküsü verenlerde ise insidans %30-48 arasındadır.⁸

Astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklarla oksidatif stresin ilgisini gösteren çok fazla veri vardır.⁹ Alerjik rinit, nazal sekresyon ve nazal mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücre varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Bu hücrelerin immünolojik ya da nonimmünolojik olarak uyarılması, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin üretimi ile sonuçlanır. Serbest oksijen radikalleri vücutta fizyolojik olarak oluşabilen ve eşlenmemiş bir elektron içeren reaktif moleküllerdir. Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulur.⁹

Reaktif oksijen ve nitrojen türlerine aşırı maruz kalmak, oksidatif stresin ana belirleyicisidir ve bu etki; DNA, lipid ve proteinlerde hasara yol açar. Oksijen aerobik yaşam için gereklidir ancak buna zıt olarak atmosfer konsantrasyonunda bile toksik olabilir. Birçok enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonda, aerobik hücrelerde oksijen elektron alıcısı gibi sunulur. Bunun yanında oksijene elektron eklenmesi toksik reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla sonuçlanabilir. Bütün organizmalar bu toksisitenin sonucuna karşı ortak bir antioksidan hücresel savunma geliştirmişlerdir. Oksidatif stres birçok alerjik ve immünolojik bozuklukta meydana gelebilir. Oksidatif stresin alerjik rinitteki rolü tam olarak belirlenmemiş ancak astımdakine benzer şekilde olduğu düşünülmektedir.⁹

Alerjik rinit hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen, semptomatik etkileri önemlidir ve birçok hastanın hayat kalitesinde belirgin düşüşe neden olur. Yaşam

kalitesi konusunda yapılan birçok çalışmada, alerjik rinitli bireyler non-alerjik bireylerle karşılaştırıldığında, sosyal ve fiziksel fonksiyonlar, enerji ve yorgunluk seviyeleri, uykusuzluk ve mental sağlık gibi hayatın her alanında hastaların yaşam kalitesini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Alerjik rinit uyku bozuklukları, yorgunluk ve özellikle çocuklarda önemli olan öğrenme problemlerine yol açabilir.³

Alerjik rinit tedavisinde alerjenden korunma, farmakoterapi, immunoterapi ve cerrahi tedavi olmak üzere başlıca 4 tedavi yaklaşımı mevcuttur. Alerjik rinitte tabloyu oluşturan olay alerjinin mukozaya temasıdır. Hastalığın seyri ve şiddeti çevredeki alerjen konsantrasyonu ile ilgilidir. Alerjenden korunma ile semptomlarda ve ilaç kullanımında azalma bilinmektedir. Bu nedenle tedavide en önemli basamak alerjenden korunmadır. Farmakoterapi ise semptomların giderilmesinde en çok tercih edilen yöntemdir. Hastalığın doğal seyrini engellemeden semptomları kontrol altına alarak, hastaların yaşam kalitesini ve güncel yaşama uyumunu artırır. Immunoterapinin amacı hassas olunan antijenlerin giderek artan dozlarda kontrollü bir şekilde hastaya uygulanarak desensitizasyon oluşturulmasıdır. Alerjik rinit tedavisinde farmakoterapi semptomatik iyileşme sağlarken, alerjenden korunma ve immunoterapi hastalığın seyrini etkileyen tedavi protokolleridir. Cerrahi tedavi ise eşlik eden patolojilere yönelik müdahaleleri içerir, asıl tedavi olmayıp yardımcı tedavidir.

Çalışmamızda alerjik rinitli hasta grubunda rüpatadin fumaratın mukosileyer klirense, tükürük sekresyonuna ve oksidatif strese etkisini tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda; istatistiksel analiz için SPSS 11.0 paket bilgisayar istatistik programındaki non-parametrik mann-whitney testi, korelasyon incelemesi için de Pearson korelasyon testi kullanıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Nazal hava yolu gelişimi gestasyonun 4. haftasında başlar. Burun primitif ağız boşluğu üzerinde yer alan kraniyal ektodermden gelişir. Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Nöral krest hücre toplulukları proliferasyona uğrar ve nazal plakadları oluşturur.¹⁰ Nazal kapsülden 3. ve 6. ayda üst lateral kıkırdaklar ile septal kıkırdaklar oluşur. Kapsülün posterior kısmı etmoid kemiğe doğru kemikleşerek konkalari, sfenoid kemiğin bir parçasını ve vomeri; lateralde ise maksillaya doğru uzanarak nazal kemikleri oluşturur. Beyin anteriorunda frontonazal prominens belirginleşmesi gestasyonun 5. haftasına rastlar. Çevredeki mezodermin medial ve lateraldeki nazal kıvrımlara doğru çoğalması sonucu plakodların tedricen çökmesi ile frontonazal prominens lateralinde olfaktor plakodlar oluşur. 5. haftadan itibaren bu çukurlar daha derinleşerek nazal çukurları oluşturur. Nazal çukurun çevresinde medial ve lateral nazal prominensler yer alır. Lateral frontonazal prominens burun kanatlarını, medial frontonazal prominens burun tipini ve sırtını oluşturur. Frontal ve maksiller çıkıntılar birleşerek üst dudağın 2/3'nü, superior alveolar çıkıntıları ve palatal kısımları oluştururlar. Medial nazal çıkıntı maksiller çıkıntı ile birleşerek filtrum ve kolumellayı oluşturur. Medial nazal çıkıntı maksiller çıkıntı ve frontal çıkıntı birleşerek frontonazal proçesi oluştururlar. Medial ve lateral nazal çıkıntıların öne büyümesiyle nazobukkal membran kalıncaya kadar invajine olan iki nazal çukurluk oluşur. Bu membran sonunda 10. haftada rüptüre olur, böylece burun ve nazofarinks arasında geçiş sağlayan koanalar oluşur.¹⁰ Nazal septum, birleşmiş olan medial nazal çıkıntılar ile nazofrontal çıkıntıların aşağı doğru gelişimiyle oluşur. Nazal septum ve palatin çıkıntılar 9. haftada anteriorda birleşmeye başlarlar ve birleşme 12. haftada posteriorda tamamlanır.^{10,12} Maksiller çıkıntılar, lateral ve medial nazal çıkıntılarla birleşerek nostrilleri (anterior naresi) oluştururlar. Yedinci haftadan itibaren maksilloturbinal, etmoturbinaller ve nazoturbinalden lateral nazal duvar ve sinüsler oluşur. Nazal oluşumların kıkırdaklaşma ve kemikleşmeleri 9-10'uncu haftalarda başlar.¹¹

Geç embriyonik dönem süresince epitel nazal septumun her iki tarafına invajine olur ve vomeronazal organlar olarak bilinen divertikülü oluşturur. Vomeronazal kıkırdak her bir divertikülün ventral kısmından gelişir. Doğumdan kısa süre önce vomeronazal organlar regrese olmaya başlar ve sıklıkla tamamen kaybolur. Bu ince kıkırdak şeritler

nazal septum kıkırdagının posterior köşesi ile vomer arasında yerleşmiştir.¹⁰ Bunlar sıklıkla septal spur ile bağlantı halinde bulunurlar ve başka kaynak olmadığında kıkırdak greft materyali olarak kullanılabilirler. Burun kıkırdak çatısı medial ve lateral kabarıklıklardaki üç çift mezenşimal yoğunlaşmadan gelişir. Kıkırdagın bu parçası kemikleşmeye başlar böylece vomer ve perpendiküler kıkırdak laminayı örten membranöz kemik oluşur. Etmoid ve nazal kemiklerin perpendiküler parçası puberteye kadar tam olarak kemikleşmez.¹⁰

Doğumda septum, vomer ve premaksilla tama yakın kıkırdaktır. Kıkırdak vomer nazal septumda bir çift ossifikasyon merkezinden, iki tabaka halinde oluşur. Vomerin bilateral tabakaları arkadan birleşir. Bazen kıkırdagi hapsederek öne doğru büyür ve gelişimini 15 yaş civarında tamamlar. Premaksillanın gelişimi vomerin gelişimine paraleldir. Fakat 6 yaş civarından itibaren gelişimi hızlanır. Etmoid laminanın da büyük bölümü kıkırdaktan oluşmaktadır. Yaşamın ilk yılında kemikleşmeye başlar ve 17 yaş civarına doğru gelişimini tamamlar.¹²

Gestasyonun 12-14 haftaları arasında goblet hücreleri ile glandüler asinüsler ortaya çıkar. Nazal septumun epitelyal gelişmesi, nazal duvarların gelişmesinin hemen öncesinde gerçekleşir. Nazal mukozanın epitelyal tabakası üç tip hücre içerir. Bunlar; silyalı ve silyasız kolumnar hücreler ile goblet hücreleridir. Nazal mukozanın lamina propriasında gestasyonun 9. haftasından itibaren vaskülarizasyon artmaktadır. Silyalı hücreler, etmoid ve maksiller sinüslerde 14-16. haftalarda görülür. Bu progresif farklılaşma süreci yaklaşık 24. haftada tamamlanır.¹³

2.2. Anatomi

Burun solunum sisteminin başlangıç bölümünü oluşturan, yüzün ortasında yer alan ve yüze şeklini veren, tabanı aşağıda üç yüzlü piramid şeklinde bir organdır. Nazal kemikler orta hatta birbirleri ile lateralde maksiller kemiğin frontal çıkıntısı, ventralde frontal kemiğin nazal çıkıntısı, ethmoid kemiğin perpendiküler laminası ve septal kartilaj ile eklem yaparlar. Burun önde nostriller aracılığı ile yüze, arkada choanae narium aracılığı ile nazofarenkse açılır.¹⁴

Burunun dışını oluşturan piramidin sefalik kısmı kemikten oluştuğu için kemik çatı, kaudal kısmı kıkırdaktan oluştuğu için kıkırdak çatı olarak adlandırılır. Piramidin tepesine apeks (tip) denir. Apeksten arka üste gidildikçe nazal dorsum ortaya çıkar. Nazal kemikler ve frontonazal sütür arasındaki bileşim yerine radiks veya nasion denir.

Nazal kemiklerin altta üst lateral kıkırdaklarla eklem yaptığı yere rhinion denir. Piramidin aşağıya bakan yüzünde, ortada septum nazal adı verilen bir bölme ile birbirinden ayrılmış iki adet burun deliği (nares) bulunur.¹⁴

Kemik çatıyı (burunun 1/3 üst kısmı), maksillanın frontal proçesi, frontal kemiğin nazal çıkıntısı, nazal kemikler ve maksiller kemikler oluşturur. Kıkırdak çatıyı (burunun 2/3 alt kısmı), üst lateral kıkırdaklar, alt lateral kıkırdaklar, kuadranguler kıkırdak, sesamoid kıkırdaklar ve fibroareolar doku oluşturur. Kuadranguler (septal) kıkırdak dörtgen şeklinde olup, arka kenarı vomer ile etmoid kemiğin lamina perpendikularisi arasına girerek burun septumunun oluşmasına yardım eder. Üst kısmı burun sırtının oluşmasına yardım ederek, nazal tipin de temel desteğini oluşturur. Üst lateral kıkırdaklar, bir çift olup, nazal kemiklerin alt yüzlerine tutunurlar. Alt lateral kıkırdaklar da bir çift olup lateral kıkırdakların üstüne binerler. Alt lateral kıkırdaklar “C” şeklinde olup krus laterale ve krus mediale adı verilen uzantıları vardır. Krus laterale, burun kanatlarının (ala nazal) iskeletini oluşturur ve anterior naresin lateral kısmını meydana getirir. Krus mediale ise orta hatta diğeriyle beraber kolumellayı meydana getirir. Üst lateral kıkırdak ile septal kıkırdağın birleştiği kısma ise nazal valv adı verilir.¹⁴

Kafatasında orta hattaki nazal açıklıklara apertura piriformis denir. Alt bölümünü maksillanın alveolar proçesi, üst ve yan kenarlarını nazal kemikler ve maksillanın frontal proçesleri oluşturur. Apertura piriformisin tabanındaki orta hattaki kemik çıkıntıya anterior nazal spin adı verilir.¹⁵

Burun kasları; M. procerus, M. levator labii superior alaeque nazal, M. nazalis, M. dilator naris ve M. depresör septi'dir. Tüm kaslar N.Fasialis'in bukkal dalı tarafından innerve edilir.¹⁵

Nazal kavite orta hatta yerleşen nazal septum tarafından iki bölüme ayrılır. Nazal septum üstte etmoid kemiğin perpendiküler tabakası, önde septal kartilaj, membranöz kolumella, altta vomer, maksilla ve palatin kemikler, arkada ise sfenoid krest ile sınırlıdır. Septum hem apertura piriformisi hem de koana nariumu ikiye böler. Koana, yukarıda sfenoid kemik, medialde vomer; aşağıda palatin kemiğin horizontal parçası, lateralde sfenoid kemiğin medial pterigoid proçesi tarafından sınırlandırılmıştır.¹⁶

Nazal kavite tavanını, önde nazal kemikler, frontal kemiğin nazal çıkıntısı ve frontal sinüs tabanı oluşturur. Daha horizontal olan orta kısımda etmoid kemiğin

kribriform tabakası yer alır. Bu tabaka nazal kaviteyi kraniyal kaviteden ayırır. Nazal kavitenin tabanını önden arkaya doğru maksillanın palatin çıkıntısı ve palatin kemiğin horizontal proçesi oluşturur.¹⁷

Lateral duvar, nazal kavitenin yapı bakımından en karmaşık kısmıdır. Lateral duvar, maksillanın frontal proçesi, etmoid kemik, lakrimal kemik, palatin kemiğin lamina perpendikularisi ve konkaların iç yüzeylerinden meydana gelir.¹⁷

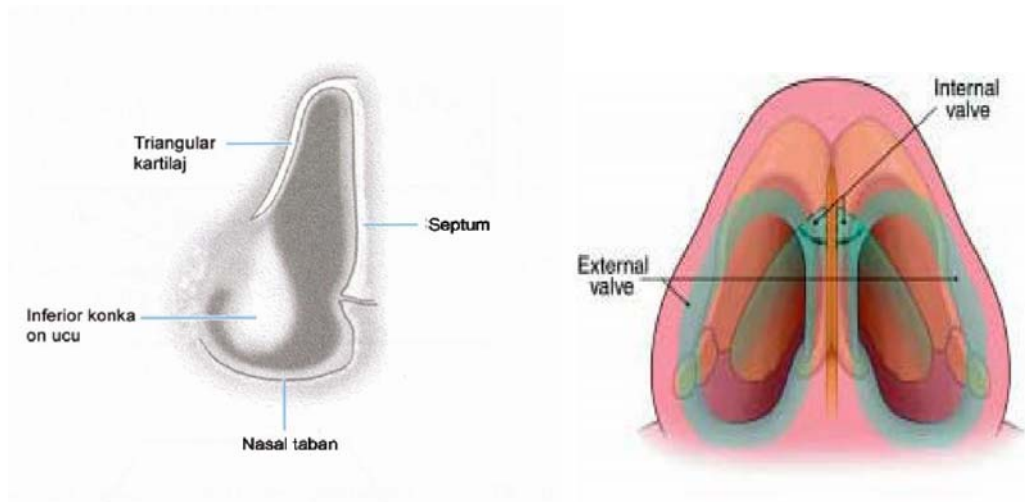
Konkalar nazal fossaları meatuslara böler ve nazal mukozal yüzey alanını 100–200 cm² kadar artırır. Üst ve orta konka etmoid kemiğe ait yapılar olmasına karşın alt konka kendine has bir kemiktir. Alt konka ile taban arasındaki alana alt meatus, alt ve orta konka arasındaki alana orta meatus, üst konkanın altındaki alana ise üst meatus denir. Üst konkanın arka ve üstündeki alana sfenoetmoidal recess adı verilir. Sfenoetmoidal recess sfenoid sinüs, üst meatusa posterior etmoid hücreler, orta meatusa frontal sinüs, maksiller sinüs ve anterior etmoid hücreler, alt meatusa da duktus nazolakrimalis açılır. Bazen de konka nazalis suprema adı verilen dördüncü konka bulunabilir.¹¹

Orta konka, kribriform plate ile fovea etmoidalis arasına yerleşir. Orta konkanın en ön-üst kısmı maksillanın krista etmoidalisine yapışarak agger nasi hücrelerini oluşturur. Arka ucu ise palatin kemiğin lamina perpendikularisindeki krista etmoidalisine yapışır. Orta konkanın üst yapışma yeri, arkaya doğru ilerlerken laterale kıvrılır ve lamina papireseaya yapışır. Orta konkanın posteriordaki yapışma yerine bazal lamella adı verilir. Bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır. Lateral duvarda orta konka diseksi edildiğinde göze çarpan yapılardan biri unsinat proçesi diğer de etmoid bulladır. Etmoid bulla ön etmoid hücrelerin en büyük hücresidir. Etmoid bullaya eşlik eden 4–8 kadar ön etmoid hücre bulunur. Unsinat proçesi önden arkaya, yukarıdan aşağıya doğru sagittal planda uzanan ince kemik yapısıdır. Etmoid bulla ile unsinat proçesi arasında yarım ay şeklinde açıklığı arkaya ve hafif yukarıya bakan bir yarık görülür ki buna hiatus semilunaris adı verilir. Unsinat kaldırıldığında üç boyutlu cep şeklinde etmoid infundibulum ile karşılaşılır. Maksiller sinüs ostiumu, genellikle etmoid infundibulum tabanının arka 1/3'üne açılır. Frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön-orta etmoid hücrelerin ostiumları ile orta konka, unsinat proçesi, bulla etmoidalisin birlikte oluşturdukları anatomik yapıya ostiomeatal kompleks adı verilir.¹⁸

Medial duvar nazal septum tarafından oluşturulur. Nazal septum önden arkaya doğru membranöz, kıkırdak ve kemik kısımdan oluşur. Membranöz kısım bir

aponörozdur. Kıkırdak kısmı septal kartilaj oluştururken, kemik kısım vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası oluşturur.^{11,16}

Nazal valv, ostium internum veya istmus nasi olarak da bilinir. Sınırlarını üst lateral kıkırdakların kaudal ucu, nazal septum, alt konka ön ucu ve burun tabanıdır.¹⁹ Bu bölge burun pasajının en dar yeridir ve toplam yüzey alanı 55-64 mm² dir.²⁰ Üst lateral kıkırdak kaudal ucuyla nazal septum arasındaki açı 10–15 derecedir ve nazal valv açısı olarak bilinir.^{19,21} Bu üçgen şeklindeki açıklık, klinik olarak hava akışını sınırlayıcı segment olarak görev yapmaktadır. Bu segmentin rijiditesi, üst lateral kartilajlar, bu kartilajların bağlantıları ve kaslar tarafından sağlanmaktadır. İnternal nazal valv, inspirasyonun primer düzenleyicisidir. Ancak fonksiyonunu nazal valv bölgesindeki yapılar olan, alt lateral kartilajlar, üst lateral kartilajların distal ucu, alt konkanın ön ucu, kaudal septum ve piriform aperturanın geri kalan kısımları etkiler.¹⁷

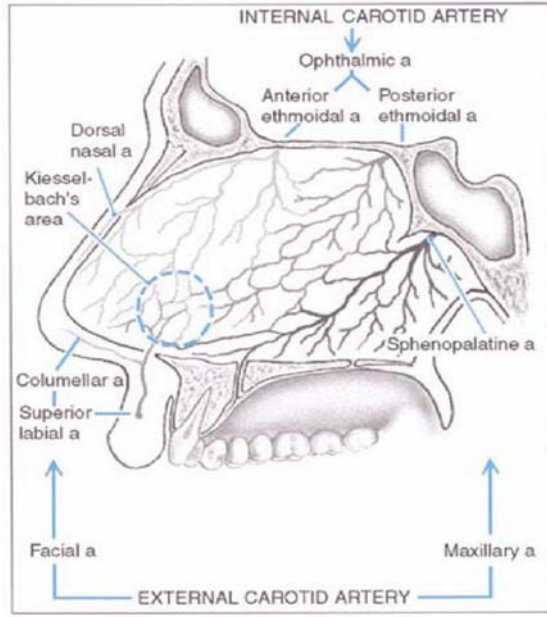


Şekil 1: Nazal valvin yapısı.²²

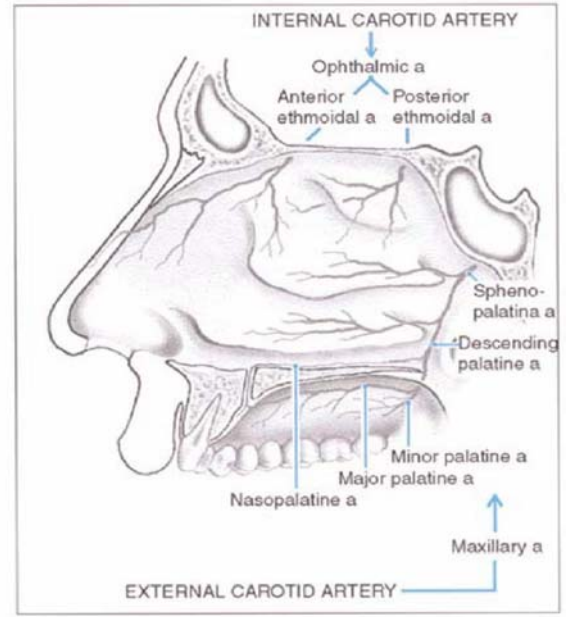
Burunun arteriyel kanlanması A. karotis eksterna ve A. karotis internanın dallarından sağlanır. A. karotis internanın dalı olan a. oftalmika, fissura orbitalis süperiordan orbita içine girer. Orbita içinde verdiği dallardan a. ethmoidalis posterior foramen ethmoidalis posteriordan geçerek ön kraniyal fossaya gelir, daha sonra cribriform plate'den geçerek burun içine girer. Üst konka ve septumun arka üst kısmını besler. A. oftalmikanın diğer dalı a. ethmoidalis anterior cribriform plate'den geçerek burun içinde lateral duvar ve septumun ön-üst bölümünü besler. A. supraorbitalis ve a. supratroklearis frontal sinüsleri kanlandırır. A. karotis eksternanın fasial dalı a. labialis süperior dalını verir. Bu dalın nazal septumun ön-alt bölümünü besleyen septal dalı vardır. A. karotis eksternanın uç dalı a. sfenopalatina, foramen sfenoplatinadan

geçerek burun boşluğu, septum ve sinüslerin majör kanlanmasını sağlar. A. palatina descendes burun boşluğunun arka alt kısmını, a. faringea burun çatısının arka kısmını kanlandırır.¹⁶

Septumda anterior naresin yaklaşık 1cm uzağında a. ethmoidalis anterior, a. labialis superior, a. palatina majus ve a. sfenopalatinanın dalları anastomoz yapar. Buraya Little bölgesi denir. Burun kanamaları genellikle bu bölgeden kaynaklanır.¹⁶



Şekil 2: Septumun arteriyel beslenmesi
beslenmesi.¹⁷



Şekil 3: Lateral nazal duvarın arteriyel
beslenmesi.¹⁷

Nazal kavitenin üst kısmının venleri v. etmoidale ve v. oftalmika aracılığıyla kavernöz sinüse, posterior kısmının venleri v. sfenopalatina yoluyla pterigoid venöz pleksusa, ön kısmı da v. fasialis aracılığı ile v. jugularis eksterna ve internaya dökülür. Septum nazinin inferior kısımlarında, orta konka ve alt konkada venler yoğun olarak anastomozlar oluştururlar.¹⁶ Nazal venöz sistem valvsizdir, bu nedenle infeksiyon kolaylıkla retrograd yayılım ile kavernöz sinüslere yayılabilir.²³

Nazal bölgenin ve nazal kavitenin ön kısmının lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına, nazal kavitenin geri kalan kısımları ise retrofaringeal lenf nodları aracılığı ile üst derin servikal nodlara drene olurlar.²³

Burun cildinin innervasyonu n.oftalmikusun dalları olan n. infratroklearis ve n. nazosiliaris'in eksternal nazal dalları ile taşınır. Nervus maksillaris'in infraorbital dalının nazal dalı, burnun lateral ve yüze komşu kısımlarının duysunu alır.¹¹

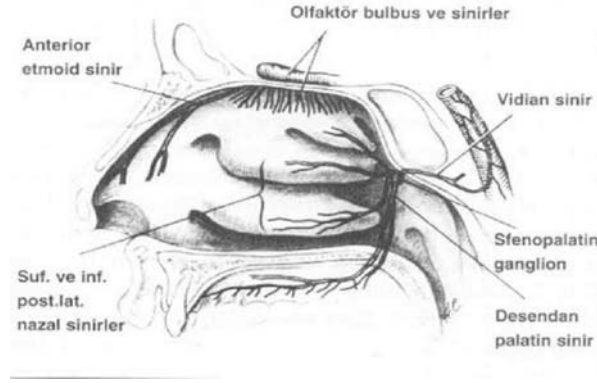
Nazal kavitenin inervasyonu koku duyusu, sensöriyel (ağrı, ısı, dokunma) ve otonomik inervasyon olmak üzere üç şekilde olur.¹¹

Koku duyusunu sağlayan sinir nervus olfaktorius'tur. Nazal kavitenin üst 1/3 bölümünde bulunan regio olfaktaria'dan başlayan duyu hücrelerinin aksonları tarafından oluşturulur.¹¹

Nazal kavitenin sensöriyel inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile olur. Oftalmik sinirin orbita içine girdikten sonra verdiği dallardan biri olan n. nazosiliaris'in n. etmoidalis anterior ve n. etmoidalis posterior dalları etmoid hücrelerin, septum ve lateral nazal duvarın anterosuperior bölümünün duyusunu alır. N. maksillaris foramen rotundumdan geçerek fossa pterigopalatinaya gelir. Bu fossada maksiller sinirden ayrılan posterosuperior nazal sinir foramen sfenopalatinadan geçerek, lateral nazal duvar ve septumun posterior kısmını inerve eder. Ayrıca yine maksiller sinirin dalları olan n. sfenopalatinus, n. palatinus major ve n. infraorbitalis nazal kavitenin diğer kısımlarının duyusunu alır.¹¹

Otonomik innervasyonu, nazal hava yolu sirkülasyonunun temel kontrolü otonom sinir sistemi tarafından sağlanır. Normal koşullarda nazal venöz erektile doku da hakim olan sempatik sistem tonusudur ve blokajı nazal direnç artışına neden olur. Parasempatik innervasyon ise primer olarak glandüler dokudadır ve aktivasyonu nazal sekresyon artışına neden olur.¹¹

Parasempatik inervasyon pontaki superior salivator nükleustan başlar fasial sinirin intermediate dalıyla genikülat gangliona ulaşır. Buradan ayrılan büyük petrozal sinir lifleri (n. petrosus süperfisialis major), sempatik sinir liflerini taşıyan derin petrozal sinir (n. petrosus profundus) ile pterygoid kanalda birleşerek vidian siniri oluştururlar. Buradan sfenopalatin gangliona gelen vidian sinir içindeki parasempatik lifler sinaps yaptıktan sonra, sempatik lifler ise sinaps yapmadan nazal mukozaya dağılırlar. Parasempatik stimülasyon burunda bol sulu salgıya neden olurken, sempatik stimülasyon müsinöz bir enzimatik salgıya neden olur.¹¹



Şekil 3: Nazal kavitenin sinirleri.²⁴

2.3. Fizyoloji

Burunun başlıca işlevleri; solunum, solunum havasını ısıtma ve nemlendirme, koku alma, fonasyon ve mukosilier klirenstir.²⁵

2.3.1. Solunum

Her 24 saatte burun boşluklarından 150 m³ hava geçer. Burun solunum havasının akciğerlere yeterli basınç, volüm, nem, ısı ve temizlikte ulaşmasını sağlar. Bu fonksiyonlarını nazal kanlanma, nazal sinirler, nazal glandlar ve mukosilier sistem sayesinde gerçekleştirmektedir. Sağlıklı erişkin insanlarda 0.15–0.30 Pa/cm³/sn'lik nazal direnç vardır. Gün içinde her bir nazal kavitenin direnci değişse de total nazal rezistans sabit kalır. Nazal rezistansın regülasyonuna katılan temel yapılar nazal valvin yapısına katılan dilatör kaslar ve konkalardaki venöz sinüzoidlerdir. Total respiratuar rezistansın %50'sini burun oluşturur.¹¹ Bu rezistans da vestibül, nazal valv ve nazal kavite içyapıları rol oynar. Nazal valv, üst lateral kartilajın kaudal ucu ile septum arasındaki açıdır (10-15°) ve nazal hava yolunun en dar yerini oluşturur. Nazal valv, hava pasajının en hareketli ve en dar segmenti olarak solunum oranı ve derinliğini kontrol eder. Normal bir burunda nazal kavitenin en dar yeri olup hava akımına direnç gösteren en önemli yapıdır. Bu segmentin rijiditesi, üst lateral kartilajlar, bu kartilajların bağlantıları ve kaslar tarafından sağlanmaktadır.²⁵

Nazal hava akımı ve nazal rezistansın kontrolü nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur. Burun mukozasında ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Sempatik sistem aktivasyonu nazal dekonjesyona, parasempatik sistem aktivasyonu ise nazal konjesyona neden

olur. Gerçekte bu iki sistem bir arada çalışarak, nazal kan akımını ve dolayısıyla nazal direnci kontrol ederler.¹¹

Nazal kavitenin her iki tarafı, konjesyon ve dekonjesyon evreleri ile karakterize nazal siklus gösterir. Bu siklus populasyonun %70-80'inde mevcuttur. Nazal kavitenin bir tarafında konjesyon mevcut iken diğer tarafta dekonjesyon görülür. Dekonjesyon olan taraf havayolu görevini daha fazla üstlenir. Nazal siklusta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 30-dakika ile 3 saat arasında değişir. Larenjektomili kişilerde bu siklus bulunmaz.²⁵ Nazal siklus nazal mukozanın solunum havasını nemlendirmesi ve ısıtması için kendiliğinden ve belli bir ritimle tekrarlanan vazomotor değişikliklerdir. Kayser'in 1895 yılında her iki nazal kavitede spontan siklik konjesyon ve dekonjesyonu ilk olarak tanımladığından beri nazal siklus bilinmektedir.²⁶ Literatürden bilindiği gibi insanların %20-30'unda nazal siklus yoktur.²⁷ Gilbert ve Rosenwasser bu oranı %44 olarak bildirmiştir.²⁸ Siklusta; konjesyon ve dekonjesyon fazlarının, spontan, resiprok ve simultane değişikliği ile karakterize olan klasik nazal siklusun yanında, Kern tarafından 'siklussuz burun' tanımlanmıştır.²⁹ Siklus sırasında burunun bir tarafında konjesyon gelişirken karşı tarafta dekonjesyon gelişmektedir. Bu sayede total nazal direnç değişmeden sırayla burunun her iki tarafının konjesyonu sağlanmaktadır.²⁷

2.3.2. Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi

Bulunulan yere göre dış ortamın ısısı - 50 ile + 50 °C arasında olabilir. Burun solunum sırasında bu havayı 31–37 °C arasına getirebilme yetisine sahiptir. Bu ısıtma, ısının konveksiyon yoluyla nazal konkalarda solunan havaya iletilmesiyle olur. Nazal konkaların kanlanması başlıca sfenopalatin arterle olduğundan, nazal konkalardaki kanlanma arkadan öne doğru olmaktadır. Solunan havayla kan akımının ters yönlerde olması ısı transferinin daha etkin bir şekilde yapılmasını sağlar. Burun aynı zamanda vücut sıcaklığı arttığında termoregülatör sistemin bir parçası olarak da çalışır.^{11,26}

Solunan havanın nemlendirilmesi için seröz bezlerin ürettiği sekresyon, ekspirasyon havasındaki su buharı ve nazolakrimal kanaldan buruna gelen sekresyon kullanılır. Solunan hava nazofarenkse ulaştığında %100'e yakın nem oranına sahiptir.²⁶

2.3.3. Koku Alma

Koku almayı sağlayan olfaktör nöroepitel kribriform laminanın büyük bir kısmı, üst konka ve septumun üst kısmını kaplayan 2–4 cm² lik bir alanda bulunur. Bununla birlikte orta konkanın tutunduğu noktanın üst ve altında da olfaktör reseptör nöronları

bulunur.³⁰ Olfaktör mukoza adı verilen olfaktör nöroepitelde olfaktör hücreler, mikrovilluslu hücreler, destek hücreleri ve bazal hücreler olmak üzere 4 tip hücre bulunmaktadır.^{26,31} Olfaktör nöronlar bipolar hücrelerdir ve dendritleri 10–20 adet silya ile sonlanır. Mikrovilluslu hücreler epitelyal yüzeyin yanında yer alırlar ve duyuşal reseptör hücreleri olarak adlandırılırlar. Destek hücreleri olfaktör nöronlar ile mikrovilluslu hücrelerin arasına yerleşmiştir. Bunların koku iletiminde rolleri yoktur. Kokuların deaktivasyonunda, olfaktör nöronların yabancı maddelere karşı korunmasında, mukus üretiminin düzenlenmesinde görev aldıkları düşünülmektedir.³² Koku alma ile ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır. Bunlar enzim aktivasyonu, infrared radyasyon, reseptör proteinleri, penetrasyon, delinme teorisi ve stereokimyasal teoridir. Buruna ulaşan koku molekülleri absorpsiyonları, çözünürlükleri ve kimyasal reaksiyonlarına göre Bowman bezleri tarafından salgılanan mukus tarafından işleme tabi tutulur. Çözünen koku molekülleri olfaktör mukus içinde bulunan ‘koku bağlayan protein’ olarak adlandırılan maddeler tarafından bağlanırlar. Koku bağlayan protein cAMP (siklik adenosin monofosfat)’nin artmasına neden olur, bu da hücre içinde sodyum, potasyum, kalsiyum gibi katyonlara spesifik kanalların açılmasına neden olur. Bu olayların sonucun da olfaktör reseptör hücrelerinde aksiyon potansiyeli oluşur. Periferik olfaktör reseptör hücreleri depolarize olduklarında bu uyarımı olfaktör bulbusa gönderirler. Koku bağlayan proteinlerin ayrıca reseptör koruyucu olarak da görev yaparlar ve aşırı miktardaki kokunun reseptörlere ulaşmasını engellerler. Olfaktör bulbusdan uyarılar daha üst merkezlere gönderilmeden önce bu bölgenin diğer beyin bölgelerinden aldığı sentrifugal uyarılar yoluyla nöronal aktivite modifiye olur. Koku ile ilgili bilinen ve en çok görev alan olfaktör sinirden başka nöral sistemler de vardır. Bunlar; nervus terminalis veya terminal sinir sistemi (O.kafa çifti), vomeronazal organ (Jacobson organı), trigeminal somatosensöriyal sistem, anterior ventral septumda yerleşen olfaktör reseptör benzeri epitel olan Masera’nın septal organıdır. İnsanda vomeronazal organ ve Masera’nın septal organı rudimenter ve fonksiyonsuzdur. O. kafa çifti dalları tüm burun mukozasına dağılır ve kribriform tabakadan geçer. Yüksek oranda gonadotropin serbestleştirici hormon içerir. Trigeminal sinir dalları da tüm burun mukozasına dağılır ve yanma, irritasyon gibi uyarılara refleks olarak cevap verir.³³

2.3.4. Fonasyon

Burun, vokal kordlarda yaratılan seslere paranazal sinüslerle birlikte rezonans oluşturur. Fonasyon ve rezonans uygun seviyedeki intranazal rezistansa ve paranazal sinüslerin uygun havalanmasına dayanır. Adenoid hipertrofisi, üst solunum yolu

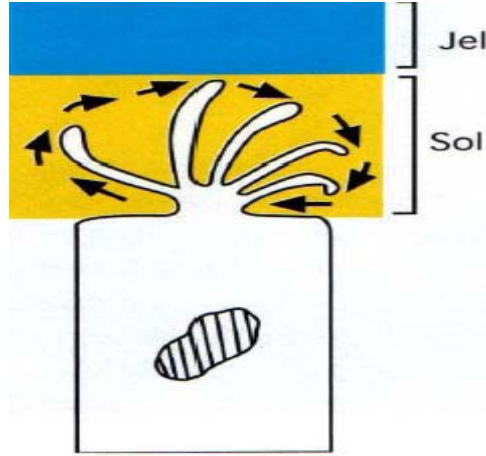
enfeksiyonu, nazal kitle gibi nazal kaviteye hava gitmesini engelleyen durumlar da hiponazal konuşma olur. Velofarengial yetersizliğe neden olan yarık damak ve dudak gibi durumlarda nazal hava yolunun aşırı açık olmasına bağlı olarak hipernazal konuşma mevcuttur.³¹

2.4. Mukosilier Klirens

Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller (3 μ m'den büyük), nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller (0,5–3 μ m) burundaki mukus tabakasına yapışırlar ve burunda kalırlar. 0.5 μ m'den daha küçük olan partiküller ise alt hava yollarına geçebilirler.¹¹

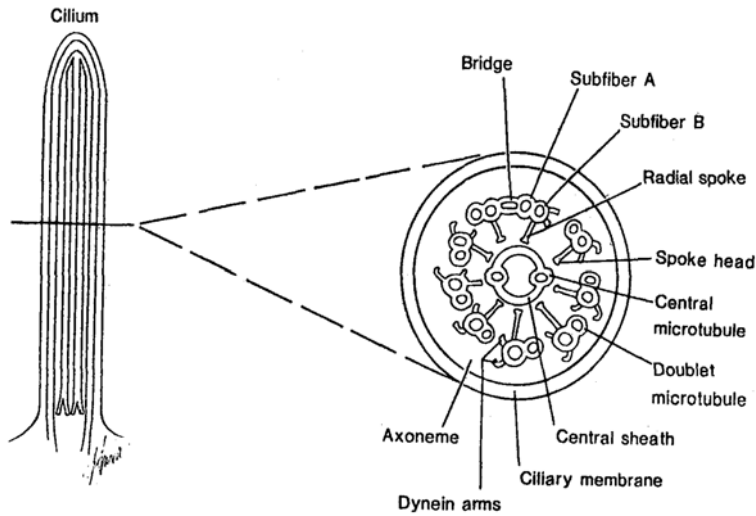
Burun ön kısmı, posterior orofarengial duvar, larenks ve terminal bronş dalları, haricindeki tüm solunum yollarında, paranasal sinüslerde, östaki tüpünde ve orta kulağın büyük bölümünde silia bulunmaktadır.³⁴ Nazal silialar nispeten kısa olup hücre yüzeyindeki sayıları 50–300 arasındadır. Hücre yüzeyinin ne kadarının silia ile kaplı olduğu hücrenin bulunduğu yere göre değişir. Bu oran burunun ön kısmında %10 iken arka kısımlarda %100 civarındadır. Siliaların yapısı incelendiğinde iki adet santral mikrotübül çevresinde dokuz çift mikrotübülün yerleştiği görülmektedir. Silia hareketi için gerekli olan enerji silia tabanında yerleşen mitokondrilerdeki adenozin trifosfatlardan sağlanır.³⁵

Silier vuruş, silianın ileri ve geri hareketine denir. Silier vurumun ilk hareketi itici bir hareket olup üstteki koyu kıvamlı jel tabakasını ileriye doğru taşır. Geri dönüş hareketi ise daha zayıf ve yavaştır. Silia alttaki seröz yapıdaki sol tabakasının içinden kıvrılarak, üstteki tabakaya değmeden, tekrar ilk durumuna geri döner. Silier hareket aktif, senkronize ve metakronize bir harekettir. Senkronizedir çünkü aynı düzlemdeki tüm silier aktivite aynı anda oluşur. Metakronizedir çünkü silier hareketler birbirini takip eder nitelikte, yani ardışıktır.^{11,35}



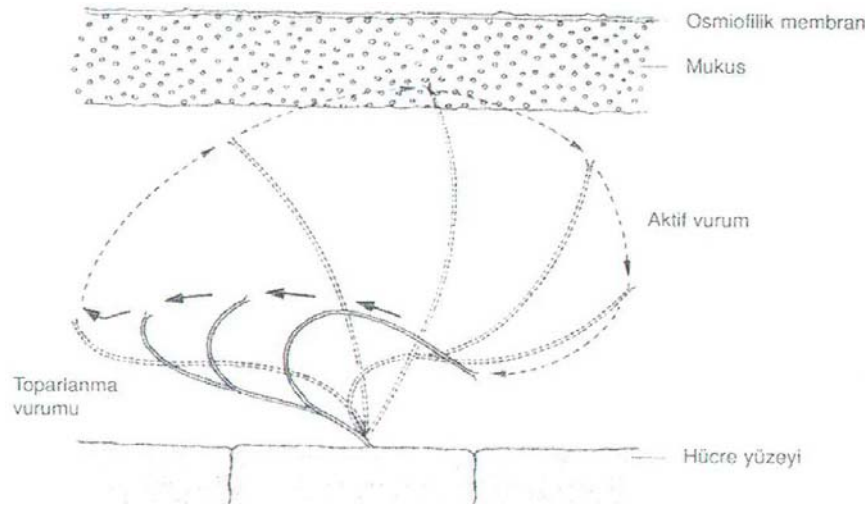
Şekil 4: Mukus tabakaları ve siliaların hareket yönü.³⁵

Burun ve sinüslerdeki goblet hücreleri ve serömüköz bezlerin salgısı ile epitel üzerinde iki tabakalı müköz örtü oluşur. Müköz örtünün üst tabakası visköz, elastik ve koyu kıvamlı olup siliaların üzerinde yerleşir ve jel tabaka olarak adlandırılır. Altteki tabaka ise jel tabaka ile epitel hücrelerinin arasını dolduran, siliaların içinde bulunduğu ve hareket edebildiği seröz, az kıvamlı bir tabaka olup sol tabaka olarak adlandırılır. Nazal mukozadaki silialar sol tabakası içindedir ancak silia uçları jel tabakası ile temas halindedir. Silia hareketleriyle jel tabakası ve içerisindeki partiküller nazofarenkse doğru itilirler ve bu olay mukosilier klirens olarak adlandırılır. Aynı zamanda mukus alınan havayı nemlendirir, alttaki mukozanın gazlar, ısı değişiklikleri gibi çevresel faktörlerden korunmasına yardımcı olur. Mukosilier klirens paranazal sinüslerin de temizlenmesini sağlar.^{11,26,35,36}



Şekil 5: Silia yapısının şematik görüntülenmesi.³⁷

Mukus %96 oranında su ve %3–4 glikoproteinlerden oluşur. 24 saatte salgılanan mukus miktarı ortalama 600–1800 cm³'tür. Burun içindeki mukus örtüsü her 10–20 dakikada bir yenilenmektedir. Mukus içinde; mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller yanında esas olarak goblet hücreleri tarafından salgılanan immünolojik olarak aktif maddelerde bulunur.³⁵ Burun ve sinüslerdeki glandüler hücrelerden mukus salgılanması parasempatik sinirler vasıtasıyla olur. Parasempatik aktivite artarsa daha sulu, sempatik aktivite artarsa daha kıvamlı salgı ortaya çıkar.³⁵



Şekil 6: Normal siliyer siklus diagramı.³⁷

Mukosilier Transportu Etkileyen Faktörler: Nazal mukosilier transportu etkileyen birçok çevresel, fizyolojik, farmakolojik, konjenital ve anatomik faktörler bulunmaktadır.

Çevresel	Nem oranında azalma, sigara dumanı, sülfür dioksit, hava sıcaklığı
Fizyolojik	Hipoksi, hiperkarbi, dehidratasyon, pH değişiklikleri
Farmakolojik	Flunisolide, fenilefrin, epinefrin, lidokain, atropin, antihistaminikler
Konjenital	Kartagener sendromu, primer silier diskinezi, kistik fibrozis, young sendromu
Anatomik	Anatomik obstrüksiyon, yabancı cisimler, nazal polipler

Tablo 1: Nazal mukosilier transportu etkileyen faktörler.³⁷

Silia fonksiyonlarının normal olması için uygun şartların oluşması gereklidir. Bunlar arasında nem, ısı, osmotik basınç ve pH sayılabilir. Havanın nem oranı alveollerde oksijen ve karbondioksit değişimini önemli ölçüde etkiler. En iyi gaz değişimi %85 nemlilik oranında gerçekleşir. Bu nemlilik oranı aynı zamanda mukozal yüzeylerin kurummasını da engeller. Silialar en etkin %85 nem oranında çalışır. Uzun süren dehidratasyon sonunda, sekresyon ve nem oranının çok azaldığı durumlarda silier aktivite olumsuz yönde etkilenir. Etkin silier aktivite için solunan havanın nazofarenksteki ısı 33 °C olmalıdır. 18 °C altında ve 40 °C üzerinde silier aktivite yavaşlar, 7 °C altında ve 45 °C üzerinde durur.³¹ Silier aktivite için en uygun pH 7–8 arasındadır. 6.5'un altındaki pH'da silier aktivite çok yavaşlar, pH'ın 8,5'in üzerinde olduğu alkali ortamlarda silier aktivite durmaktadır. Sinüs ventilasyonunun bozulması sinüs pH'ının düşmesine, pH düşmesi de mukus viskozitesinin artmasına ve silier hareketin yavaşlamasına yol açar.³⁵ Siliaların hareketini azaltan bir diğer faktör oksijen azlığıdır. Oksijenizasyonu artırmak ile siliaların %30–50 oranında hızlandığı saptanmıştır. Hipoksinin artması ve pH'ın düşmesi ile silier hareket bozulmakta enfeksiyonlar için uygun ortam oluşmaktadır.³⁵

Atropin, antihistaminikler veya kimyasal maddeler de silier aktiviteyi olumsuz yönde etkiler. Atropinin dehidratasyon etkisi salgı bezleri üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Antihistaminiklerin etkisi ise muhtemelen hem salgı bezleri hem de damar sistemi üzerinedir. Antihistaminikler, histaminin etkilerini ortadan kaldırmak yanında antikolinergik etkileri ile de hem salgı bezlerinin aktivitesini azaltırlar hem de vazodilatasyonu engellerler.³⁵

Yabancı cisimler de silier aktivitenin durmasına yol açar. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda, virüs ve bakteriler müköz örtüden derine sızabilirlerse epitel hücrelerinde hasara yol açarak silier aktiviteyi olumsuz yönde etkilerler. Sinüs travmaları sonrası silier aktivite refleks olarak ve geçici süre ile durabilir. Bunun en güzel örneği, trokar ile sinüse girdikten sonra tüm silier aktivitenin birçok kişide birkaç dakika için bile olsa durmasıdır.^{25,35}

Bazı genetik bozukluklar neticesinde mukosilier fonksiyonu etkileyen durumlar ortaya çıkar. Kartegener sendromu primer olarak siliaya, Young sendromu ise primer olarak mukus anormalliklerine bağlı konjenital hastalıklardır. Primer silier diskineziye değişik derecelerde silier hareket bozukluğu mevcuttur. İlk olarak immotil silia sendromu olarak adlandırılmıştır. Kistik fibrozisli hastalarda nazal sekresyon, klor

transportunda bozukluk olmasından dolayı, sürekli koyu mucus olduğundan mukosilier hareket zayıftır.³⁵

2.4.1. Nazal mukosilier klirens ölçümünde kullanılan yöntemler

Nazal mukosilier klirensin değerlendirilmesi, mukosilier klirens hızı ve silier hareketin tespit edilmesi ile yapılabilir. Silier fonksiyonu ölçmek için birçok teknik kullanılmıştır. 1930'dan beri silier aktiviteyi ve silier atım frekansını değerlendirmek için vizuel teknik, stroboskopi, fotografik metod ve fotoelektrik metod gibi teknikler kullanılmıştır.³⁸ In vivo tekniklerde sakkarin, boyalar (bitkisel kömür tozu, metilen mavisi gibi), radyoopak teflon diskleri, alüminyum diskler ve radyoaktif maddeler kullanılır.^{11,38}

Sakkarin testi ilk olarak Andersen tarafından. 1974'te tanımlanmıştır.³⁹ Sakkarin partikülü alt konkanın ön ucunun hemen arkasına yerleştirilir. Hasta oturtulur ve hapşırmaması, burnunu çekmemesi, bir şey yiyip içmemesi istenir. Her otuz saniyede bir tad alıp almadığı sorulur ve tadın algılandığı zamana kadar geçen süre mukosilier klirens süresi olarak hesaplanır. Mukosilier klirens süresinin 60 dakikayı geçtiği kişiler ileri tetkik edilmelidirler.³⁸ Hastanın tad alma fonksiyonuna bağımlı olması nedeniyle subjektif bir yöntemdir.

Boya testinde anterior nazal kaviteye yerleştirilen boya partiküllerinin nazofarenkste görülmesine kadar geçen süre kaydedilerek hesaplanır. Direk gözleme dayanan bir yöntemdir. Bu amaçla metilen mavisi, çini mürekkebi ve bitkisel kömür tozu kullanılabilir.⁴⁰

Radyoizotop yönteminde radyoaktif madde hızı gama kamera ile ölçülür ve mm/dk cinsinden kaydedilir. İlk olarak Proctor ve Wagner 1965'te 131-I-MAA kullanarak mukosilier klirensi ölçmüşlerdir (12). Tc-99m, Cr-51, 1-131 ile işaretli çeşitli radyofarmasötikler (kolloid solüsyonlar, albumin mikrosferleri, resin partikülleri) rinosintigrafi için önerilmiştir. Ancak çoğu araştırmacı Tc-99m'i tercih etmektedir.⁴¹

2.5. Nükleer Tıp Yöntemleri

Nükleer Tıp Yöntemleri tükürük bezi hastalıklarının değerlendirilmesinde ve tükürük bezlerinin görüntülenmesinde özel rol üstlenmektedir. Bu yöntemler;

- Tükürük bezi sintigrafisi (Tc-99m)
- Galyum-67 sintigrafisi (Ga-67)
- Indium-111 (In-111) ya da Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisidir.

2.5.1. Teknesyum-99m (Tc-99m) ile Tükürük Bezi Sintigrafisi

Tc-99m, molibden'den (Mo-99) radyoaktif bozunma sonucu oluşan bir ajandır. Mo-99, Uranium-235'in fissionu sonucunda oluşur. Radyonüklid olarak kullandığımız Tc-99m, Mo-99/Tc-99m jeneratöründen sağım yolu ile elde edilir. Jeneratörden elde edilen serbest Tc (Tc-99m-pertechetate = Tc-99m 0^{+4}) biyolojik olarak iodyene ve perchlorate gibi davranır. Tiroid, tükürük bezleri ve mideyi tutar. Bu organların imajlanması ve diğer organların kanlanma durumu için herhangi bir farmasötiğe bağlanmadan kullanılabilir.⁴⁸ Dört major bezde (her iki parotis ve submandibular bezler) akvitenin hızla akümüasyonu meydana gelir. Bunu takiben tükürük bezlerinin sekresyonunu uyaran herhangi bir uyaran yani silaog ile (örneğin; limon suyu içirilmesi) bezlerde konsantre edilmiş olan aktivite ağız boşluğuna sekrete edilir. Bu yöntemle aktif epitelyal hücrelerin iki farklı fonksiyonu olan radyofarmasötiğin kandan glandlara ekstraksiyonu ve ağız boşluğuna tükürük bezi kanalları aracılığı ile sekresyonu non-invazif bir şekilde değerlendirilmiş olmaktadır.^{41,42}

Yukarıda belirtilen fonksiyonel özellikleri nedeni ile tükürük bezinin görüntülenmesinde hem dinamik hem de statik sintigrafik çalışmalar Tc-99m kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle dinamik çalışmada glandın fizyolojisi ve radyoizotopun tutulumu belirli bir süre dahilinde kolaylıkla takip ve kayıt edilebildiğinden tercih edilen öncelikli yöntemdir. Radyoaktivitenin İV enjeksiyonundan sonra dinamik çalışmalar sonucunda elde edilen görüntülerden dört adet tükürük bezine ait ilgi alanlar çizilerek, her bir glandın radyofarmasötiği ekskresyonu ve sekresyonu zaman aktivite eğrisi (ZAE) kullanılarak semikantitatif veriler elde edilir. Tükürük bezi görüntülemesi için Tc-99m en çok kullanılan ajandır. Rinosintigrafi ucuz, yapması kolay, objektif, tekrarlanabilir, noninvaziv bir yöntemdir.⁴²

2.5.2. Galyum-67 sintigrafisi

Galyum-67 siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 78,1 saattir ve elektron yakalama ile bozunuma uğrar. Biyolojik yarı ömrü 2-3 hafta kadardır. İV enjeksiyonunu takiben Galyum-67'nin büyük bir kısmı transferrin başta olmak üzere, demir ile ilişkili ferritin, laktoferrin gibi plazma proteinlerine bağlanır, ilk 12-24 saat boyunca verilen dozun yaklaşık %20-25'i böbrekler tarafından atılmaktadır. İlk 24 saatten sonra ise atılım karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Bu atılımlardan sonra uygulanan dozun yaklaşık 2/3'ü vücutta uzun süre kalmaktadır. Bu dağılımın önemli bir kısmı kemik ve

kemik iliğindedir. Ayrıca karaciğer, dalak, barsaklar ve tükürük bezi gibi sekretuar glandlarda birikimi söz konusudur.⁴³

2.5.3. Indium-111 ile İşaretli Lökosit Sintigrafisi

Indium-111, Galyum-67'ye benzer şekilde bir siklotron ürünüdür ve fiziksel yarı ömrü 67 saattir. Fiziksel karakteri nedeni ile Indium-111 başta lökosit olmak üzere trombosit, monoklonal antikorlar ve peptidlerin işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İşaretli lökosit infeksiyon görüntülemesinde Galyum-67'ye alternatif olarak geliştirilmiş ve birçok infeksiyon odağının ortaya çıkarılmasında tanınal amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Tükürük bezi hastalıkları içerisinde önemli bir yer işgal eden inflamatuvar hastalıklarda, abseler ve bazı sjögren sendromlu hastaların tanısında kullanılmaktadır. Tükürük bezi sintigrafisinde karakteristik olarak dik bir inisyel çıkışla beraber yüksek glandular uptake izlenir.⁴⁴

2.6. Alerjik Rinit

Rinit, Yunanca kökenli iki kelimenin birleşmesinden oluşur. Rhin: burun, itis: enflamasyon anlamına gelir. Yani basit olarak, rinit, burun içini kaplayan mukozanın enflamasyonu olarak tanımlanabilir.² Rinitin güncel tanımlaması ise "burun tıkanıklığı, akıntı (rinore), hapşırık, burunda kaşıntı ve/veya geniz akıntısı (postnazal akıntı) ile karakterize, burun mukozasının enflamasyonu" şeklindedir.⁵ Alerjik rinit, özellikle gelişmiş toplumlarda, nüfusun %10-30'unu etkileyen, immünolojik ve diğer kronik hastalıklar arasında en sık görülen ve insidansı giderek artan bir hastalıktır.^{5,7,45} Alerjik rinit IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize bir inflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır.^{5,46} Hastalık, olguların %80'inde 20 yaşından önce başlar. Çocukluk çağında erkeklerde daha sıktır, ancak yaş ilerledikçe bu oran eşitlenir ve hatta kadınlarda daha fazla görülmeye başlar.^{5,7}

Aşağıda sayılan bazı faktörlerin alerjik rinit insidansını artırdığı belirlenmiştir.⁵

1. Ailede alerji veya atopi öyküsü olması
2. Sosyoekonomik düzeyin yüksek olması
3. Siyah ırk
4. Hava kirliliği
5. Ailenin ilk çocuğu olma
6. Ev içinde hayvan beslenmesi
7. Doğumu izleyen ilk 1 yılda evde sigara içilmesi

8. Bebeğin bir yaşından önce yapay mamalarla beslenmesi

2.6.1. Fizyopatoloji

Hastalığın ortaya çıkabilmesi için kişide alerjene karşı duyarlılığın başlaması gerekir. Vücuda giren alerjen, antijen sunan hücreler tarafından CD₄ T lenfositlerine sunulur. CD₄ T lenfositleri, interlökin IL–3, IL–4, IL–5 ve GM-CSF gibi sitokinleri salgılar. IL–4, dolaşımdaki B lenfositlerine bağlanarak onların aktive olmasını sağlar. Aktive olan B lenfositleri ise olgunlaşarak plazma hücrelerine dönüşür. Bu plazma hücreleri de, tanıştırmış olan alerjene özgü IgE antikorlarını üretir. Spesifik IgE antikorları, dokudaki mast hücreleri ile dolaşımdaki bazofillerin hücre duvarlarındaki reseptörlere bağlanır. Böylece organizma belirli bir alerjene karşı duyarlı hale gelir.^{5,7,45,47}

Kişi bu alerjenle yeniden karşılaşır ise alerjik olaylar zinciri başlar. İlk olarak alerjen mukozal bariyeri geçerek dokuda kendine özgü olan IgE antikorlarını taşıyan mast hücrelerine bağlanarak bu hücrelerin degranülasyonuna neden olur. Mast hücresinin degranülasyonu daha önceden sentez edilip depolanan mediyatörler (histamin, triptaz, kimaz, kinogenaz, heparin) ile sentez edilip salınan prostoglandin ve lökotrienler (LT C₄, LT D₄ ve LT E₄) açığa çıkar. Bu mediyatörler, damar geçirgenliğini artırarak sulu akıntı ve ödeme, submukozal bezleri uyarak mukus salgısının artmasına, arteriovenöz anastomozları genişleterek konjesyona, duyarlı sinir uçlarını uyarak kaşıntı ve konjesyon hissinin santral sinir sisteminde algılanmasına ve refleks yolla hapşırık nöbetlerinin başlamasına neden olurlar. Bu süreç 1–2 dakika içinde ortaya çıkar ve gelişen bu alerjik reaksiyona erken ya da ani alerjik yanıt adı verilir. Bu dönemde hastaların büyük bir bölümünde, çoğunlukla hapşırık, sulu burun akıntısı ve kaşıntı semptomları vardır. Burun tıkanıklığı henüz belirgin hale gelmemiştir.^{5,7,48} Açığa çıkan sitokinler, vasküler hücre adezyon molekülü ve e-selektin gibi adezyon moleküllerini aktive eder. Bu moleküllerinin aktivasyonu ile dolaşımdaki lökositlerin post-kapiller endotel hücrelerine yapışması ve dokuya penetrasyonu kolaylaşır. Ayrıca IL–5, eozinofillerin kemotaksi yeteneğini artırır. Bu sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin etkisiyle, mukozada başta eozinofiller olmak üzere nötrofil, bazofil ve daha geç dönemlerde T lenfositleri ve makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonunu başlatırlar. Dört-sekiz saat içinde, dokudaki bu enflamatuar hücreler aktif hale geçerek bu kez kendi mediyatörlerini salgılamaya başlarlar. Aktif hücreler salgıladıkları mediyatörler aracılığıyla ilk olarak ani alerjik yanıt sırasında gelişen enflamatuar reaksiyonları yeniden başlatır. Böylece enflamatuar reaksiyon giderek şiddetlenir. Bu tip alerjik reaksiyona geç dönem alerjik yanıt adı verilir.

Semptomlar ani alerjik yanıt dönemi semptomlarına benzemekle beraber, burun tıkanıklığı yakınması daha belirgin hale gelir.^{5,7,49} Alerjik reaksiyonların devamında veya şiddetlenmesinde T helper 2 (Th₂) lenfositler de kritik bir rol oynar. Salgıladıkları interleokin ve sitokinler ile IgE üretimini, mast hücreleri ile eozinofillerin kemotaksisini ve dokudaki yaşam süresini artırırlar.⁵

2.6.2. Klinik

Alerjik rinitler sıklıkla mevsimsel alerjik rinit ve perennial alerjik rinit olmak üzere iki klinik tablo oluşturur. Bu iki tablonun özellikleri ayrı ayrı tanımlanmışsa da, zaman zaman mevsimsel alerjik rinitlerin beklenenin aksine daha geniş bir süreye yayılması, buna karşın perennial alerjik rinitlerin adeta mevsimsel olabilecek şekilde çok daha kısa dönemli olması nadir değildir, hatta aynı hastada her iki klinik tablo birlikte ortaya çıkabilir.^{5,46}

Rinitlerin Sınıflandırılması

I. Alerjik Rinitler

- A. Mevsimsel alerjik rinit
- B. Perennial alerjik rinit
- C. Mesleki alerjik rinit
- D. Besinlere bağlı alerjik rinit

II. Enfeksiyöz Rinitler

- A. Viral
- B. Bakteriyel
- C. Fungal
- D. Paraziter
- E. Protozoal

III. Nonenfeksiyöz ve Nonalerjik Rinitler

- A. NARES (Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome)
- B. Vazomotor rinit
- C. Hormonal rinitler
 - 1. Gebelik riniti
 - 2. Hipotiroidiye bağlı rinitler
 - 3. Puberte ve menstrüel siklus rinitleri
- D. İlaçlara bağlı rinitler
 - 1. Rebound riniti
 - 2. Medikamentöz rinitler

- a. Aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçlara bağlı rinitler
- b. Antihipertansifler
- c. Oral kontraseptifler
- E. Geriatrik rinitler
- F. Atrofik rinit
- G. Egzersiz rinitleri
- H. Refleks olarak oluşan rinitler
 - 1. Duygusal faktörler
 - 2. İritanlara bağlı rinitler
 - 3. Posture refleksleri
 - 4. Nazal siklus
 - 5. Gustatuar rinit
- IV. Rinitleri Taklit Eden Durumlar
 - A. Enflamatuar/İmmünolojik
 - 1. Wegener granülomatozu
 - 2. Sarkoidoz
 - 3. “Midline” granülomatoz
 - 4. Sistemik lupus eritamatozis
 - 5. Sjogren sendromu
 - B.Yapısal/Mekanik Faktörler
 - 1. Nazal septum patolojileri
 - 2. Kompansatuar konka hipertrofisi
 - 3. Koanal atrezi, hipertrofik adenoid ve larenjektomililerde görülen hava akımı olmamasına bağlı semptomlar
 - 4. Yabancı cisimler
 - 5. Benign ve malign neoplazmlar
 - C. Beyin omurilik sıvısı rinoresi.⁵⁰

2.6.3. Mevsimsel Alerjik Rinit: Saman nezlesi ve polinozis terimleri de kullanılır. Spesifik bir aeroalerjenin belirli bir mevsimde ortaya çıkması ile başlar. Tekrarlayan hapşırık nöbetleri, burun tıkanıklığı, bol miktarda sulu akıntı ve burun, göz, damak ve farenkste şiddetli kaşıntı semptomları vardır. Tabloya konjüktivit, astım, ürtiker ve atopik egzama eşlik edebilir. Semptomlar başlangıçta belirli bir mevsime ve belirli bir alerjene bağlı iken, hastalık ilerledikçe priming etkisi (bir alerjene maruz kalındığında daha sonra karşılaşılan başka bir alerjene karşı beklenenden daha şiddetli bir reaksiyon oluşması)

ile daha uzun bir zamana yayılır ve daha şiddetli bir hal alır.⁵ Ağaç, çim, yabani ot polenleri, mantar ve küfler sık görülen aeroalerjenlerdir. Ağaç polenleri erken ilkbahar, çimen polenleri geç ilkbahar ve erken yaz, yabani ot polenleri ise geç yaz döneminde ortaya çıkar.^{5,7,45,50}

2.6.4. Perennial Alerjik Rinit: Perennial sözcüğü Latince perennis kelimesinden gelir. Per, süresince, devamınca; annus ise yıl anlamındadır. Yani yıl ya da yıllar boyunca devam eden, aktif olan anlamına gelmektedir. Burada vurgulanan, zaman içerisindeki devamlılıktır. Semptomlar genellikle yıl boyunca devam eder. Burun tıkanıklığı ve özellikle postnazal akıntı yakınmaları ön plandadır. Perennial alerjik rinite neden olan alerjenler genellikle ev kökenlidir. Toz akarları ve hamamböceği dışkıları, kedi ve köpek tüyleri ve küf mantarları sık görülen alerjen kaynaklarıdır.^{5,7,45,50}

2.6.5. Mesleki Alerjik Rinit: Çalışma ortamındaki çeşitli aeroalerjenlere maruz kalınmasıyla ortaya çıkan ve alerjik rinitin klasik semptomlarıyla seyreden bir rinittir. Çoğunlukla mesleki astım tablosu ile birlikte görülür. En önemli klinik özelliği semptomların işyerinde ortaya çıkmasıdır. Çalışma ortamı dışında semptomlar ya hiç yoktur ya da çok azdır. Mesleki alerjik rinitlerin fizyopatolojisi nazal mukozada var olan nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan akson refleksi ile açıklanmaktadır.^{5,51} Mesleki alerjik rinit tanısında deri testleri ve diğer testlere ilave olarak provokasyon testleri önem kazanır.

2.6.6. Besinlere Bağlı Alerjik Rinit: Oral yolla alınan besinlerde bulunan, IgE bağımlı alerjenler, gastrointestinal sistem mukozası da dahil olmak üzere, başta üst solunum yolu ve deri gibi birçok organ veya organ sisteminde semptomlar yaratabilir. Hedef organlarda ortaya çıkan semptomlar farklı olmakla birlikte, hepsi de aynı fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır. Damar duvarı bütünlüğünün bozulması ve geçirgenliğinin artması sonucu doku içine serum, enflamatuar hücre ve medyatörlerin geçmesi söz konusudur. Burunda alerjik rinit semptomları, akciğerde bronkospazm, deride ürtiker, yüzde ve dudaklarda ödem, gastrointestinal sistemde flatulans, ishal ve baş ağrısı klinik tabloyu oluşturur. Besin alerjisine bağlı rinit semptomlarının, diğer organ sistemlerinde hiçbir belirti olmaksızın ortaya çıkması nadirdir.^{5,52}

2.6.7. Tanı

Öykü: Ataklar halinde gelen sabah hapşırmaları ile beraber olan burun tıkanıklığı, akıntı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, geniz ve damak da kaşıntı hissi alerjik rinitte majör semptomlardır.⁵³ Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı,

hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanmalı ve alerjik hastalığa benzer semptomlara neden olabilen hipertroidi, adenoid hipertrofisi, sinüzit ve gebelik gibi durumlar ayırt edilmelidir.⁵⁴

Fizik Muayene: Konkalarda ödem ve hipertrofi, mukozadaki soluk renkten hiperemiye kadar değişen görünüm, nazal kavitede sulu açık renkli şeffaf ya da koyulaşmış mukoid veya pürülan akıntı görülür. Bu bulgular alerjik rinite spesifik değildir diğer rinitlerde de görülebilir. Aşağıda bahsedilen alerjik selam, alerjik pırıltı ve Denie-Morgan çizgileri gibi alerjik rinite özgü bulguların saptanması tanıda daha çok yardımcıdır.

- Shiner: Alt göz kapağı derisinde koyu daireler şeklinde başlayan ve zamanla kalıcı pigmentasyona dönüşen görünüm ile karakterize alerjik pırıltıdır. Nedeni nazal mukozada oluşan konjesyonun venöz kan dolaşımını bozarak poeriorbital bölgede venöz kanın göllenmesine neden olur. Venöz kanın bu bölgedeki retansiyonu hemosiderin moleküllerinin kapiller sızıntıyla deri altında birikmesine bu birikimde alt göz kapağında pigmentasyona yol açar.
- Dennie-Morgan çizgileri: Alt göz kapağında küçük yarım ay şeklindeki çizgilerdir. Alt göz kapağındaki Müller kasında venöz stazın neden olduğu sürekli kas spazmına bağlı ortaya çıkar.
- Alerjik selam: Avuç içi açık olarak yüze bastırılır ve yukarı itilir bu sırada burun ucu yukarı hareket eder. İstemsiz bu hareketin kaşıntı hissini giderir ve kısa bir süre burun ucunu yukarı çekerek solunumu rahatlatır.⁴⁶

Non spesifik bulgular ise;

- Değişik uzunlukda ipeksi uzun kirpikler ve özellikle çocuklarda burun girişinde iritasyona bağlı oluşan hiperemik alan.⁴⁶
- Konjiktivit , gözlerde yanma, kaşınma ve sulanma
- Damak ve genizde kaşıntı
- Ağız solunumu ve ağız açıklığı. Ağız açıklığına bağlı olarak tükrük asiditesinin artması ise diş çürümelerine neden olur.⁵⁵

İnvivo Testler

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

hemen altına yerleştirerek oluşacak olan kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir.⁵⁶

Alerjik rinit tanısında geleneksel olarak kullanılan cilt testlerinin bugünkü tanısal değeri tartışmalıdır. Alerjik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanılarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun spesifikliği ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır.⁵⁵ Deri testlerinde pozitif bulunan alerjenlerin % 10'unun semptom yaratmadığı, negatif bulunan alerjenlerin % 10'unun semptomlara neden olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen alerjik rinit semptomları olan hastalarda alerjinin doğrulanması ve spesifik bir antijene karşı duyarlılık derecesinin saptanması için öncelikle deri testlerine başvurulur. Rahatsızlık vermesi, ilaçlardan etkilenmesi, derinin yaşa, cinse ve kişiye özgü farklılık göstermesi ise bu testlerin dezavantajıdır.^{5,7}

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. Yüksek oranda yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuç vermesi nedeniyle Amerikan tıp derneği tarafından terk edilmiştir.^{55,57}

Prick Test: Günümüzde en sık kullanılan deri testidir. Ancak intradermal testler prick testine oranla daha duyarlıdır.⁴⁶ 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 sonra okunur. Cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0'dan + 4'e kadar değerlendirilir.^{55,57}

Scratch ve Prick Testlerin Avantajları:

- Duyarlılıkları yüksektir
- Hızlı sonuç alınır
- Ucuzdurlar

- Teknikleri kolaydır
- Çok çeşit alerjenle çalışılabilir

Scratch ve Prick Testlerin Dezavantajları:

- Rahatsız edici olmaları
- Cildin durumuna bağlıdırlar (dermatografizm)
- Bazı ilaçların kullanımından etkilenirler
- Sistemik reaksiyon riski taşırlar.⁵⁵

Cilt testi yapılmadan önce testin sonucunu olumsuz etkiledikleri için H₁ antihistaminikler 1 hafta, H₂ antihistaminikler 1 gün, astemizol 8 hafta, ketotifen 48 saat, antikolinergikler ve alfa agonistler 24 saat önce kesilmelidir. Test bölgesinde kullanılan topikal steroidler ise test sonucunu etkilemezler.⁵⁸

Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar (nörodermatitis, eritrodermi, ürtiker, dermatografizm) ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalar (yüksek dozda kortikosteroid, antihistaminik, immünosüpresif ilaç alanlar), bebekler ve küçük çocuklarda cilt testleri yerine RAST testi yapılmalıdır.⁵⁹

İn vitro testler

Alerjik rinit tanısında invitro laboratuvar testleri deri testlerine göre daha duyarlıdır.

PRIST (Paper Radio Immuno Sorbent Test) Testi: Total Ig E düzeyindeki artışların alerjik rinit tanısında kesinlik kazandıracağı öngörüsünden yola çıkılarak öne sürülmüştür. Ancak birçok faktör total Ig E düzeyini artırabilmektedir. Ayrıca kişide az sayıda alerjene karşı yüksek düzeyde duyarlılık olsa bile spesifik Ig E artışı total Ig E düzeyini değiştirebilecek düzeye ulaşamayabilir.⁴⁶

RAST (Radio Allergo Sorbent Test) Testi: Serum içindeki alerjen spesifik Ig E'nin tespitinde immünoradiometrik metodlar içinde, Wide ve arkadaşları tarafından tarif edilen RAST testi en iyi bilinenidir. Güvenilir bir testtir ve invitro alerji testleri arasında en sık kullanılanıdır. Testte kullanılan alerjen ekstraktları antijenik protein karışımlarıdır. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstraktlara bağlı olarak değişkendir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60–80 ve spesivitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu Ig E sensitiftir.⁵⁵

En önemli dezavantajı ise kullanılan radyolojik belirleyicilerin neden olduğu atık sorunu ve sonuçların 3 gün sonra değerlendirilebilmesidir.⁴⁶

Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) Testi: Teknik olarak rast testine benzer ancak burada radyolojik belirleyici yerine enzimatik belirleyici kullanılır. Ucuz olması ve kısa sürede değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır.⁴⁶

BHRT (Basophil Histamine Release Test) Testi: Uyarı sonucu bazofillerden serbestleşen histamin miktarı ölçülür. Testin dezavantajı atopik olmayan ve hatta bağışıklık sistemini ilgilendirmeyen maddelere karşı olan yanıtların da ölçülebilmesidir.⁴⁶

Provokasyon Testleri: Genellikle öykü ve deri testleri ile alerjik rinit tanısı konur. Bazı özel durumlarda (mesleki rinitlerde işyerine verilmek üzere) kesin kanıt gerektiğinde bu testlere başvurulur. Şüphelenilen alerjen maddenin artırılan dozuna karşı nazal mukozada oluşan değişiklikler ve ortaya çıkan semptomlar izlenir. Testin güvenilir olması için alerjenle provokasyondan önce plasebo maddeler ile test yapılır.⁵

Nazal sitoloji: Alerjik rinitli hastalarda nazal sitolojik inceleme de eozinofillerin arttığı gösterilmiştir.⁵ Alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısının da önerilen bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılır, giemza ile boyanır ve ışık mikroskopunda incelenir. Eozinofili sayısı sayılan hücrelerin % 15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük ancak spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi tanıyı ekarte ettirmez.⁶⁰

Kanda eozinofili ve Total Serum Ig E: IgE Ishikaza ve arkadaşları tarafından 1967 de keşfedilmiştir.⁷⁴ Alerjik rinitli hastaların % 35-50'sinde serum Ig E normal sınırlarda iken atopik olmayan normal grubun da % 20'sinde IgE düzeyleri artmıştır. Bu durum kan eozinofil düzeyleri içinde geçerlidir. Dolayısıyla bu testin tanısallık değeri sınırlıdır.⁵ Ayrıca total Ig E yüksekliği birçok durumda da ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, Parazitöz vs.).⁶¹

2.6.8. Ayırıcı Tanı

a. Polipler

b. Mekanik Faktörler; septum deviasyonu, konka hipertrofileri, adenoid hipertrofisi, osteomeatal kompleksin anatomik bozuklukları, yabancı cisimler, koanal atrezi,

c. Tümörler

d. Granülomlar; wegener granülomatozu, sarkoidoz, tüberküloz, lepra

e. BOS kaçağı.⁶²

Alerjik Olmayan Rinitler

1. Enfeksiyöz: viral, bakteriyel, mantar

2. İlaç ile ilgili: aspirin ve diğer ilaçlar

3. Mesleki (alerjik veya kimyasal olabilir)

4. Hormonal: puberte, hamilelik, menstrüasyon, endokrin bozukluklar

5. Diğer nedenler: yiyecekler, iritanlar, emosyonel nedenler, gastroözefagial reflü, ARES (Non-Alerjik Rhinitis with Eosinophilia Syndrome).

6. İdiopatik: nedeni bilinmeyen.⁶²

2.6.9. Tedavi

Alerjik rinitte tedavi planlanırken her hasta semptomlarının sayısı, yoğunluğu, sıklığı, etkilendiği alerjen sayısı ve yaşam ortamı yönünden ayrı ayrı değerlendirilmeli, tedavi sürecinde tedavi yöntemleri adım adım uygulanmalıdır. Tedavi çoğu kez uzun bir süre gerektirir. Değişik tedavi modellerinin birlikte ya da birbirini izleyerek kullanılması gerekebilir.^{5,46} Alerjik rinit tedavisinde, sorumlu alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. Korunma mümkün değilse veya yetersiz ise ilaç tedavisine geçilir. Aşılar tedavinin en son aşamasında, uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır.⁶³

Alerjik rinit tedavisinde alerjenden korunma ve çevre kontrolü, medikal tedavi, immünoterapi ve yardımcı cerrahi girişimler olmak üzere 4 yaklaşım vardır. Bu tedavi modelleri hastanın durumuna göre tek tek ya da birlikte uygulanabilir.^{5,7,45}

Alerjenden Korunma ve Çevre Kontrolü

Hava yoluyla etkili olan bir alerjenin yaratacağı reaksiyonu önlemenin en etkili yolu, o alerjenin solunum yolu mukozasıyla temasını önlemektir. Alerjik rinit tedavisinde başarı için ilk koşul alerjenden korunmaktır. Önlem alınması gereken alerjenler polenler, mantar sporları, ev tozu akarları, kedi ve köpek gibi ev hayvan alerjenleri ve böcek alerjenleridir. Alerjenden korunma ve çevre kontrolü girişimlerinde alerjen

gruplarının tümü birlikte değerlendirilmeli ve önlemler tümüne karşı alınmalıdır. Alerjik rinitli hastaların zaman içerisinde farklı alerjenlere karşı spesifik IgE oluşturabileceği unutulmamalıdır.⁵ Çevredeki alerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki vardır.⁶³ Polenlerden korunmada, polen mevsiminde ev dışı aktiviteler kısıtlanmalıdır. Polen yoğunluğu, günler arasında ve gün içinde de değişiklik gösterebilir. Özellikle sıcak, kuru, rüzgarlı havalarda ve sabah erken saatlerde en yüksek seviyeye ulaşırken, soğuk ve nemli havalarda en düşük seviyeye iner.⁶³ Ev içi alerjenlerden korunmada; zamanın önemli kısmı ev içinde geçtiğinden asıl kontrolün ev içi alerjenleri olan ev tozu, mantar, hayvan ve hamam böceği atıklarını kapsamaları gereklidir. Akarlar için çevre kontrolü yatak takımları, kumaş kaplı mobilya ve içi doldurulmuş oyuncaklar üzerine yoğunlaştırılmalıdır. Odalar sık sık havalandırılmalıdır. Kuş tüyü yastıklardan ve yünlü battaniyelerden kaçınılmalıdır. Yatak takımları için ev tozu akarları gelişimine izin vermeyecek özel sentetik kumaşlar kullanılabilir. Bunlar hafta da bir 60 °C ısıda yıkanmalıdır. Bu tedbirlerin yanında gerek ev içi gerekse ev dışı hava kirliliğinin alerjik semptomları ve hasta rahatsızlığını artıracak unutulmamalı, bunun için aktif veya pasif sigara içiciliği önlenmeli, ayrıca mümkün ise hava kirliliği olmayan bölgeler de oturulmalıdır.⁶³

Medikal Tedavi

Alerjik rinitlerin tedavisinde günümüzde sıklıkla ilaçlara başvurulmaktadır. İlaç tedavisi sadece semptomatik kontrolü sağlamada etkili olmakta, hastalığın seyrini etkilememektedir. İlaç tedavisinin olumlu yanları, hızlı yanıt alınabilmesi, tedavinin izleyeceği yolun bilinmesi ve yan etkilerinin sınırlı olmasıdır. Olumsuz yönleri ise yan etkilerinin varlığı, uzun süreli uygulamalarda etkinliğin azalması, ekonomik yükü ve hastalığın seyrini değiştirmemesidir.⁶³ Alerjik rinitin medikal tedavisinde aşağıdaki ilaç grupları kullanılmaktadır.

1. Oral antihistaminikler
2. Topikal nazal kortikosteroid spreylere
3. Sistemik kortikosteroidler
4. Oral veya topikal nazal dekonjestanlar
5. Mast hücresi stabilizörleri
6. Topikal nazal antihistaminikler.⁶³

Antihistaminikler

Klasik antihistaminikler, reseptör düzeyin de histaminle kompetitif inhibisyona girerek onun etkisini hızla inhibe ederek etki gösterirler. Bu inhibisyon sonucu alerjik rinit semptomları olan hapşıma, burun akıntısı ve kaşıntı hafifler. Burun tıkanıklığı üzerine etkileri yoktur.⁶⁴ Semptomlar en üst düzeydeyken bile antialerjik etkileri yüksektir. Bu nedenle alerjik rinite yönelik medikal tedavide ilk başvurulanan ajanlardır. Tedaviye alerjenle karşılaşmadan 1–2 hafta önce başlanılırsa daha etkili olurlar. Antihistaminiklerin topikal olarak doğrudan nazal kavitede kullanılan sprey formları da vardır.^{5,45,65} Antihistaminikler, sedasyon yapıcı etkileri esas alınarak sedasyon yapan ve yapmayan olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu etki, ilacın kan-beyin bariyerini geçiş hızına bağlıdır. Lipofilik olanlar bu bariyeri hızla geçerler ve sedasyon yaparlar. Sedatif antihistaminikler santral sinir sistemindeki H₁ reseptörlerine ilaveten muskarinik, kolinerjik, alfa adrenerjik reseptörlere de etki ederler ki, bu etkiler antihistaminiklere ait diğer yan etkilerin sebebidir.⁶⁶ Sedasyon yapmayanların ise lipofilik özellikleri azaltılmıştır ve kan-beyin bariyerini yavaş geçerler.⁶⁷ Antihistaminiklerin primer etkisi göz, burun ve boğazda kaşınma hissini, konjesyonu, refleks hapşırmayı, gözyaşı ve burun akıntısını azaltmalarıdır. Alerjik yanıtın geç fazında oluşan konjesyona etkileri yoktur.⁶⁸

Klasik Antihistaminikler

İlk olarak 1937 de Avrupa'da kullanılmaya başlanmıştır. Klasik antihistaminiklerin etkisi genelde çabuk başlar, 1–2 saatte plazma pik düzeyine ulaşır ve etki 4–6 saat kadar devam eder.⁶⁹ Klasik antihistaminikler lipofiliktirler, iyi absorbe olurlar. Bu nedenle santral H₁ reseptörlerine afiniteleri yüksektir. Karaciğerde metabolize olur, renal ve gastrointestinal yol ile atılırlar. Karaciğerde metabolize olan birçok ilaçla etkileşime girerler. Klasik antihistaminikler lipofilik oldukları için kan-beyin bariyerini hızla aşarlar ve santral sinir sisteminde H₁ reseptörlerine bağlanarak sedatif veya hipnotik etki oluştururlar. Latent psikomotor değişiklikler dikkat ve motor kabiliyet gerektiren aktiviteleri etkilerler.⁷⁰ Yine bu ajanlar antikolinerjik etkiye sahiptirler, bu etki tüm solunum yolları boyunca mukoza tabakasının kurumasına neden olur. Ek olarak antikolinerjik etki ile taşikardi ve palpasyonla birlikte kardiyak stimulasyon oluşması, görmede bulanıklaşma, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, üriner retansiyon ve empotansa neden olabilirler.⁷¹ Klasik antihistaminiklerin diğer ilaçlarla etkileşimleri

önemlidir. Santral sinir sistemini deprese eden monoaminooksidaz (MAO) inhibitörlerinin, trisiklik antidepresanların, alkolün, antiparkinson ilaçların, barbitüratların ve tranklizanların etkisini artırırlar. Klasik antihistaminiklerin sedatif ve antikolinerjik yan etkilerine karşı ikinci kuşak antihistaminiklerde bu etkiler yok denecek kadar azdır.⁷² Terfenadin ve astemizolün aşırı doz kullanıldığı da ventriküler aritmi yaptığı görülmüştür. Bu EKG'de QT uzaması, ST çökmesi şeklinde görülür. Makrolid ve antifungal ilaç kullananlarda, terfenadin ve astemizol metabolizması kompetitif inhibisyona uğrayarak azalır bu da antihistaminiklerin plazma düzeylerinin toksik seviyelere çıkmasına sebep olur.⁶³ Setirizin ve feksofenadin karaciğerde metabolize olmadan idrarla değişmeden atılırlar.⁶⁶ Antihistaminiklerin diğer yan etkileri; gastrointestinal sisteme ait iştah kaybı, bulantı, kusma, kabızlık, diare ve karın ağrısıdır. Antikolinerjik ve antimuskarinik etkilere bağlı olarak ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve sık idrara çıkma, çarpıntı, görmede bulanıklık, hipotansiyon, baş ağrısı, ellerde güçsüzlük, karıncalanma ortaya çıkabilir.⁶³

Yeni Grup Non-Sedatif Antihistaminikler

Yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve antikolinerjik etkilerini azaltarak farmakolojik etkilerini korumak ve güçlendirmek amacıyla yeni grup antihistaminikler geliştirilmiştir. Yeni kuşak antihistaminikler H₁ reseptörleriyle kompetisyonun yanın da, mediyatörlerin intrasellüler yapımını azaltmakta, hücre degranülasyonunu önleyerek de etki göstermektedirler.⁷¹ Bu ajanlar büyük ölçüde lipofobik olduğu için kan beyin bariyerini minimal düzeyde geçerler ve çok daha az sedasyona neden olurlar. Antikolinerjik etkileri yok ya da çok az olduğu için glokom ve prostat hipertrofisinde güvenle kullanılabilir. İlaç etkileşimleri de daha azdır. Yarılanma süreleri değişmekle birlikte genellikle uzun etkilidirler. Yeni kuşak H₁ reseptör antagonistlerinin birkaç kardiyak potasyum (K⁺) kanalını bloke ettiği gösterilmiştir.⁷³ İnsan kalbinden klonlanan ve memeli hücre dizilerinde bulunan hKv1.5 kanallarını bloke ettikleri gösterilmiştir.⁷⁴ Bu kanallar insan kalbinde atrial aksiyon potansiyelinin süresinin kontrolüne katılan ultra hızlı gecikmiş alternatör kanalların karşılığıdır.⁷⁵

Azelastin ve levokabastin topikal amaçla kullanılabilen antihistaminiklerdir. Yapılan çalışmalarda topikal antihistaminiklerin hapşıрма, burun akıntısı gibi alerjik semptomları önleyebildiği gözlenmiştir.⁶³

Rupatadine fumarate

Rupatadin spesifik reseptörlerle etkileşim yoluyla hem antihistaminik hem de anti-PAF (platelet aktive edici faktör) etkiler gösteren ikinci kuşak antihistaminiktir.⁷⁶ Kimyasal yapısı; 8-kloro-11-[1-[(5- metil-3-piridinil) metil] piperidin-4-ylidene]-6,11-dihidro-5Hbenzo[5,6]siklohepta[1,2-b] piridine fumarate'dır. Yarılanma ömrü 6 saat, oral alımı takiben hızla emilmekte ve biyoyararlanımı da %50'den fazladır.⁷⁶ Piridin metil grubunun karboksilik aside oksidasyonu, piperidin nitrojenin N-dealkilasyonu ve trisiklik halka sisteminde 3,5,6 pozisyonlarının hidroksilasyonu olarak adlandırılan oksidatif süreçler rupatadinin ana biyotransformasyon yollarıdır. Metabolitlerin bazıları antihistaminik aktiviteyi sürdürürler ve ilacın toplam aktivitesine ve uzun etki süresine kısmen katkıda bulunurlar.⁷⁷ CYP3A4 invitro olarak rupatadinin biyotransformasyonundan sorumlu esas izoenzim olarak tanımlanmıştır ve biyotransformasyonunda genetik polimorfizm muhtemel değildir.⁷⁸ Rupatadine insan plazma proteinlerine %98–99 oranında bağlanır. Safra ile atılım en önemli eliminasyon yoludur. Oral olarak alındığında önemli oranda presistemik metabolizasyona uğrar. İlaç etkileşimi nedeniyle ketokonazol, eritromisin ve diğer olası CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.⁷⁸ Rupatadine yüksek reseptör bağlanma afinitesine sahiptir (K_i 1,6 nM), bu da molekülün histaminle indüklenen IL-6 ve IL-8 üretimini terapötik dozlarda ulaşılan plazma düzeylerinin altındaki konsantrasyonlarda inhibe etmesine olanak tanır.⁷⁹

Topikal Nazal Kortikosteroid Spreyler

Alerjik rinitin medikal tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur. Alerjik rinitin tüm semptomları üzerinde düzeltici etkisi vardır, ancak bu etkinin ortaya çıkması için 5–7 günlük bir süre gerekir. Bu nedenle erken dönemde rahatlama sağlayabilmek için kortikosteroid nazal spreyler antihistaminiklerle kombine edilebilir. Yapılan kontrollü çalışmalarda, topikal kortikosteroid spreylerin uzun süre kullanılmalarına rağmen sistemik yan etkilerinin yok denecek kadar az olduğu gösterilmiştir.^{5,46} Topikal yan etkileri arasında irritasyon, yanma, reaktif hapşırık gibi şikayetler genel de birkaç gün içinde kaybolur. Burunda kuruma ile birlikte kabuklanma görülebilir. Nadiren septal perforasyon vakaları da bildirilmiştir.⁸⁰ Flunisolid, flutikazon propiyonat, budesonid, triamsinolon asetonid ve beklamethazon topikal kullanılan preparatlardır.⁶³ İntranazal kortikosteroid tedavisinin başarılı olması hastanın ilacı doğru ve düzenli kullanması ile mümkündür. Özellikle spreyin kullanım şeklinde septuma doğru değil de sagittal planda

uygulanması hastaya öğretilmeli, nazal hava yolu mümkün olduğu kadar temiz tutulmalıdır.⁶³

Sistemik Kortikosteroidler

Alerjenlere karşı oluşan erken ve geç cevabı inhibe eder, nazal mukozadaki eozinofil sayısını düşürür, burun mukozasındaki mast ve T hücrelerini azaltır, inflamatuvar mediatör salınımını azaltarak etki gösterirler.⁸¹ Alerjik rinitin tüm semptomlarına özellikle de burun tıkanıklığı üzerine etkilidirler.⁶³ Sistemik kullanım da yan etkileri bakımından yüksek risk taşırlar. Bu nedenle sistemik kortikosteroidler alerjik rinit tedavisinde kesinlikle ilk başvurulacak ilaç grubu değildirler. Önceki ilaç tedavilerinin etkisiz kaldığı, şiddetli semptomlarla seyreden, nazal polipozisle birlikte olan ve özellikle anozmi gelişmiş hastaların tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin kullanılması gerekebilir. Çocuk ve hamilelerde yan etkilerinden dolayı kullanılmamalıdır.⁸²

Oral ve Topikal Dekonjestanlar

Dekonjestanlar alerjik rinitli hastaların en önemli yakınmalarından biri olan burun tıkanıklığı (konjesyon) üzerinde kısa sürede etkili olmaktadır. Bu nedenle tedavi süresinin başında hasta da hızlı semptomatik düzelme yaratmak ve uygulanacak topikal kortikosteroid spreylere daha etkili olabilmesi amacıyla kullanılırlar.^{5,45,46} Kullanılan dekonjestanlar alfa agonistler (fenilefrin, oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin) ve noradrenalin salgılatanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) olarak sıralanabilir. Nazal mukozayı besleyen kan damarlarında vazokonstrüksiyona yol açarak konjesyonu azaltırlar. Bu etkinin kaşıntı, hapşırtma ve burun akıntısı üzerine etkisi yoktur.⁸³

Mast Hücre Stabilizatörleri

Bu ajanlar, mast hücrelerini stabilize ederek degranüle olmasını engelleyerek etki gösterirler. Etkili olabilmesi için tedaviye alerjik reaksiyon gelişmeden başlanmalıdır.^{5,44,46} Etki süresi kısa olduğundan sık kullanım gerekliliği hasta uyumunu zorlaştırır. Yaşlı, çocuk ve hamilelerde güvenle kullanılabilir ancak intranazal steroidler kadar etkili değildirler.⁸⁴

İmmünoterapi

Alerji tedavisinde immünoterapinin geçmişi 1910'lara kadar dayanır. Belirli bir

alerjenin giderek artan dozu alerjik kişiye verilerek, o kişide oluşmuş duyarlı IgE antikorlarının aktivitesini bloke edecek IgG antikorlarının gelişmesini sağlayıp uzun ve kalıcı bir iyileşme oluşturmak immünoterapinin amacıdır. İmmünoterapi başlangıcında alerjen spesifik IgE ve IgG seviyeleri yükselir. Daha sonra IgE seviyesi düşer ve IgG seviyesi artmaya devam eder. IgG antikorları alerjeni bloke edici antikorlar olarak hareket ederler ve IgG, IgE'nin alerjen bağlama yeri ile yarışarak IgE'ye bağlı mast hücre aktivasyonunu engellerler. İmmünoterapinin spesifik IgG'de, özellikle IgG1 ve IgG4 alt sınıflarında artışa neden olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Bu tedavi yönteminin amacı, hastaların duyarlılıklarını azaltmak ve dolayısıyla semptomlara engel olmaktır.⁸⁶ Alerjen yoğunlukla deri altına verilmekle beraber son zamanlarda sublingual yolla da kullanılmaktadır. İmmünoterapi uygulayabilmek için sadece teorik bilgi yetmez, mutlaka klinik deneyim gerekir. Alerjik rinit için uygulanacak immünoterapide dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır.^{5,44,46,87}

- Rinitin etiyolojisi mutlaka Tip1 IgE bağımlı aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olmalıdır

- Alerjik rinit, güçlü ekstreleri bulunan alerjenlere karşı olmalıdır
- Hasta alerjene karşı hiçbir şekilde korunamıyor ve alerjenle temas önlenemiyorsa, immünoterapi gereklidir
- Hastadaki semptomların şiddet ve yoğunluğu, immünoterapi için harcanacak zamana, paraya ve risklere değmelidir
- İmmünoterapi bazı istisnalar dışında okul öncesi çocuklara ve yaşlılara önerilmemektedir

Ağır akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, beta blokör kullanımı ve gebelik, immünoterapi için kontraendikasyon oluşturur. Ancak başlatılmış bir immünoterapi gebelik halinde de sürdürülebilir.^{5,46} İmmünoterapiye bir kez başladıktan sonra hastanın tolere edebileceği en yüksek doz uygulanmalıdır, immünoterapi ancak en yüksek doz verildiği zaman etkilidir. Eğer 1 yıldan sonra hastanın semptomlarında bir düzelme olmamışsa immünoterapi sonlandırılmalıdır.^{5,46} Anafilaktik şok immünoterapinin en önemli komplikasyonudur.⁴⁶

Cerrahi Tedavi

Medikal teavilerin etkisiz kalması veya anatomik patolojilerin varlığında cerrahi müdahale yapılabilir. Rinitlerde cerrahi, medikal tedaviyi desteklemek amacıyla anatomik anomalilerin düzeltilmesi, hipertrofik konkaların küçültülmesi, polipler gibi geri dönüşü

olmayan hastalıklı dokuların çıkarılması ve sinir eksizyonu ile parasempatik sinir sistemi etkisinin önlenmesi şeklinde sıralanabilir. Cerrahi yöntem seçilirken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmeli ve nazal fonksiyonlarda mümkün olduğunca korunmalıdır.^{46,88}

2.7. Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde olup ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır.⁸⁹

Alerjik rinitin patogeneze bakıldığında atopinin büyük rolünün olduğu göze çarpmaktadır. Alerjik rinite ek olarak, astımın ve atopik dermatitin etyolojisinde de atopi suçlanmaktadır.³ Geç faz reaksiyonlarında eozinofillerden salınan sitokinler serbest oksijen radikallerinin üretilmesinde major rol oynamaktadır.⁹ Oksidatif stresin bu aşamadan sonra enflamasyonun artarak devam etmesinde major rol oynadığı düşünülmektedir.^{3,9} Astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi birçok alerjik hastalık da, oksidatif stresin ilgisini gösteren çok fazla delil vardır.⁹

Oksidatif stres sadece enflamasyon sonucun da değil, aynı zamanda çevresel hava kirliliğine ve sigara dumanına aşırı maruz kalma sonucunda da meydana gelir. Oksijen aerobik yaşam için gereklidir ancak buna zıt olarak atmosfer konsantrasyonun da bile toksik olabilir. Oksidanlar, diğer moleküllerden elektron kabul ederek birçok bileşikte geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz değişikliklere yol açabilen yüksek derecede reaktif moleküllerdir. Okside edici ajanlar arasında yer alan serbest radikaller, dış yörüngesinde eşlenmemiş elektron ya da yüksek elektron alma isteğine sahip eşlenmiş elektronlar taşıyan, elektrik yüklü ya da yüksüz olabilen atom ya da moleküllerdir.⁹⁰

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen

radikali" elde edilir. Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta radikal olmayan yapıyı radikal hale dönüştürebilirler.⁹¹ Toksik etkili olan moleküler oksijen değil, tam indirgenmemiş oksijen metabolitleri ile elektromanyetik dalga oluşumuna neden olan oksijen radikalleridir.⁹² Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla yani oksijenin suya indirgenmesi sırasında yer alan tek elektron aktarmaları sırasında çok sayıda ve yüksek derecede reaktif oksijen ürünleri oluşmaktadır.^{93,94} Çoğu biyolojik moleküle bakıldığında sadece eşlenmiş elektron içeren radikal olmayan maddeler oldukları görülür.^{90,93} Elektronlar yörüngelerde eşlenmiş şekilde bulundukların da daha dengeli olurlar. Bu da serbest radikallerin diğer radikal dışı biyolojik moleküllerden daha etkili olmasını açıklar.⁹³

Oksidatif stres varlığında serbest radikaller, hücre membranında bulunan poliansatüre yağ asitlerini, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bir dizi kimyasal reaksiyon sonucunda karbon gazlarına (etan ve pentan) ve aldehitlere parçalamaktadırlar. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünlerinden birisidir.⁹⁵ Serbest radikal artışı, malondialdehit düzeyinin de artmasına neden olur. Bu nedenle malondialdehit organizmadaki oksidatif stresin bir belirtici olarak kullanılmaktadır.⁹⁶ Serbest radikaller lipidlerin dışında hücrelerin protein, nükleik asit, karbonhidrat gibi yapı taşlarına ve enzimlerine de etki ederler.⁹⁷ Böylelikle membran hasarı, organ fonksiyonlarının kaybı, metabolik işlevlerde azalma, genetik materyalde mutasyon ve kromozom kırıklarına neden olurlar. Bunların sonucunda ise hücre hasarı ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalar ateroskleroz, diyabet, romatoid artrit, parkinson, katarakt gibi hastalıkların, kanser gelişimine yatkınlığın ve yaşlanmanın oksidatif süreçle ilgili olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.⁹⁸

Serbest radikaller hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar. Stabil değildirler. Elektron konfigürasyonlarını pozitif yüke dengelemeleri gerektiğinden çok aktiftirler.^{96,99} Aerobik hücrelerdeki serbest radikal biyokimyasının en önemli reaktanları oksijen ve onun radikal türevleridir. Tam olarak indirgendiği reaksiyonlarda son ürün olarak suya dönüşen oksijen, redüksiyonun ara basamakların da reaktif metabolitlerini verir. Örneğin, bir elektron alarak indirgenmesi, nikotin amid difosfat hidrojene bağlı olarak dehidrogenazdan elektron sızmasına ve süperoksit radikali oluşumuna yol açar.¹⁰⁰

Organizmada hücrenin farklı bölümlerinde oluşan biyokimyasal reaksiyonlar farklı derecede radikaller meydana getirmekte, sonuçta sürekli olarak serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır.¹⁰¹ Organizmada serbest oksijen radikallerine karşı güçlü bir savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal tutucuları ve bazı enzim sistemlerinden oluşan bu savunma mekanizmalar sayesinde serbest radikallerin zararlı etkileri ortadan kaldırılır.^{96,102}

Serbest radikallerin direkt ölçümünde Elektron Spin Resonance tek metoddur, fakat birçok reaktif oksijen türlerinin değişici doğası onların invivo ölçümünü zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda ekshale edilen havanın biriktirilmesi ve analizine olanak sağlanması alerjik respiratuvar bozukluklarda nitrik oksid ve hidrojen peroksidin direkt olarak değerlendirilmesine izin vermiştir. Bununla beraber birçok araştırmacı serbest oksijen radikallerinin değerlendirilmesinde indirekt ölçümlere güvenmektedir. Serbest oksijen radikalleri tarafından zarar verilmiş ürünlerin ölçümü bunların indirekt ölçümünde kullanılan en yaygın tekniktir. Bu zarar görmüş ürünler footprints olarak adlandırılır. Ancak bu footprintsler her bir özel serbest oksijen radikalleri için spesifik değildir.

Oluşan reaktif oksijen ürünlerinin başlıcaları süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve singlet oksijendir.

Süperoksit Radikali: Aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali meydana gelir.^{94,103} Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikali oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonu başlatabilir.¹⁰⁴ Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyon da dioksijen ve hidrojen peroksit demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan hidroksil radikallerini oluşmaktadır. Üretilen bu hidroksil radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir.¹⁰⁵ Oksijen radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlar da veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynamaktadır. Süperoksit radikali çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz enzimi ile katalizlenmektedir. Süperoksit radikali ortaya çıktığı anda ortamdan uzaklaştırılmazsa diğer radikallerin oluşması

kaçınılmazdır.¹⁰⁶ Süperoksit radikali aynı zamanda nötrofillerce hidroklorik asit oluşumunda da rol alır.¹⁰⁷

Hidrojen Peroksit: Oksijenin enzimatik olarak iki elektron alarak indirgenmesi ya da süperoksit radikalının enzimatik veya nonenzimatik dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit meydana gelir.¹³⁵ Hidrojen peroksit yapısında çiftlenmemiş elektron içermez ve bu nedenle gerçekte serbest radikal özelliği taşımaz, reaktif bir ürün değildir. Demir ve bakır gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit radikali ile tepkimeye girer ve etkin bir oksidan ajan olan hidroksil radikalini oluşturur.¹⁰⁸

Hidroksil Radikali: Serbest radikaller içinde son derece reaktif bir oksijen radikali olan hidroksil radikali hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaldır. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşur. Yarılanma ömrü çok kısadır. Meydana geldiği ortamda büyük hasara neden olur.¹⁰⁸ Hidroksil radikalının sebep olduğu en iyi gösterilmiş biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. Hidroksil radikali membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden karbon (-C) atomunun birinden hidrojen (H) atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir. Bu reaksiyon sonun da membranda - C - radikali kalır. Bu - C - radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikali reaktiftir ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır. Böylece hidroksil radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipit hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipit hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikalleri ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler.^{91,109}

Singlet Oksijen: Singlet oksijen, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalının dismutasyonu ve hidrojen peroksidin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da neden olur. Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen organizmadaki proteinler ve aminoasitlerle reaksiyona girerek önemli biyolojik hasarlar oluşturabilir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir.¹⁰⁸ Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkca olduğu tespit edilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle

peroksil radikalleri, alkoksil radikalleri, karbon merkezli radikaller veya tiol radikalleri oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olabilirler.⁹⁴

2.7.1. Organizmada Serbest Radikal Reaksiyonlarını Arttıran Faktörler

Serbest radikal artırıcı faktörler eksojen ve endojen olmak üzere iki grupta toplanabilir.¹¹⁰

A. Eksojen faktörler:

1. Diyetel Faktörler: Hayvansal proteinlerden zengin beslenme, doymamış yağ asitlerince beslenme, fazla kalorili beslenme, az sebze-meyve yenmesi, yiyeceklerin uygun olmayan ortam ve koşullarda hazırlanması ve alkol kullanma
2. Çevresel Faktörler: Hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksit çevre ve radyasyon
3. İlaçlar: Kemoterapotik ilaçlar ve glutatyon tüketen ilaçlar

B. Endojen faktörler

1. Yoğun egzersiz, sedanter yaşam Stres
2. Kronik hastalıklar
3. Diyetel antioksidan alınımasını etkileyen koşullar (malabsorbsiyon, kolestaz).

2.7.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri (lipid peroksidasyonu)

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır.¹¹¹ Lipit peroksidasyonu serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir otokatalitik zincir reaksiyonudur. Böylece hücre zarının lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.¹¹² Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikale dönüşmektedir. Benzer

şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır.¹¹¹ Doymamış yağ asidindeki metil grubundan bir hidrojen atomunun kopanmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve yağ asidinden yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder.¹¹³ Bir çok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti yeni radikaller verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonları başlatacak olan serbest radikalleri oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur.¹¹³

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını da okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler.¹¹³

2.7.3. Malondialdehit Oluşumu

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonu ve eikozanoid sentezinde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağıdır.^{108,114} Lipid peroksidasyonun derecesinin ölçülmesinde de sıklıkla MDA kullanılır. Malondialdehit membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olarak iç membranın bazı özelliklerini değiştirir ve diffüze olabildiğinden DNA'nın nitrojen bağları ile reaksiyona girebilir. Bu özelliklerinden dolayı MDA; mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir.¹⁰⁸ Membranda bulunan doymamış yağ asitleri ve protein içeriğinin fazla olması peroksidasyonun yayılmasını artırır. Buna karşılık membranda kolesterolün varlığı peroksidasyonu baskılamaktadır. Demir ve bakır iyonları ya da bu iyonların fosfat esterleriyle oluşturduğu basit şelatlar, Hb ve miyoglobin gibi demir içeren proteinlerlipid peroksitinin yapısını bozarak peroksidasyonu sonlandırmaktadır. Ayrıca C ve E vitamini gibi zincir reaksiyonları durduran, kıran antioksidanların varlığı

da peroksidasyonun sonlandırılmasını sağlarlar. Lipit peroksidasyon ürünlerinin özellikle de aldehitlerin uzun yaşam süreli olmaları, hücre zarlarını kolaylıkla geçebilmelerinden dolayı lipit peroksidasyonun hedef organdaki etkilerinden büyük oranda aldehitlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{108,115}

2.7.4. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Proteinler serbest radikal etkisine karşı doymamış yağ asitlerinden daha az hassastırlar ve başlayan zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin amino asit içeriğine göre değişir. Doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin reaktif oksijen türleri ile reaktivitesi yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu ve proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları şeklindedir.¹¹⁶ Aromatik aminoasitler de (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler.¹¹⁷

2.7.5. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Karbonhidratların proteinlere bağlanması, proteinleri serbest radikal hasarına daha duyarlı kılar. Glukoz ve mannoz gibi monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzalaldehitler oluşabilir. Okzalaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar.^{108,118} Ayrıca diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde de önemli rol oynarlar.¹¹³ Enflamatuvar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfnüveliökositlerden extrasellüler sıvıya salınan hidrojen peroksit ve süperoksit radikali buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidin parçalanmasına neden olur.¹¹⁹ Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur.¹²⁰

2.7.6. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

Serbest oksijen radikalleri etkilerini DNA'nın temel taşı olan nükleotidin yapısı içinde yer alan pürin ve pirimidin bazları üzerinde gösterirler. Serbest oksijen radikallerinin nükleik asitler ve DNA üzerine etkisiyle; DNA zincirinde kopmalar bazlar da kırılmalar ve hasar oluşur. Sonuçta sitotoksosite, mutasyon ve malign değişim potansiyeli oluşabilir. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşarak hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.^{108,121}

Reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir.¹¹⁹ DNA hasarlarının oluşumun da yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit, peroksinitrit, dinitrojen trioksit ve nitrik asit gibi reaktif ürünler, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler.¹²²

2.7.7. 8-OH deoksi-Guanin Oluşumu

DNA'nın oksidasyonu ile oluşan baz modifikasyonlarından en fazla bilinen ve üzerinde en çok çalışılan 8-OHdG'dir. Cu^{+2} iyonları en çok guanin-sitozin'ce zengin bölgelerde bulunduğundan, en fazla oksidatif hasara maruz kalan baz guanindir. Bu iyonların polianyonik karakterde olan DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlandığını ve hidrojen peroksit ile etkileşime girerek DNA hasarını başlattığını gösterilmiştir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8-OHdG'dir. Hidroksil radikali pürin bazları ile C₄, C₅ ve C₈ pozisyonların da reaksiyona girerek sırasıyla C₄-OH-, C₅-OH-, ve C₈-OH- pürin radikallerini oluşturmaktadır.¹²³ C₄-OH- ve C₅-OH-pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluştururlar. C₈-OH-pürin radikallerinin bir elektronlarının oksidasyonu ve bir elektronlarının redüksiyonu ile sırasıyla 8-hidroksipürinler (7,8-dihidroksi-8-oxo-pürinler) ve formamidopirimidinler oluşur. Her ikisi de hem oksijenli hem de oksijensiz ortamlarda meydana gelebilmektedir. İndirgeyici ajanlar formamidopirimidinlerin oluşumunu artırırken 8-OH-pirimidinlerin oluşması için oksijenli ortam gerekmektedir. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının belirlenmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir.¹²⁴ Dehidrasyon

ve deaminasyon reaksiyonlarına yalnızca sitozin katılabilmektedir. Böylece sitozin; glikol dehidrasyonla urasil, glikol deaminasyon ile 5-hidroksi urasil, dehidrasyon ve deaminasyon ile de 5-hidroksisitozini vermektedir.¹²⁵ Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi beş karbon atomunun herhangi birinden bir hidrojen atomunun çıkmasıyla olmaktadır.¹²⁶ Şeker radikalleri birçok farklı reaksiyonla meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C₄ merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. C₁ merkezli radikallerin oksidasyonu ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikale moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır. Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C₅ merkezli peroksil radikali oksil radikale dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır. DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir. Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagenesis, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır.¹²⁷

2.8. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta antioksidan savunma sistemi adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı koymaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmakta ve savunma sistemin de öncelikle enzim sistemleri etkili olmaktadır.¹²⁸ Organizma çok hassas bir denge sayesinde fizyolojik aktivitelerinin doğal sonucu olarak oluşan serbest radikal nitelikli biyokimyasal ürünleri oksidan- antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir sistemle dengede tutmayı başarır. Tehlikeli olan durum oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin herhangi biri lehine bozulmasıdır.¹²⁹ Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin

artırılması olarak tanımlanan beş farklı yol ile gerçekleşir.¹³⁰ Bazı otörler antioksidan savunmayı komponentlerin enzimsel olup olmadığına bakarak, katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazın rol aldığı “enzimatik antioksidan savunma” ile tokoferol, askorbat, glutatyon, ürik asit, glikoz gibi maddelerle gerçekleştirilen deoksidasyon işlemlerini “nonenzimatik savunma” olarak tanımlarken.¹³¹ bazı otörler de endojen ve eksojen antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayırmaktadırlar.¹³²

1- Enzimatik Antioksidanlar: Antioksidan sistemde öncelikle enzim sistemleri etkilidir. Bunlardan en önemlileri mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz ve glutatyon redüktaz’dır.¹⁰⁸

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, süperoksidi detoksifiye eden enzimdir. Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli devam eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksitin zararlı etkilerine engel olurlar.¹³³

Süperoksit Dismutaz: Organizmada serbest radikallere karşı ilk savunma süperoksit dismutaz enzimiyle gerçekleşir. Süperoksit dismutaz süperoksit radikallerinin hidrojen peroksitide dismutasyonunu katalizleyen enzim grubudur. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. Hücreden hidrojen peroksit çıkarılması için süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır.¹³³ Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır.¹³⁴ Süperoksit dismutaz ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan hidrojen peroksit ise katalaz ile suya indirgenir.¹³⁴

Glutatyon Redüktaz: Glutatyon redüktaz sitozol ve mitokondri de lokalize bir enzimdir. Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş glutatyonun tekrar indirgenmiş olan glutatyonla dönüşmesi gerekir. Glutatyon redüktaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat varlığında indirgenme reaksiyonunu katalizler. Redükte glutatyonun yüksek konsantrasyonları ve okside glutatyonun düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gereklidir. Glutatyon, protein sülfidrillerinin oksidasyonunu geriye çevirir. Yüksek oksitlenmiş glutatyon düzeyleri protein sülfidrilleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden karışık glutatyon-protein sülfidrilleri oluşturur.¹³⁴

Glutasyon Peroksidaz: Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesini kataliyen enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz glutasyon harcayarak hidrojen peroksitin redüksiyonunu katalizler.¹³⁵ Selenyum bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki tipi vardır. Selenyum bağımlı olan glutasyon peroksidaz hem hidrojen peroksit hem de lipid hidroperoksitlerini metabolize ettiği halde, selenyumdan bağımsız glutasyon peroksidaz ise yalnızca lipid hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir.¹³²

Katalaz: Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilir.¹³⁶ Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır.⁹³ Hidrojen peroksit oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle veya hidrojen peroksit oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır.¹³⁶

2- Enzimatik olmayan antioksidanlar vitamin E, beta karoten, retinoidler, vitamin C, melatonin, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyogloblin, albümin, bilirubin, ve glutasyon'dur.

E Vitamini (alfa-tokoferol): Alfa-tokoferol yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin alfa-tokoferole karşı çok yüksek afinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikale aktarırlar.¹³⁷ Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır. Oluşan serbest alfa-tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece alfa-tokoferol kolay reversibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürüne okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır.⁹³ Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonların da etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir.^{113,138}

Beta-karoten: A vitamini ön maddesidir ve etkili bir süperoksit radikal tutucu antioksidandır. Biyolojik antioksidanlar arasında en etkili singlet oksijen tutucudur.¹³⁹

C Vitamini (Askorbik Asit): C vitamini hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır. Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, singlet oksijen, süperperoksit ve hidroksil radikalleri ile reaksiyona girerek onları etkisizleştirir. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki lipid peroksidasyonunu önler.¹⁰⁶ C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının alfa-tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur. C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonların da bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir. C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki göstermektedir.⁹³

Melatonin: Pineal bezden salgılanır. Vücutta birçok etkisine ilave olarak direk olarak radikal temizleyici, indirek olarak da antioksidan enzim düzeylerini artırıcı etkisi vardır. Prooksidatif enzimleri (nitrik oksit sentetaz) baskılayarak antioksidan etki gösteren bir hormondur. En zararlı radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır.¹⁰⁸

Glutasyon: Glutasyon, proteinlerdeki sülfidril gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar. Antioksidan olarak önemli bir yer tutan glutasyon, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur.¹⁰⁸

Bazı durumlarda ürik asit, sistin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, ferritin, kreatinin ve östrojenler de serbest radikallere karşı koruyucu rol oynarlar.^{108,140} Besinlere eklenen bütile hidroksitoluen, bütile hidroksianisol, sodyum benzoat, etoksikuin, puropil galate, demir süperoksit dismutaz ve ilaç olarak kullanılan beta blokörler, kalsiyum antagonistleri, sülfidril içeren anjiyotensin converting enzim inhibitörleri ve desferroksamin gibi ilaçlar antioksidan etkiye sahiptirler.¹⁴⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine burun akıntısı, hapşıрма, gözlerde sulanma ve kaşıntı şikayeti ile başvuran, alınan anamnez, yapılan fizik ve endoskopik muayene, laboratuvar testleri (Prick testi ve total Ig E) ile alerjik rinit tanısı konulan ve enfeksiyon bulgusu olmayan, son 4 hafta içerisinde antihistaminik, nazal steroid tedavisi almamış, antikolinergik etkili ilaç kullanmayan 100 kişilik hasta grubu ile 30 kişilik sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Bireylere çalışmanın şekli anlatılarak, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair imzalı onam formu alındı.

Çalışma 130 kişi üzerinde yapıldı. Denekler üç gruba ayrıldı. Birinci grup'a 4 hafta süreyle 10 mg/gün rupafin (rupatadin fumarat) tedavisi verilen 50 hasta dahil edildi. Hastaların 30'u kadın, 20'si erkekti. Yaş ortalaması 26,8 idi. İkinci grup'a alerjik rinit tanısı konulan ve tedavi verilmeyen 50 hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü kadın 17'si erkekti. Yaş ortalaması 25,8 idi. Üçüncü grup 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuydu. Kontrol grubunun 17'si kadın 13'ü erkekti. Yaş ortalaması 24,2 idi. Çalışmaya dahil edilen toplam 130 kişiden 2 ml tam kan örnekleri alındı. Bu örneklerin plazma kısmından MDA, lökositlerden ise DNA izole edilerek DNA üzerinde oluşan 8 OHdG tespit edildi. Çalışmaya dahil olan tüm deneklerin sakarin testi ile mukosilier klirens süreleri ölçüldü. Tc99m ile tükürük bezi sintigrafisi çekilerek elde edilen değerlerden maksimum akümülayon (% MA) ve ejeksiyon fraksiyon (% EF) parametreleri hesaplandı. Elde edilen veriler sonucunda rupertadinin nazal mukosiliyer klirens üzerine etkisi sakkarin testi, tükürük bezi fonksiyonlarına etkisi sintigrafik olarak ve oksidatif stres üzerine olan etkisi biyokimyasal (malondialdehit- 8 hidroksideoksiganin) olarak tedavi verilmeyen hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Mukosiliyer klirens ölçümünde; test oda sıcaklığında hasta başı yukarıda olacak şekilde oturur pozisyonda yapıldı. Hastadan burnundaki sekresyonları temizlemesi istendikten sonra 1/4 sakkarin tableti port koton yardımıyla nazal kavitelere birinde inferior turbinat medial yüzeyinin ön sınırından 1–1,5 cm posteriora yerleştirildi. Hastadan hapşırmaması, burnunu çekmemesi ve başını öne eğmemesi istenerek, 30 sn'de bir yutkunması ve tadı hissettiği an belirtmesi istendi. Hastanın tadı hissettiği an hangi dakikanın 30 saniyesine yakınsa, o dakikaya tamamlanarak klirens süresi olarak kaydedildi.

Sintigrafik tetkik için denekler supin pozisyonda yatırılarak 185 MBq (5 mCi) Tc-99m perteknetat'ın intravenöz enjeksiyonundan sonra düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü, genel amaçlı kolimatörü bulunan gama kamera ile her birinden 60 saniye olacak şekilde ardışık 25 dakika boyunca dinamik görüntüler alındı. Görüntüler 128x128 matrix, 1.33 zoom ile toplandı. Sintigrafik çalışmanın 20. dakikasında 3 ml limon suyu ağızdan uyarıcı olarak verildi. Hastalardan bir dakika süreyle limon suyunu ağzında tutması istendi. Böylelikle tükürük bezlerinin maksimum düzeyde uyarılması sağlandı. Toplanan bütün görüntülerde, parotis ve submandibuler bezler çevresine ve zemin aktivite için temporal bölgeye ilgi alanları çizildi. Gama kameranin software programı kullanılarak çizilmiş olan ilgi alanları vasıtası ile her bir bez için ayrı ayrı zaman aktivite eğrileri oluşturuldu. Elde edilen bu eğrilerden maksimum akümülayon ve ejeksiyon fraksiyon değerleri hesaplandı.

Biyokimyasal analiz için tüm gönüllülerden EDTA' lı tüplere 2 ml. kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri +2,-8 derecede 10 dakika boyunca 3500rpm de santrifüj edilerek plazma kısmı malondialdehit çalışması için ependorf tüpe aktarıldı. Lökositlerin bulunduğu şekilli elemanlar ise iki ependorfa aligotlanarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Plazma örneğinden lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit, lökositlerden DNA izole edilerek DNA üzerinde oksidasyon sonucu oluşan 8 hidroksideoksiguanin ürünü tesbit edildi.

3.1. Malondialdehit çalışma prensibi

Malondialdehit konsantrasyonları serum örneklerinde fulorosan dedektörlü HPLC (HPLC-FLD) sisteminde ölçüldü. 50 µL serum örneğine 0,44 M H₂PO₄ ve 42mM tiobarbitürük asit eklenerek 30 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi. Daha sonra çabucak soğutulduktan sonra süpernatant hacmi kadar hacimde alkalın metanol eklenerek 3000 rpm de 3 dakika santrifüj edildi. Analiz için HPLC-FLD sistemi (HP, Agilent 1100 modular systems with FLD detector, Germany) 20 µL numune kullanır. Sistemde kolon olarak RP-C18 (5 µm, 4.6 x 150 mm, Eclipse VDB- C18. Agilent) kullanıldı. Mobil faz olarak metanollü 50 mM KH₂PO₄ tampon kullanıldı (40:60 v/v). Pompanın akış hızı 0.8 mL/dk ya, fulorosan dedektör excitation 527 nm ve emission at 551 nm dalga boylarına ayarlandı. Standart olarak 1,1,3,3 tetraethoxypropane kullanıldı. Sonuçlar µmol cinsinden alındı.

3.2. Lökosit DNA İzolasyonu

Alınan 2 ml tam kan örneğine 3 ml RBC lysis buffer eklendi ve hafifçe alt üst edilerek karışması sağlandı, 5 dakika + 4 °C bekletildikten sonra 3500 rpm de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatant atılır ve altta bulunan beyaz pellet alınarak pelletin üzerine 0.1 ml % 10 luk SDS, 40 mikrolitre proteinkinaz K ve 1.9 ml WBC lysis buffer eklenerek 65 °C su banyosunda 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra tüpe 0,8 ml 9,5 M'lık amonyum asetat ilave edildi. Alt üst edilerek iyice karıştırıldı. 3500 rpm'de santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Süpernatant kısmı dikkatlice alınarak temiz bir tüpe aktarıldı. Süpernatantın üzerine %99'luk etilalkol eklendi. Etilalkol eklendikten sonra tüpün kapağı hemen kapatılarak tüp alt üst edildi ve DNA'nın yoğunlaşması sağlandı. Yoğunlaşan DNA steril bir pipet ucuyla alınarak içerisinde 0.2 ml %70 lik etilalkol bulunan ependorf tüpe aktarıldı.¹⁴¹ DNA hidrolizi için elde edilen DNA örneklerine %66'lık 0,5 ml formik asit ilave edildi ve 150 °C de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler hemen soğutuldu ve -80 C⁰ de formik asit uzaklaştırılana kadar bekletildi. Daha sonra numunelerin üzerine 0,5 ml ultra saf su eklenerek HPLC sistemine verildi.¹⁴² Lökosit DNA bazları için HPLC analizi Erzurum Atatürk Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalı araştırma laboratuvarında bulunan Agilent 1100 modüler sisteminde yapıldı.

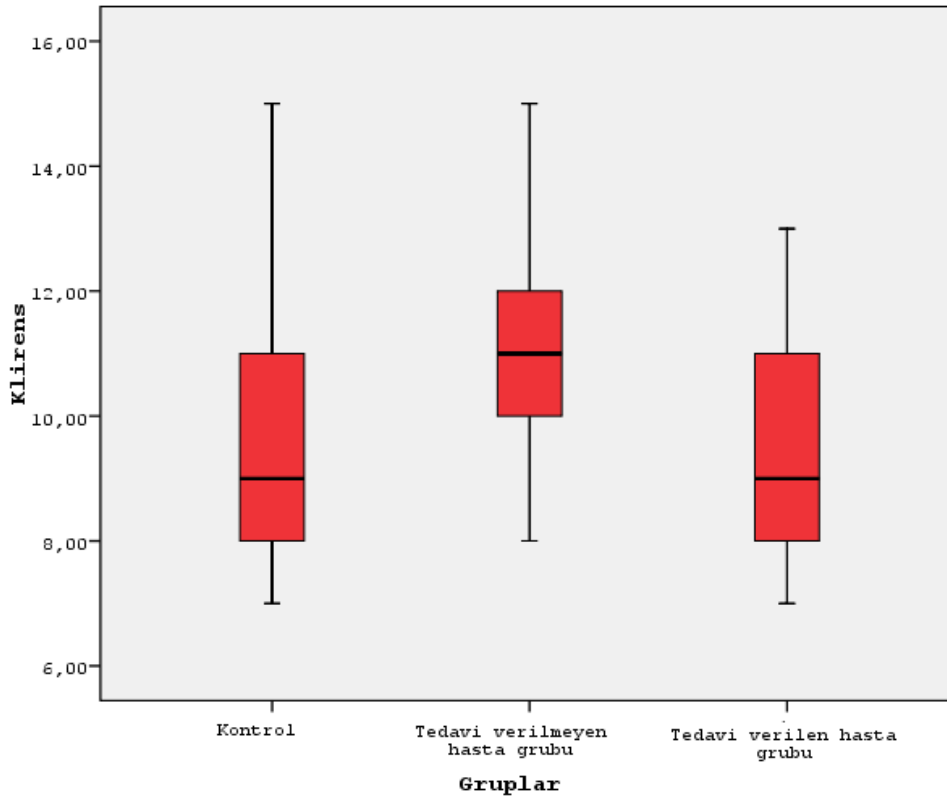
3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 11,0 programı kullanıldı. Gruplar normal dağılım göstermediği için veriler ortalama±standart sapma şeklinde verildi. Gruplar arasındaki ölçümlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney Testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Değerler arasında korelasyon tespiti için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Grupların mukosilier klirens sürelerinde, sağlıklı kontrol grubun ortalama klirens süresini ve standart sapmasını $9,18 \pm 1,85$, tedavi verilmeyen hasta grubun ortalama klirens süresini ve standart sapmasını $11,10 \pm 1,92$, rupaadin tedavisi verilen hasta grubun ortalama klirens süresini ve standart sapmasını $9,53 \pm 2,15$ olarak tespit ettik. Kontrol grubu, tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupaadin tedavisi verilen hasta grubunun mukosilier klirens değerlerinin birbirinden farklı olduğunu, sadece tedavi verilmeyen hasta grubu ile kontrol grubu ve rupaadin tedavisi verilen hasta grubu arasındaki farkın anlamlı olduğunu tespit ettik ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile rupaadin tedavisi verilen hasta grubu arasındaki fark ise anlamlı değil idi.

Kontrol grubunun, tedavi verilmeyen hasta grubunun ve rupaadine tedavisi verilen hasta grubunun mukosilier klirens seviyeleri şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7: Grupların mukosilier klirens seviyeleri

Kontrol grubu, tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupaadin tedavisi verilen hasta grubunun yapılan tükürük bezi sintigrafi çekimlerinden elde edilen değerler sonucunda sağ ve sol parotis bezi ile sağ ve sol submandibular bezler için maksimum

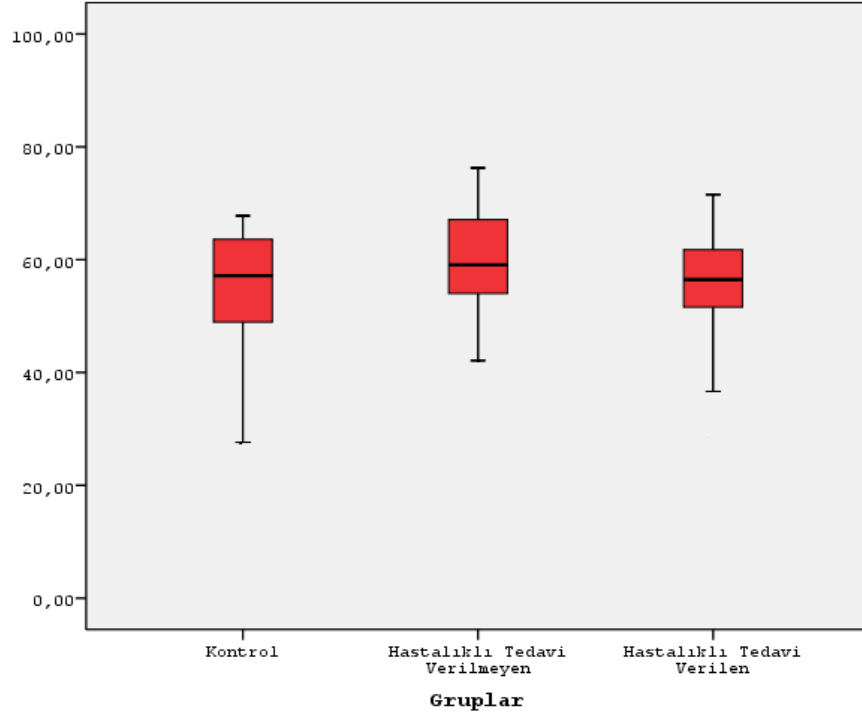
akümülayon (% MA) ve ejeksiyon fraksiyon (% EF) değeerlerin de üç grup arasında fark tespit etmedik ($p<0.05$). % MA değeerlerinde sağ ve sol parotis bezler arasında ($r = 0,67$ ve $P<0,0001$), sağ ve sol submandibular bezler arasında ($r = 0,86$ ve $P<0,0001$), % EF değeerlerinde sağ ve sol parotis bezler arasında ($r = 0,78$ ve $P<0,0001$), sağ ve sol submandibular bezler arasında ($r = 0,85$ ve $P<0,0001$) pozitif korelasyon tespit ettik.

Kontrol grubu, hastalıklı olup tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupatadine tedavisi verilen hasta grubunun yapılan tükürük bezi sintigrafi çekimlerinden elde edilen değeerler ve standart sapmaları tablo 2’de verilmiştir.

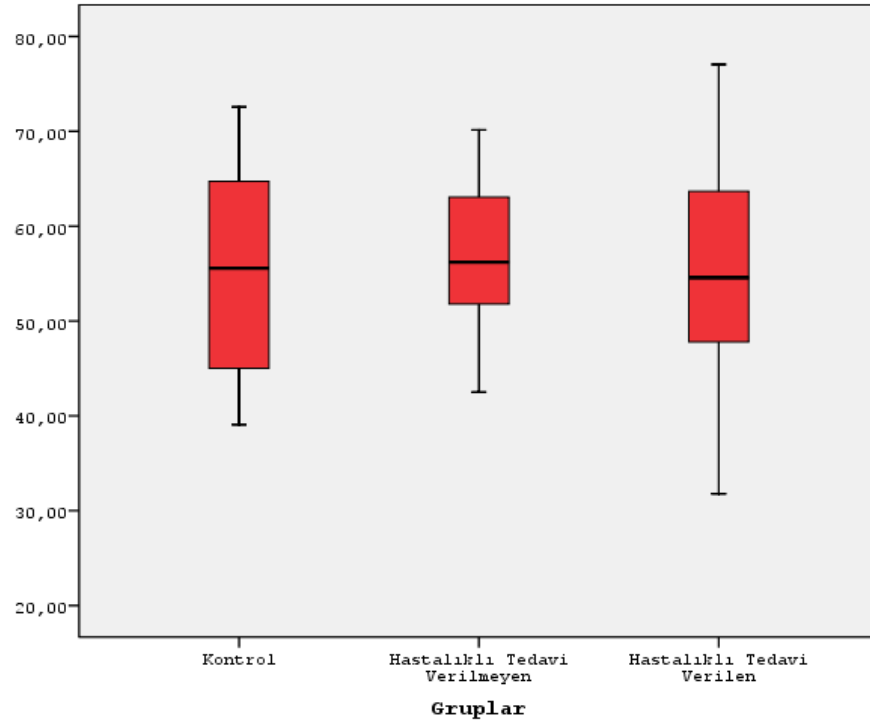
	GLAND	TEDAVİ VERİLMİYEN HASTA GRUBU	TEDAVİ VERİLEN HASTA GRUBU	SAĞLIKLI KONTROL GRUBU
% MA	RP	58.80±14.21	54.23±12.88	54.21±13.30
	LP	55.52±10.02	55.07±10.26	55.21±10.73
	RSm	23.52±13.36	25.86±14.52	28.41±11.72
	LSm	21.66±13.4	24.96±15.12	25.79±13.57
%EF	RP	51.13±17.39	48.61±12.96	57.13±8.72
	LP	53.72±13.66	51.49±10.59	55.30±8.02
	RSm	41.00±12.89	39.98±11.03	38.97±11.14
	LSm	40.50±15.67	39.95±11.57	33.34±11.52

Tablo 2: Grupların tükürük bezi sintigrafi çekimlerinden elde edilen değeerler ve standart sapmaları

Kontrol grubu, hastalıklı olup tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupatadine tedavisi verilen hasta grubunun sağ parotis bezi için % MA seviyeleri Şekil 8’de, sol parotis bezi için % MA seviyeleri Şekil 9’da, sağ submandibular bez için % MA seviyeleri Şekil 10’de ve sol submandibular bez için % MA seviyeleri Şekil 11’de, sağ parotis bezi için % EF seviyeleri Şekil 12’de, sol parotis bezi için % EF seviyeleri Şekil 13’de, sağ submandibular bez için % EF seviyeleri Şekil 14’de ve sol submandibular bezi için % EF seviyeleri Şekil 15’de gösterilmiştir.

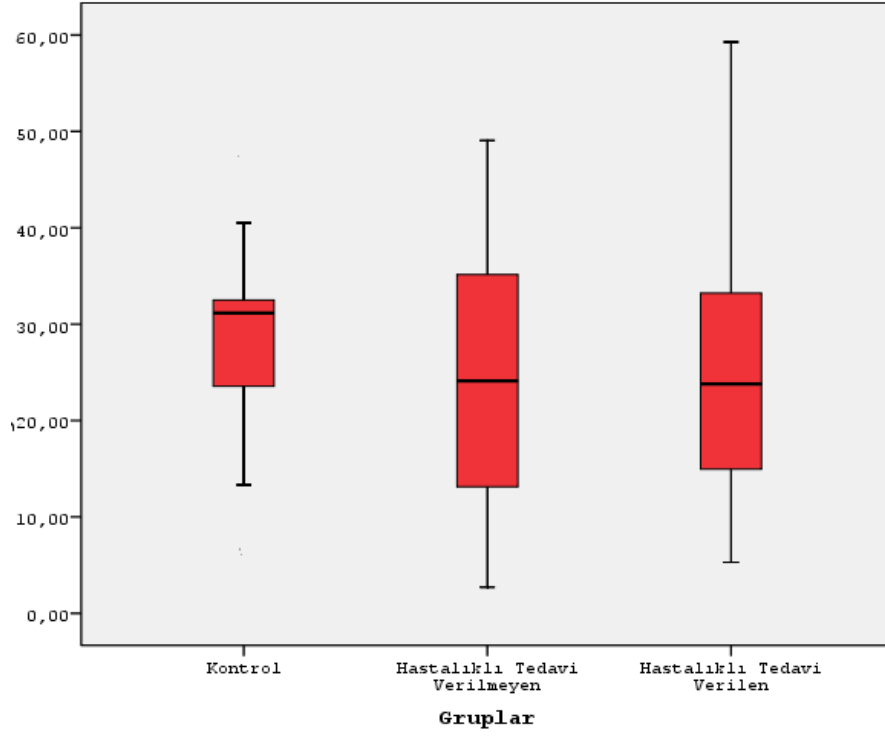


Şekil 8: Sağ parotis % MA

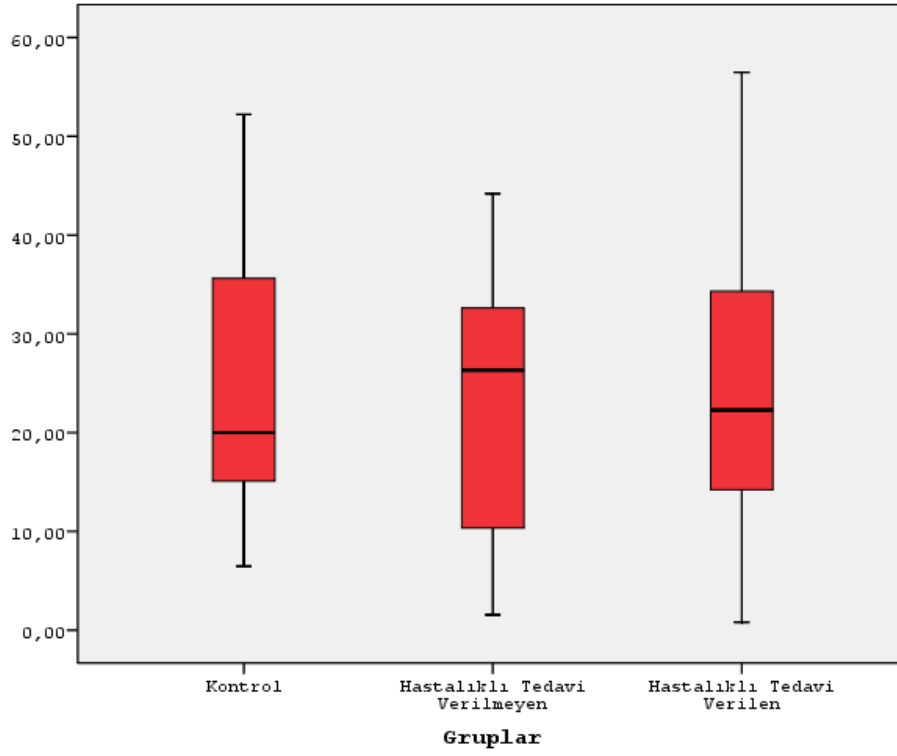


Şekil 9: Sol parotis % MA

Sağ ve sol Parotis % MA değerleri arasındaki korelasyon ($r = 0,87$, $P < 0,0001$).

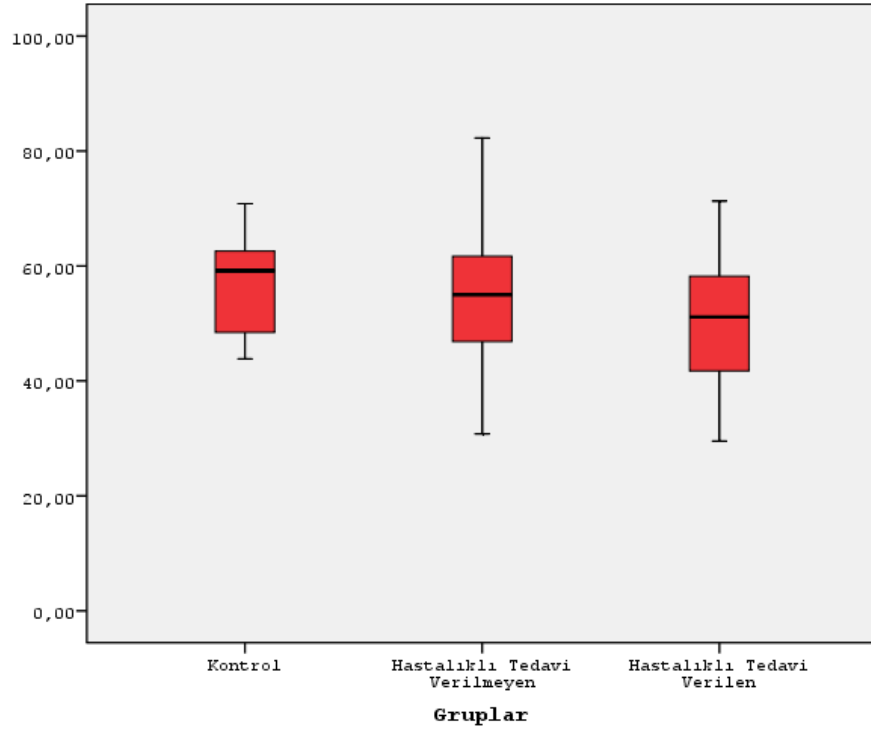


Şekil 10: Sağ submandibular % MA

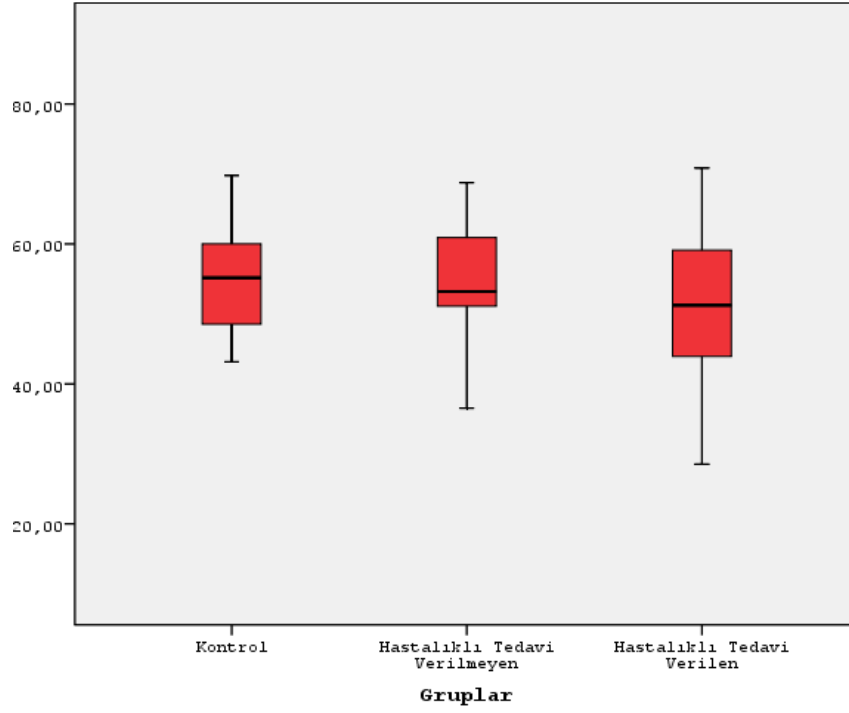


Şekil 11: Sol submandibular % MA

Sağ ve sol submandibular % MA değerleri arasındaki korelasyon ($r = 0,87$, $P < 0,0001$).

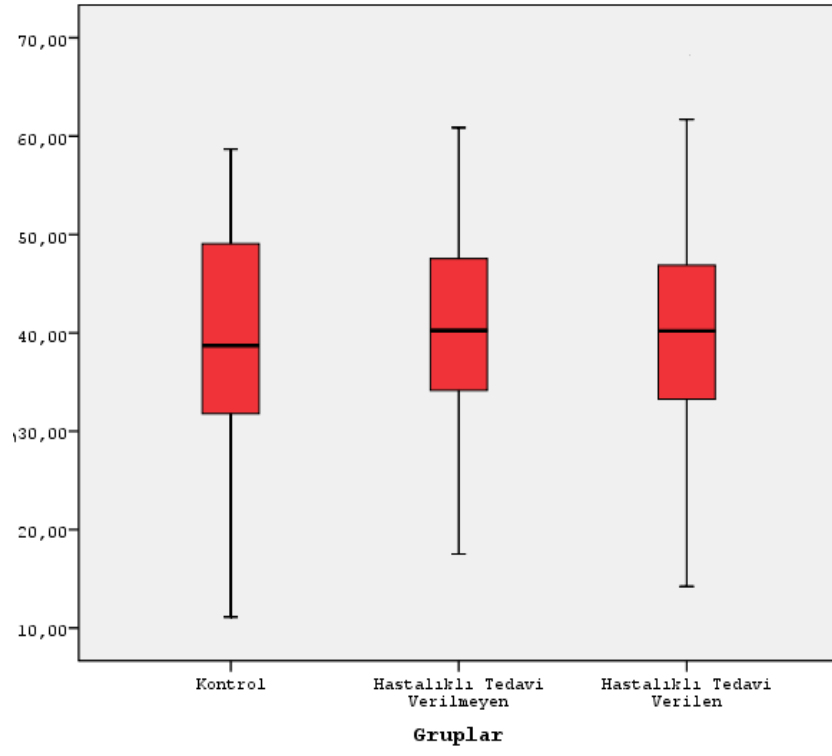


Şekil 12: Sağ parotis % EF

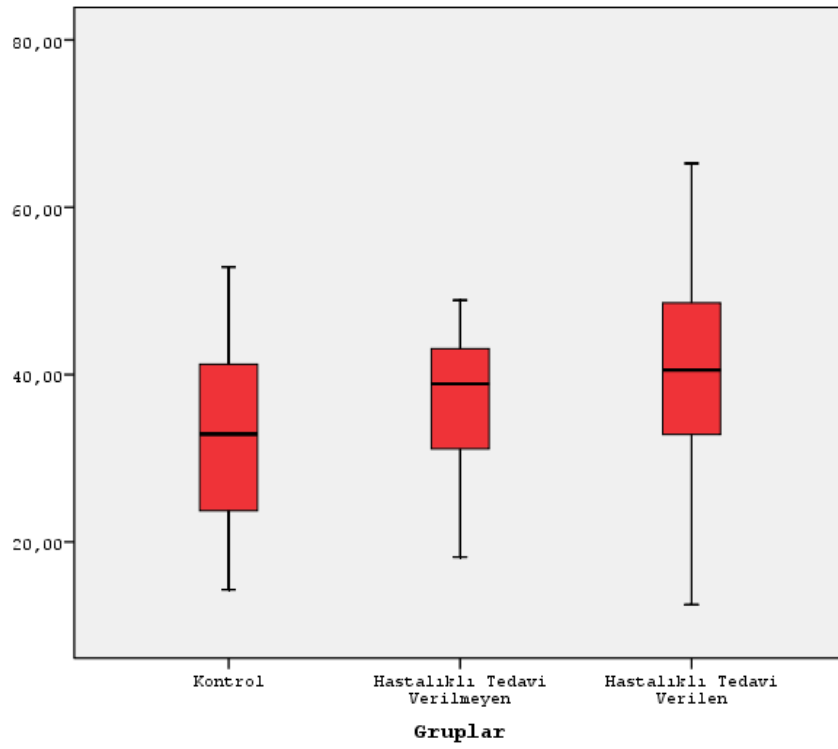


Şekil 13: Sol parotis % EF

Sağ ve sol Parotis % EF değerleri arasındaki korelasyon ($r = 0,87$, $P < 0,0001$).



Şekil 14: Sağ submandibular % EF

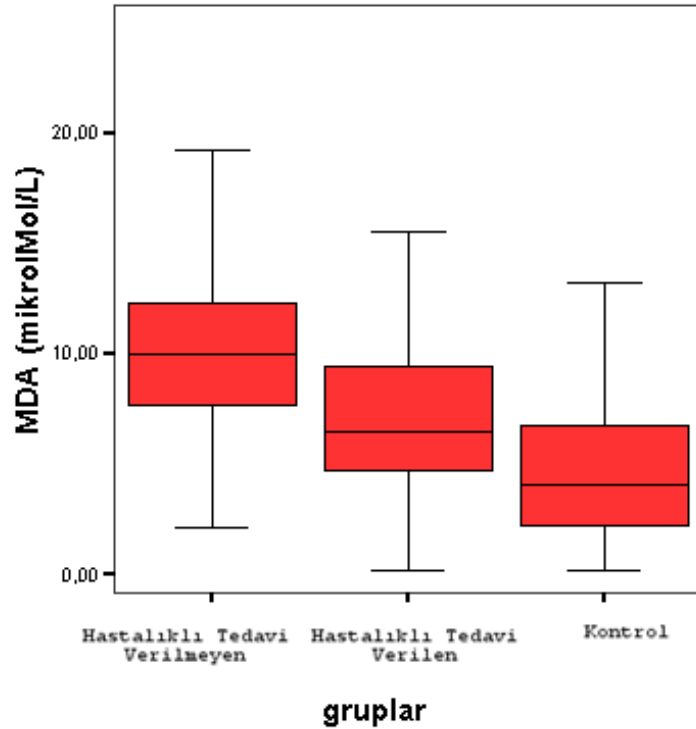


Şekil 15: Sol submandibular % EF

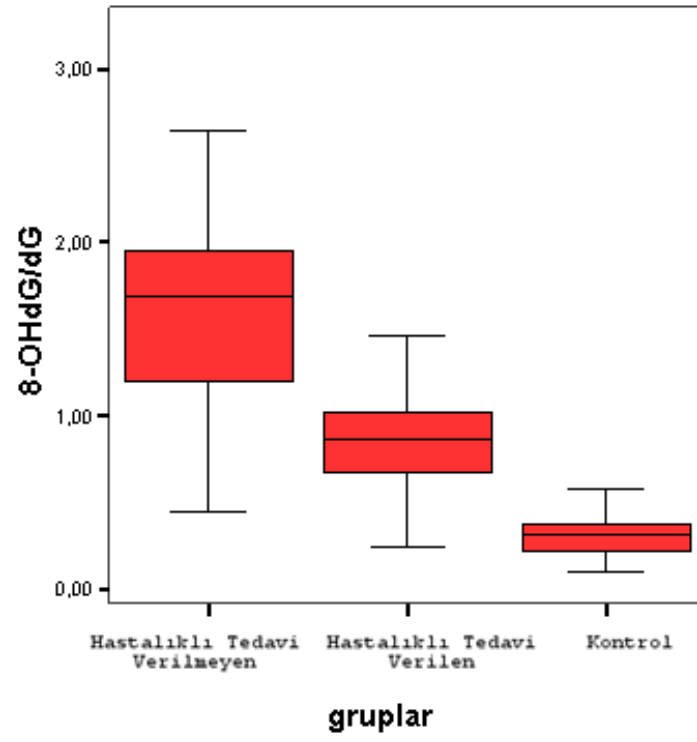
Sağ ve sol submandibular % EF değerleri arasındaki korelasyon ($r = 0,87$, $P < 0,0001$).

Kontrol grubu, tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupaadin tedavisi verilen hasta grubunun serum MDA ve 8-OHdG değerlerin de, tüm gruplar arasında farklar tespit ettik ($p < 0.05$). Kontrol grubunun serum MDA ve 8OHdG değerlerinin hem rupaadin tedavisi verilen hasta grubundan hem de tedavi verilmeyen hasta grubundan, rupaadin tedavisi verilen hasta grubunun da serum MDA ve 8-OHdG değerlerinin tedavi verilmeyen hasta grubundan daha düşük olduğu tespit edildi. ($p < 0.05$). Kontrol grubu, rupaadin tedavisi verilen hasta grubu ve tedavi verilmeyen hasta grubunun serum MDA ve 8-OHdG düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r = 0,83$ $P < 0,0001$) tespit edildi.

Kontrol grubu, hastalıklı olup tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupaadine tedavisi verilen hasta grubunun serum MDA seviyeleri Şekil 16'da, 8-OHdG seviyeleri de Şekil 17'de gösterildi.



Şekil 16: Grupların serum MDA seviyeleri



Şekil 17: Grupların serum 8OHdG seviyeleri

5. TARTIŞMA

Alerjik rinit yüksek prevalansı, bozulmuş yaşam kalitesi ve astım gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle toplum üzerinde önemli etkilere sahiptir.¹⁴³ Hastalık efektör hücrelerin (bazofil, eozinofil ve mast hücresi) epitelde birikimi ve mukozada inflamasyon ile ilişkilidir. Bu efektör hücrelerin immünolojik aktivasyonu hem yeni üretilen (lökotrienler, prostaglandinler ve kininler) hem de önceden üretilmiş (histamin ve triptaz) olan inflamatuvar mediatörlerin salınımını indükler. Kantitatif olarak, histamin erken faz yanıtta en bol bulunan, önceden üretilmiş olan ve hastalığın birçok semptomundaki önemi açıkça gösterilmiş mediatördür.¹⁴⁴

Alerjik rinit tedavisinde alerjenden korunma, farmakoterapi, immunoterapi ve cerrahi tedavi başlıca tedavi yaklaşımlarıdır. Farmakoterapi hastalığın doğal seyrini engellemekle birlikte semptomları kontrol altına alarak hastanın yaşam kalitesini ve güncel yaşama uyumunu artırır. Alerjik rinit tedavisinde farmakoterapi sadece semptomatik iyileşme sağlarken, alerjenden korunma ve immunoterapi hastalığın doğal seyrini etkileyen tedavi protokolleridir. Cerrahi tedavi ise eşlik eden patolojilere yönelik müdahaleleri içerir, asıl tedavi olmayıp yardımcı tedavidir.¹⁴⁴

Antihistaminikler temelde I. kuşak (klasik) ve II. kuşak (yeni) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. I. Kuşak antihistaminikler lipofilik yapılarından dolayı kan beyin bariyerini rahatlıkla geçerek sedasyona neden olurlar. Antikolinerjik yan etkilerinden dolayı sekresyonlarda yoğunlaşmaya, ağız ve burunda kurumaya neden olurlar. Bu nedenle diyabet, glokom, prostat hipertrofisi olan hastalarda kullanımları kontrendikedir. II. kuşak antihistaminikler lipofobik yapılarından dolayı kan beyin bariyerini geçemezler, sedasyona yol açmadıklarından dolayı non-sedatif antihistaminikler olarak da adlandırılırlar. Antikolinerjik yan etkileri yoktur.¹⁴⁴

Rupatadin spesifik reseptörlerle etkileşim yoluyla hem antihistaminik hem de anti-PAF etkiler gösteren ikinci kuşak antihistaminiktir.⁷⁶ Kimyasal yapısı; 8-kloro-11-[1-[(5- metil-3-piridinil) metil] piperidin-4-ylidene]-6,11-dihidro-5Hbenzo[5,6]siklohepta[1,2-b] piridine fumarate'dır. Oral alımı takiben hızla emilir, önemli oranda presistemik metabolizmaya uğrar. Yarılanma ömrü yaklaşık 6 saat olup, oral biyoyararlanımı %50'den fazladır.^{76,78} Piridin metil grubunun karboksilik aside oksidasyonu, piperidin nitrojenin N-dealkilasyonu ve trisiklik halka sisteminde 3,5,6 pozisyonlarının hidroksilasyonu olarak adlandırılan oksidatif süreçler rupatadinin ana biyotransformasyon yollarını oluşturur. Metabolitlerinin bazıları antihistaminik aktiviteyi sürdürürler, ilacın toplam aktivitesine ve uzun etki süresine katkıda bulunurlar.⁷⁷ CYP3A4 invivo olarak rupatadinin biotransformasyonundan sorumlu esas izoenzim

olarak tanımlanmıştır.⁷⁸ Rupatadin insan plazma proteinlerine %98-99 oranında bağlanır. Safra ile atılım en önemli eliminasyon yoludur. Rupatadinin antihistaminik aktivitesi diğer I. ve II. kuşak antihistaminiklerle karşılaştırılmış ve terfenadine, loratadine, cetirizine, hydroxyine ve difenhidramin'den daha aktif bulunmuştur.¹⁴⁵

PAF alerjik rinitin önemli bir mediatörüdür. Bu mediatörün biyolojik etkileri, özellikle rinore ve nazal konjesyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunan vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artışı içermektedir.¹⁴⁶ PAF ve onun metaboliti olan liso-PAF'ın her ikisi de rinitli hastaların nazal sıvılarında ve plazmalarında yüksek düzeyde saptanmıştır.¹⁴⁷ Histamin mast hücrelerindeki önceden hazırlanmış depolardan salınan erken yanıtın bir mediatörü iken, PAF esas olarak denovo sentezlenmektedir.¹⁴⁸ PAF ve histamin birçok hedef hücrede birbirinin salınımını artırmaktadır.¹⁴⁹ Alerjik rinitde geç faz yanıtta, eozinofiller ve lenfositler önemli efektör hücrelerdir. Aktif olarak duyarlanmış kobaylarda rupatadinin bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofil toplanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁵⁰ Alerjik kişilerden elde edilen eozinofillerin normal donörlerden alınan eozinofillere göre PAF'a karşı kemotaktik yanıtta belirgin olarak yüksek duyarlılık gösterdiği saptanmıştır.¹⁵¹ PAF eozinofil kemotaksisi için potent bir uyarandır ve PAF reseptör antagonistleri tarafından etkisi inhibe edilmektedir.¹⁵² Rupatadinin güçlü PAF antagonistik aktivitesi eozinofil kemotaksisini inhibe edici etkisinden kaynaklanmaktadır. Rupatadin insan T (Th₂) hücrelerinin aktivasyonundan sonra inflamatuvar sitokinlerin üretimini de inhibe etmektedir.¹⁵³

Rupatadinin PAF antagonistik aktivitesi plateletten zengin tavşan plazmasında ve köpek tam kanında platelet agregasyonunun inhibisyonu ile gösterilmiştir. Rupatadinin gösterdiği invitro inhibisyon selektif bir PAF antagonistinden daha düşük, PAF antagonistik aktivite gösteren II. kuşak antihistaminiklerden daha fazladır. Rupatadinin çift yönlü etkisi (hem anti-histaminik hem de PAF antagonistik etki) kobaylarda histamin veya PAF ile indüklenen bronkospazm modelinde gösterilmiştir.¹⁵⁴ Loratadine ve cetirizine yalnızca histaminle indüklenen kızarıklığı inhibe ederken, rupatadin PAF ile indüklenen reaksiyonları da inhibe etmektedir.¹⁵⁵

İnsanlarda 10-80 mg/gün doz aralığında Rupatadin'in hiçbir antikolinerjik yan etki göstermediği bildirilmiştir.¹⁵⁶

Rupatadinin immünolojik olmayan uyararla indüklenmiş sıçan peritoneal mast hücrelerinde ve immünolojik uyararla indüklenmiş köpeklerin izole cilt mast hücre modellerinde, mast hücresi degranülasyonunu inhibe ettiği, cilt mast hücrelerinden tümör nekrozis faktör salınımını da azalttığı gösterilmiştir.¹⁵⁷

Yeni kuşak H_1 reseptör antagonistlerinin bazı kardiyak potasyum (K^+) kanallarını (hKv1.5 kanallarını) bloke ettiği gösterilmiştir.¹⁵⁸ Bu kanallar insan kalbinde atrial aksiyon potansiyelinin süresinin kontrolünü sağlayan ultra hızlı gecikmiş alternatör kanalların karşılığıdır.¹⁵⁹ Torsades De Pointes ilaçla indüklenen, potansiyel olarak ölümcül bir polimorfik ventriküler taşiaritmiyi tanımlar ve EKG'nin 12. derivasyonunda devamlı olarak eğilmiş QRS kompleksi ve QTc intervalinde uzama şeklinde ortaya çıkar. Klinik olarak önerilen 10 mg/gün rupatadin dozundan 100 kat daha fazla dozların, QTc intervalinde uzama ve QRS kompleksinde genişleme yapmadığı ve sıçan, domuz, köpek gibi değişik türler de aritmi ortaya çıkarmadığı bildirilmiştir.^{158,159}

Caballero ve ark.¹⁶⁰ bütün hücre patch klemp tekniğini kullanarak Lkt-hücrelerinde eksprese edilen klonlanmış hKv1.5 kanallarına rupatadinin etkilerini incelemişler, rupatadinin hKv1.5 kanallarını konsantrasyona, zamana ve voltaja bağlı bir şekilde bloke ettiğini göstermişlerdir. Ancak oral 20 mg/gün rupatadin uygulamasından sonra sağlıklı gönüllülerde ulaşılan C_{max} değeri hKv1.5 blokajı için gereken değerden yaklaşık 400 kat daha düşük C_{max} değerine karşılık gelmektedir. Bu nedenle rupatadin kullanımında, kardiyak potasyum kanallarının blokajına bağlı olarak proaritmik bir etki beklenmediğini bildirmişlerdir.¹⁶¹

Hove-Madsen ve ark.¹⁶² proaritmik etkisi olan terfenadinin izole insan atrial miyozitlerinde hücre içi kalsiyum dengesini bozduğunu, L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek spontan Na-Ca değişim frekansını ve sarkoplazmik retikulumdan spontan kalsiyum salınımını anlamlı oranda artırdığını göstermişler, bu etkinin rupatadin ile görülmediğini bildirmişlerdir.

Barbanoj ve ark.¹⁶³ yaptıkları çalışmada tek doz rupatadinin (10, 20, 40, 80 mg/gün) santral sinir sistemi aktivitesi üzerine olan etkilerini hydroxyzine 25 mg/gün ve plasebo ile karşılaştırmışlar, santral sinir sistemi aktivitesi üzerine olan etkilerini objektif psikomotor performans ve subjektif mizaç skalalarıyla değerlendirmişlerdir. Hydroxyzine 25 mg/gün ve rupatadin 80 mg/gün ile benzer şekilde belirgin bozulma tespit edilirken, terapötik olarak daha düşük Rupatadin (10 ve 20 mg/gün) dozlarında ise plasebo ile benzer sonuçlar bulduklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışma da 10 ve 20 mg/gün dozlarda rupatadin ile birlikte 0.8 g/ kg alkolün santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini psikomotor performans testi ve 11 subjektif kişisel bildirim (sarhoşluk, mahmurluk, tetikte olma, beceriksizlik, öfke, özensizlik, verimlilik, mutluluk, kin, ilgi ve dışa dönüklük) ile değerlendirmişler ve tek doz rupatadinin alkolle birlikte alındığında

yalnız başına alınan alkolden daha fazla bilişsel ve psikomotor bozulmaya neden olmadığını bildirmişlerdir.

Vuurman ve ark.¹⁶⁴ rupatadinin sürüş üzerine olan etkilerini hydroxyzine 25mg/gün ve plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada sürüş performansı; standart otoyol sürüş testi, lateral pozisyonun standart sapması, Stanforrd mahmurluk skalası, sürüş kalitesi skalası ve sedasyon derecesiyle değerlendirmişlerdir. Rupatadin ile plasebo arasında hiçbir fark saptanmazken, sürüş performansının hydroxyzine ile bozulduğunu bildirmişlerdir. Rupatadinin sürüş performansı üzerine anlamsız etkileri benzer bir çalışma da Jáuregui ve ark.²¹² tarafından da vurgulanmıştır.

Guadano ve ark.¹⁶⁵ 10 mg/gün rupatadini plasebo ile karşılaştırdıkları çalışma da, rupatadinin hapşırtma, rinore, lakrimasyon ve nazal kaşıntıda anlamlı azalma sağladığını, rupatadin tedavisi ile plasebo arasındaki en büyük farkın rinorede saptandığını bildirmişlerdir.

Martinez ve ark.¹⁶⁶ alerjik rinitli hastalarda iki hafta süreyle uygulanan 10 mg/gün rupatadin ile cetirizinin etkinliğini karşılaştırmışlar, tedavi sonunda her iki grubun ortalama günlük semptom skoru değerleri yönünden benzer yanıtlar oluştuğunu bildirmişlerdir.

Saint-Martin ve ark.¹⁶⁷ alerjik rinitli hastalarda 10-20 mg/gün rupatadin dozlarının etkinliğini loratadine 10 mg/gün ile karşılaştırılmışlar rupatadinin her iki dozunun da loratadinden daha etkili olduğunu, rupatadin kullanan hastalarda daha düşük oranda hapşırtma ve nazal kaşıntı görüldüğünü bildirmişlerdir.

Picado ve ark.¹⁶⁸ rupatadinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için rupatadin 10 mg/gün, ebastine 10 mg/gün ve plaseboyu 28 günlük tedavi süresinde karşılaştırmışlar şiddetli semptom skorunun her iki tedavi grubu için benzer olduğunu ve plaseboya göre anlamlı oranda daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Izquierdo ve ark.¹⁶⁹ rupatadin 10 ve 20 mg/gün, cetirizine 10 mg/gün ve plaseboyu karşılaştırmışlar, üç tedavi grubunda kaydedilen şiddetli semptom skorlarının plasebo grubundan anlamlı oranda daha düşük ve iyileşmelerin de daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Aktif tedavi grupları arasında çiftli karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ancak rupatadin 10 ve 20 mg/gün ile tedavi edilen hastaların cetirizine 10 mg/gün ve plasebo alanlardan daha düşük semptom skorlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Mukosilier klirens, nazal epitelin önemli savunma mekanizmalarından biridir.¹⁷⁰ Zararlı maddeler bu mukus örtü içinde tutularak siliaların hareketleri ile nazal kaviteden uzaklaştırılır.¹⁷¹ Mukosilier klirens, silia ile mukusun iki tabakalı sistemi arasındaki

etkileşime bağlıdır.¹⁷² Klirensin etkinliği ve hızı, siliaların koordineli aktivitesine, yoğunluğuna, vurma frekansına, perisiliyer sıvı tabakasının derinliğine, mukusun miktarına ve viskoelastik özelliklerine bağlıdır.¹⁷³ Mukosilier klirensin kronik sinüzit,¹⁷⁴ alerjik rinit,¹⁷⁵ kistik fibrozis,¹⁷⁶ kronik bronşit,¹⁷⁷ astım,¹⁷⁸ ve diyabet¹⁷⁹ gibi hastalıklara ve viral enfeksiyonlar¹⁸⁰ bağlı olarak farklılık gösterdiği belirtilmektedir. Mukosilier klirensin bozulmasında etkili bir diğer faktör de sigaradır. Sigara siliatoksik etki ile mukusun viskoelastik özelliklerinde değişikliklere yol açarak mukosilier klirensin bozulmasına neden olmaktadır.¹⁸¹ Normal mukosilier klirens süresi 7-15 dakikadır. 20 dakikadan daha uzun değerler mukosilier klirens anormalliği olarak kabul edilir.¹⁸² Mukosilier klirens hızını belirleyen en önemli faktörün mukusun vizkozitesi ile elastisitesi arasındaki oran olduğunu bildiren çalışmaların yanında siliyer atım frekansının asıl faktör olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.¹⁸³

Mukosilier klirensi değerlendirmede sık kullanılan yöntemlerden biri de sakkarin testidir. Sakkarin hem mukus hem de perisiliyer sıvıda çözünmesinden dolayı hem dış mukus tabakasının hareketini, hem de çözünerek perisiliyer sıvının hareketini yansıtır.¹⁷⁴ Sakkarin testi tekrarlanabilir ve boya yöntemlerine göre de daha objektif bir testtir.¹⁸⁴ Yapılan tüm araştırmalarda testin hiçbir yan etkisine rastlanmamıştır.^{174,185}

Klosek ve ark.¹⁸⁶ alerjik rinitli hastalarda 6 ay süreyle triamsinolon asetonid kullanımının nazal mukosilier klirens üzerindeki etkisini araştırdıkları ve mukosilier klirensi indigokarmin sakkarin testi ile değerlendirdikleri çalışmaların da, triamsinolon asetonid ile 6 aylık tedavi sonrasında nazal mukosilier klirensde bozulma olmadığını bildirmişlerdir.

Braat ve ark.¹⁸⁷ alerjik rinitli hastalarda altı hafta boyunca fluticazon propiyonat + benzalkonyum klorür içeren nazal sprej, sadece benzalkonyum klorür içeren nazal sprej ve plasebo sprej uygulamışlardır. Tedavi sonrası sakkarin testi ile yapılan ölçümlerde; gruplar arasında mukosilier klirens değerlerin de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Batt ve ark.¹⁸⁸ alerjik rinitli hastalar da sakkarin testi ve gama sintigrafi kullanarak yaptıkları başka bir çalışma da ise benzalkonyum klorür içeren nazal sprejlerin mukosilier klirensde ve siliyer yapıda bozulmaya neden olmadığını bildirmişlerdir.

Hofmann ve ark.¹⁸⁹ iki topikal kortikosteroid (fluticasone propionate, budesonide) ve iki topikal antihistaminin (azelastine, levocabastine) insan burun mukozası üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Orta konkadandan alınan mukozal

örneklerde benzalkonyum klorür içermeyen budesonidin hafif derecede siliyer vuru frekansında geri dönüşümlü bir azalmaya neden olduğunu, benzalkonyum klorür içeren diğer üç spreyn konsantrasyona bağlı olarak siliyer vuru frekansını azalttığını hatta silia fonksiyonları geri dönüşümsüz olarak ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir.

Naclerio ve ark.¹⁹⁰ alerjik rinitli hastalarda da topikal olarak budesonide ve mometazon furoat içeren spreylere iki hafta süre ile kullandıkları çalışmalarında, mukosilier klirensi radyoaktif izleme tekniği ile karşılaştırmışlardır. Benzalkonyum klorür içermeyen budenoside kullanan hastaların mukosilier klirens fonksiyonlarının benzalkonyum klorür içeren mometazon furoat kullanan hastalara göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir.

Meltzer ve ark.¹⁹¹ alerjik rinitli hastalarda benzalkonyum klorür içeren mometazon furoatın etkilerini inceledikleri çalışmada tedavi sonunda eozinofil, bazofil, nötrofil sayısında azalma ve mukosilier klirensde anlamlı kısalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Nazal mukosilier klirens silia ve mukus ile ilişkili primer ve sekonder patolojilerden olumsuz yönde etkilenir. Siliyer vuru frekansı normal olsa dahi mukusun yetersiz, kuru veya yoğun olduğu durumlarda mukosilier klirens bozulabilir. Mukosilier klirensin normal olmadığı durumlarda mikroorganizmaların hücre yüzeyi ile temas süreleri uzamakta, hücreye penetrasyonları kolaylaşmakta ve bu durum da rinosinüzit, otit gibi solumun sistemi hastalıklarının oluşmasına yatkınlığı artırmaktadır.¹⁹² Cingi ve ark.¹⁹³ kronik otitis mediası bulunan hastalarda, hastalıklı kulağın bulunduğu taraftaki nazal kavitede mukosilier klirensin bozuk olduğunu bildirmişlerdir.

Yaşlanmanın mukosilier klirens olan etkisi oldukça tartışmalıdır. Kao ve ark.¹⁹⁴ yaşlanmanın mukosilier klirens hızına olan etkisini araştırdıkları çalışmada, 60 yaş altında mukosilier klirens hızını 4,4 mm/dak, 60 yaş üstünde 4,8 mm/dak olarak tespit etmişler ve bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Sakakura ve ark.¹⁹⁵ yaşlanmanın mukosilier klirens hızına etkisini sakkarin testi ile değerlendirmek için yaş gruplarını 18-39, 39-59 ve 60 yaş üstü olarak üç gruba ayırmışlardır. I. ile II. grup, II. ile III. grup arasında fark olmadığını, I. ile III. grup arasında ise anlamlı fark olduğunu; mukosilier klirensin 60 yaşından sonra bozulabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca 60 yaş üstündeki kişilerin %70'inin

klirens sürelerinin 60 yaş altındakilerle aynı olduğu belirtilmiştir. Musa ve ark.¹⁹⁶ yaptıkları çalışmada 40 yaş altı grubun mukosilier klirens hızını 11.15 mm/dak, 40 yaş üstü grubun mukosilier klirens hızını 12.53 mm/dak olarak tespit etmişler ve iki grup karşılaştırdığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer çalışmada Ho ve ark.¹⁹⁷ yaşları 11 ile 90 arasında değişen gönüllü bireylerde yaptıkları çalışma sonucunda yaşlanma ile birlikte siliaların santral mikrotübüllerinde düzensizlikler olduğunu, siliyer vuru frekansının azaldığını ve bunlara bağlı olarak 40 yaş üzerinde mukosilier klirens hızının azaldığını, cinsiyetin mukosilier klirens üzerinde etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda sonuçlardan farklı olarak Mortensen ve ark.¹⁹⁸ radyoaktif madde kullanarak mukosilier klirens hızını değerlendirmişler ve mukosilier klirens hızında yaşa bağlı olarak belirgin bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

Stanley ve ark.¹⁹⁹ sigara içiminin nazal mukosilier klirens ve nazal silier atım frekansına olan etkisini değerlendirdikleri çalışmada, nazal mukosilier klirens süresini sigara içenler de 20,8 dakika, sigara içmeyenlerde ise 11,1 dakika olarak tespit etmişlerdir. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ancak, sigara içen ve içmeyen grubun nazal silier atım frekansları arasında farkın anlamlı olmadığını, bu durumda açıklanması gereken bir sonuç olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada mukozanın mikroskopik incelemesinde düzenli sigara içenlerde siliyaların sayısında azalma ve mukusun viskoelastik yapısındaki değişikliklerin meydana geldiğini ve mukosilier klirensin bozulduğunu, ancak sigara içiminin mukosilier klirens hızına ve atım frekansına akut etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmalara benzer şekilde Vastag ve ark.²⁰⁰ sigara içenlerin mukosilier klirens hızının içmeyenlere göre daha uzun olduğunu, Agius ve ark.²⁰¹ ise sigara içiminin nazal silier atım frekansına etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Mahakit ve ark.²⁰² sigara içiminin nazal mukosilier klirens etkisini sakkarin testi ile değerlendirdikleri çalışmada, sigara içenleri 5 yıldan az, 5 yıldan uzun süre günde bir paketten az ve 5 yıldan uzun süre günde bir paketten fazla içenler olarak 3 gruba ayırmışlardır. Çalışma sonucunda sadece 5 yıldan uzun süre günde bir paketten fazla içen grubun mukosilier klirens sürelerinde kontrol grubuna göre uzama tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Kushnick ve ark.²⁰³ sigara içenlerde nazal mukozada silialı hücre sayısındaki azalma, mukus özelliklerindeki değişmeye bağlı olarak nazal mukosilier

klirens süresini uzun bulanların aksine, yaptıkları çalışmada sigara içiminin silialı hücrelerde azalmaya neden olmadığını bildirmişlerdir.

Corbo ve ark.²⁰⁴ pasif sigara içimin mukosilier klirens etkisini okula giden çocuklarda sakkarin testi ile değerlendirmişlerdir. Anne veya babası sigara kullanan çocuklarda pasif sigara içiminin nazal mukosilier klirens etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Literatürü incelediğimizde, alerjik rinit tedavisinde oral alınan antihistaminiklerin mukosilier klirens etkisini inceleyen bir çalışma olmadığı görüldü. Yaptığımız çalışmada kontrol grubu, tedavi verilmeyen hasta grubu ve rüpatadin tedavisi verilen hasta grubunun mukosilier klirens değerlerinin birbirinden farklı olduğu tespit edildi. Sadece tedavi verilmeyen hasta grubu ile hem kontrol hemde rüpatadin tedavisi verilen gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu, kontrol grubu ile rüpatadin tedavisi verilen hastalar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi.

Tc-99m ile tükürük bezi sintigrafisi ilk olarak 1966 yılında Börner ve arkadaşları tarafından uygulandı. Tükürük bezi sintigrafisi parotis glandının kronik inflamatuvar hastalıklarında, sikka sendromunda, diyabete sekonder kserosomi olgularında, otoimmün hastalıkların tükürük bezlerinde meydana getirdiği fonksiyonel bozukluklarının tespitinde, radyoterapi ve kemoterapinin tükürük bezleri üzerine olan etkilerinin araştırılmasında ve Warthin tümörünün tanısında kullanımı bildirildi. Tükürük bezi sintigrafisinin yaygın olarak kullanılmasının nedeni tükürüğün yapım ve sekresyonunun objektif yöntemlerle her bir gland için ayrı ayrı hesaplanmasına olanak vermesidir.²⁰⁵

Tükürük bezi sintigrafisi düşük dosimetriye sahiptir, normal fizyolojiye müdahale etmemekte ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.^{206,207} Tükürük bezlerinin fonksiyonları ile ilgili önemli sayısal veriler elde edilmesine de imkan vermektedir. Tükürük bezleri bilgisayarlı tomografi ve siyalografi ile de değerlendirilebilir, ancak her iki yöntemde tükürük bezi fonksiyonunu ve tıkanıklık miktarının nitel olarak belirlenmesine imkan vermemektedir.^{208,209,210}

Sintigrafi bulgularının yorumlanması dinamik çalışma sonucunda toplanan görüntülerden elde edilen her bir glandın radyofarmasötiği ekskresyonu, sekresyonu ve zaman aktivite eğrisinin görsel değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ancak görsel analiz değerlendiren kişiye bağlı olarak farklı yorumlanabilmesi nedeniyle subjektif bir yöntemdir. Standart ölçümlere gereksinim olması ve subjektif yorumlardan uzaklaşılması için çok sayıda semikantitatif değerlendirme parametreleri

tanımlanmıştır. Bu parametrelerin yaygın olarak kullanılanları; uptake oranı (UR), Tmax, Tmin değeri, maksimum akümülayon (MA), maksimum sekresyon (MS), ejeksiyon fraksiyonu (%EF), gland ekskresyon fraksiyonu (SEF), her bir gland için toplam gland uptake'i (CGU), birinci dakikadaki uptake indeksi (Uİ1) ve boşaltım indeksi (Bİ)'dir. Bu parametreler aracılığıyla iki temel fonksiyon değerlendirilmektedir. İlki aktivitenin gland tarafından kandan ekstraksiyonu / uptake'i diğeri siyalog uyarımına glandın verdiği sekretuar / ekskretuar cevaptır.²¹¹

Sintigrafi kullanılmadan yapılan tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde büyük yorum farklılıkları mevcuttur. Shern ve ark.²¹² stimüle edilmiş tükürük bezi sekresyonunun yaş ile arttığı, Pedersen ve ark.²¹³ ise yaş ile tükürük bezi sekresyonunun azaldığını bildirilmişlerdir. Fırat yaptığı çalışmada kadın ve erkekleri ayrı ayrı olarak on yıllık dönemler halinde incelemiştir. Cinsiyetler arasında benzer yaş grupları dikkate alındığında birinci dakikadaki uptake indeksi, maksimum uptake indeksi ve boşaltım indeksi açısından anlamlı farklar bulunmadığını belirtmiştir. Erkek olgular dikkate alındığında yaş dilimleri arasında hem parotis hem de submandibular glandlar için bu parametrelerde anlamlı farklar bulunmadığını bildirmiştir. Kadın olgular dikkate alındığında yaş dilimleri arasında parotis glandın her üç parametresi, submandibular glandın birinci dakikadaki uptake indeksi ve boşaltım indeksi parametreleri için anlamlı fark olmadığını, sadece maksimum uptake indeksi değerlerinde anlamlı farklar bulduklarını belirtmiştir. Submandibular glandın maksimum uptake indeksi değerindeki farklılığın uptake açısından önemli bir farklılığa yol açmadığını, sekresyonun göstergesi olan boşaltım indeksi parametresini etkilemediğini bildirmiştir.²¹⁴

Jones ve ark.²¹⁵ tükürük bezlerinin akım hızlarının yaş ve ırkla olan ilişkisini incelemiştir. Çalışmada, 20–40 ve 60–80 yaş grupları, farklı cinsler, beyaz ve siyah ırk karşılaştırılmış, gruplar arasında fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Benzer çalışmada Chuang ve ark.²¹⁶ postmenopozal ve premenopozal kadınlar ile yaşlı ve genç erkekleri incelemişler, dört grup arasında hem parotis hem de submandibular gland için fark olmadığını bildirmişlerdir. Literatürü incelediğimizde alerjik rinitle hastalarda antihistaminiklerin tükürük bezlerine etkisinin sintigrafik olarak değerlendirildiği çok az çalışma olduğunu gördük. Seven ve ark.²¹⁷ alerjik rinitle hastalar da levosetirizinin tükürük bezlerine etkisini tedavi verilmeyen hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Levosetirizin tükürük bezi fonksiyonları üzerinde

hiç bir yan etki göstermediğini bildirmişlerdir. Yörük ve ark.²¹⁸ alerjik rinitli hastaların tükürük bezi fonksiyonlarını sintigrafik olarak değerlendirmişlerdir. Alerjik rinitli hastaların uptake oranı, maksimum akümülayon ve ejeksiyon fraksiyon değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu, bu durumun da alerjik rinitli hastaların kontrol grubuna göre daha düşük tükürük akış hızı gösterdiği anlamına geldiğini bildirmişlerdir.

Biz de; alerjik rinitli hastalarda rupatadin tedavisinin tükürük bezlerine etkisini sintigrafik olarak değerlendirdik. Rupatadin tedavisi verilen alerjik rinitli hasta grubun maksimum akümülayon ve ejeksiyon fraksiyon değerlerinin hastalıklı olup tedavi verilmeyen hasta grubu ve kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit ettik. Ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamız sonucunda rupatadinin tükürük bezi fonksiyonlarına etki etmediğini söyleyebiliriz.

Serbest radikaller besinlerin oksijen kullanılarak enerjiye dönüşümü sırasında meydana gelen reaktif moleküllerdir. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluşumuna yol açarlar. Fizyolojik koşullar altında serbest radikal oluşumu ile antioksidanlar arasında hemostatik bir denge vardır.²¹⁹ Oluşan serbest radikaller vücutta üretilen veya dışarıdan alınan birçok antioksidan tarafından inaktive edilir. Reaktif oksijen türlerinin aşırı oluşumu ya da antioksidan defans sistemindeki yetersizlik bu dengenin bozulmasına yol açmaktadır. Oksidatif stres, organizmada üretilen serbest oksijen radikalleri ile bunları ortamdan uzaklaştırmakla görevli olan antioksidan savunma sistemleri arasında mevcut olan dengenin, radikaller lehine bozulması sonucu ortaya çıkan metabolik bir durumdur.²²⁰ Serbest oksijen radikalleri, atomun son yörüngesinde çiftlenmemiş bir veya daha fazla elektron bulunduran moleküllerdir ve bu özellikleri nedeniyle kimyasal olarak oldukça aktiftirler.²²¹ Organizmalar gelişen oksidatif hasarı önlemek amacıyla kompleks özellikleri olan enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Bir antioksidandaki azalma diğerindeki artma ile kompanse edilebilmektedir.^{222,223}

Serbest radikaller protein, lipid ve DNA'da denaturasyona neden olabilmektedirler. Lipidler en hassas grubu oluştururlar. Lipid peroksidasyonu sonucunda hidroperoksitler, endoperoksitler, aldehitler, etan ve pentan meydana gelir. Lipid peroksidler ve onların yıkım ürünleri biyomembranların özelliklerini değiştirmekte ve membrana bağlı enzimlerin fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır.²²⁴

Organizmada artmış serbest radikaller oksidatif stres oluşturmakta ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonunun çeşitli seviyelerinde hasarlar oluşabilmekte ve bu hasarların tetikleyici etkileri de pek çok hastalığa zemin oluşturabilmektedir.²²⁵ Serbest radikallerin kronik ve dejeneratif hastalıkların, otoimmün hastalıkların patogeneğinde ve kanser oluşumunda etkilerinin olduğu bilinmektedir.²²⁶ Oksidatif stres inflamasyon ve inflamatuvar hastalıkların temel belirleyicilerindendir. Konakçının antioksidan sistemleri, oksidan saldırı karşısında aktive olurlar fakat bireyler arası farklı yanıt oksidatif stresin nihai etkisini belirler.²²⁷ Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar hücrede en çok DNA, membran lipidleri ve proteinleri etkilediğinden, hastalıkların patogeneğinde, ilerlemesinde oksidatif stresin rolünü göstermek amacıyla genellikle bu biyomoleküllerin oksidasyon ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır. Oksidatif DNA hasarına bağlı olarak ortaya çıkan 8-OHdeoksiguanin ölçümü, okside aminoasit türevleri olan homosistein ve ditrozin ölçümü ve lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit ölçümü bu yöntemler arasında en çok kullanılanlarıdır.²²⁸

Alerjik hastalıkların etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.²²⁹ Mevcut bilgiler alerjik rinitin, nazal sekresyon ve mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücre varlığı ile karakterize, immünopatolojik bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Birçok alerjik hastalığın zemininde bulunan bu durum alerjene organizmanın aşırı cevabı olarak değerlendirilmektedir.²³⁰ Nazal mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücrelerin immünolojik ya da nonimmünolojik olarak uyarılması hidrojen peroksit, süperoksit anyon ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin üretimi ile sonuçlanmaktadır.^{231,232} Son yapılan çalışmalar serbest oksijen radikallerinin bu inflamatuvar yanıtta rol aldığını desteklemektedir.²³³ Serbest radikallerinin zararlı etkilerinin ortaya çıkmasında hava kirliliğinin de katkısının olduğu gösterilmiştir.^{229,231} Oksidatif stresin alerjik rinitteki rolü tam olarak açıklanmamış ancak astımdakine benzer nitelikte olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar artmış serbest radikallerinin ve buna bağlı olarak artan lipid peroksidasyonunun birçok hastalığın patogeneğinde ve komplikasyonlarının gelişimine neden olduğunu göstermektedir.²³⁴

Birçok çalışma oksidatif stresin astım patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir.²³⁵ Astım da kronik inflamasyon oksidatif strese yol açar. Yapılan çalışmalarda, kandaki monosit, eozinofil ve notrofillerden serbest oksijen radikal üretiminin^{236,237}, plazma da lipid peroksidasyon ürünü olan isoprostanın²³⁸, bronkoalveolar lavaj sıvısında okside glutatyonun²³⁹ ve süperoksit dismutaz

aktivitesinin,²⁴⁰ arttığını, kan, plazma ve trombositlerde glutatyon peroksidaz aktivitesinin,²⁴¹ total antioksidan kapasitenin²⁴² ve bronkoalveolar lavaj sıvısında da C ve E vitamininin azaldığı gösterilmiştir.²³⁹ Serbest oksijen radikalleri doğrudan solunum yolu düz kaslarında kontraksiyona, doku harabiyetine, damar geçirgenliğinde artışa, bronşlarda aşırı duyarlılığa ve mediatör salımına neden olmaktadır. Astımda serbest oksijen radikal üretim düzeyinin hastalığın şiddetiyle korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.²⁴³

Öztop ve ark.²⁴⁴ astımlı hastalarda oksidatif stres göstergesi olan serum MDA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek, antioksidan enzim düzeylerinin ise daha düşük olduğunu ve bu değişimlerin astımın şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Güngen ve ark.²⁴⁵ benzer sonuçlar elde etmişler ve bu oksidan-antioksidan dengesizliğinin astım tedavisi ile normale dönebileceğini göstermişlerdir. Serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonunu başlatarak proteinin yapısını bozduğunu, hücre membranlarından araşidonik asit salınımını arttırarak hem direkt hem de indirekt yollar ile hava yolu düz kaslarının kasılmasına yol açtığını, sekresyonları ve vasküler permeabilitiyi artırdığını, mediatörlerin salınımını artırarak beta-adrenerjik reseptör fonksiyonunu bozduğunu ve epitel harabiyetine yol açarak hava yolu reaktivitesini artırdığını bildirmişlerdir. Nadeem ve ark.²⁴⁶ astımlı hastalarda kontrol grubuna göre lökositlerde süperoksid anyon üretiminin, kanda lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin, oksidatif strese yanıt olarak glutatyon konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Ozaras ve ark.²⁴⁷ oksidatif stres göstergesi olan serum MDA düzeyini astımlı hastalarda sağlıklı gruba göre yüksek bulmuşlardır. Aynı hastalarda bir ay boyunca salmeterol inhaler ve fluticasone propionate inhaler kullanıldıktan sonra serum MDA düzeyini tedavi öncesine göre azalmış fakat sağlıklı gruba göre ise hala yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sharma ve ark.²⁴⁸ astım atağı sırasında serum MDA düzeyinde yükselme, tedaviden 24 ile 48 saat sonra serum MDA düzeyin de anlamlı bir düşme olduğunu tespit etmişlerdir. Semptomuz üç hafta sonunda serum MDA düzeylerinin hala kontrol grubundan yüksek olduğunu belirtmişleridir. Mihmanlı ve ark.²⁴⁹ hiç tedavi görmemiş ilk defa tanı konulan semptomatik hafif astımlılarla, halen düzenli tedavi alan asemptomatik hafif astımlı hastaların serum MDA değerlerini karşılaştırmışlardır. Her iki hasta grubunun MDA değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulurken, tedavi alan ve almayan iki astım grubu arasında ise fark olmadığını bildirmişlerdir.

Dağlı ve ark.²⁵⁰ nazal polip patogenezin de oksidatif stresle alakalı güçlü delillerin olduğunu ve antioksidanların nazal polip dokusunda serbest radikal aracılı

doku hasarını önlemede rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Nazal polipozisli hastaların kanında ve polip dokusunda MDA miktarının kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Doğru ve ark.²⁵¹ serum MDA seviyelerinin nazal polipozisli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve yüksek MDA seviyelerinin hücre hasarını provoke ettiğini bildirmişlerdir. Erdem nazal polipli hastalarda oksidatif strese bağlı olarak serum 8-OHdG ve MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre hem serum hem de idrarda yüksek olduğunu bildirmiştir.²⁵²

Organizmada serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için özelleşmiş antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Enzimatik ve non-enzimatik olan bu savunma sistemleri, serbest oksijen radikallerinin miktarını fizyolojik sınırlarda tutmaya çalışır. Oksidatif stres durumunda serbest oksijen radikallerinin üretimin de artmanın yanı sıra, bu antioksidan sistemlerde de azalma ortaya çıkmaktadır.²⁵³ Çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin etkisini incelemek için yapılan çalışmalarda, antioksidan savunma sisteminin durumunu ortaya koymak amacıyla antioksidan enzimler incelenmiştir. Taysi ve ark.²⁵⁴ nazal polip ile konka büllozalı hastaları oksidatif stres açısından karşılaştırmışlar, nazal polipli hastalarda oksidatif stres varlığının göstergesi olan serum GPx seviyesinde anlamlı derecede azalma, SOD seviyesinde ise değişme olmadığını tespit etmişlerdir. Öztıp ve ark.²⁵⁵ astım hastalarında antioksidan enzim düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, ağır astımlı hastalar da serum GPx ve SOD düzeyinin anlamlı derecede azaldığını, orta şiddette astımlı hastalarda ise serum GPx anlamlı derecede azalırken SOD miktarındaki azalmanın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Barcelo ve ark.²⁵⁶ OUAS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta grubunda total antioksidan kapasitenin kontrol grubuna oranla azalmış olduğunu ve bu durumun CPAP tedavisi ile düzelebildiğini bulmuşlardır. Christau ve ark.²⁵⁷ yaptıkları çalışmada hafif OUAS olan hastalarda serum antioksidan kapasitesinde kontrol grubuna göre azalma tespit etmezken, ağır OUAS olan hastalarda serum antioksidan kapasitesinin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır.

Bir antioksidan olan glutatyon üst solunum yolları epitelinde normalde yüksek miktarda bulunurken alerjik hastalıklarda düzeyi düşük olarak tespit edilmiştir.²⁵⁸ Bu hastalara aerosol formda glutatyon verilmesi ile hastaların burun tıkanıklığı, kaşıntı ve hapşırma gibi şikayetlerinde belirgin düzelme tespit edildiği bildirilmiştir.²⁵⁹ Bu nedenle alerjik rinitte oksidatif stressin etkili olduğu düşünülmüş ve hastalara antioksidanların tedavi amacıyla verilmesi de gündeme gelmiştir. Diyet ile antioksidan alınmasının

çevresel kirlenici maddelerin tetiklediği serbest oksijen radikallerinin üretimini azalttığı ve bu maddelerin vücuttan atılmasını sağladığı belirtilmiştir. Askorbik asit, E vitamini, A vitamini, β -karoten ve iz elementlerden selenyum, manganez, magnezyum ve diğer aminoasitler verilerek alerjik semptomlarda düzelme gözlemlendiği de bildirilmektedir.^{260,261}

Akbay alerjik rinitli hastalarda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın seviyesini yüksek ve antioksidan enzimlerden myeloperoksidaz ve katalaz seviyesini ise düşük bulmuştur. Bunun da alerjik rinitin patojenezin de oksidanların rolü olduğu görüşünü güçlendirdiğini belirtmiştir. Aynı çalışmada Vitamin A ve Vitamin E düzeylerinde alerjik rinitli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gözlemlendiğini tespit etmiş, ancak hastalara tedavi verip sonuçlarını değerlendirmemiştir.²⁶²

Shabar ve ark.²⁶⁰ alerjik rinitli hastaların bir kısmına antialerjik tedavinin yanında günde 800 mg E vitamini diğer gruba ise sadece anti alerjik tedavi vermişlerdir. Hastaların günlük nazal ve göz semptomlarını kaydettikleri çalışmada ilave E vitamini alan hasta grubun da sadece anti alerjik tedavi verilen gruba göre total semptom skorlarında belirgin azalma, burun semptomlarında düzelme görülürken, göz semptomlarında belirgin düzelme tespit edilmediğini belirtmişlerdir. Antioksidanların alerjik semptomların gerilemesinde antialerjik tedavinin etkisini güçlendirdiğini belirtmişlerdir.²⁶⁰

Çalışmamızda kontrol grubu, tedavi verilmeyen hasta grubu ve rupatadin tedavisi verilen hasta grubunun serum MDA ve 8OHdG değerlerinde, tüm gruplar arasında farklar tespit ettik. Kontrol grubunun serum MDA ve 8OHdG değerlerinin hem rupatadin tedavisi verilen hasta grubundan hemde tedavi verilmeyen hasta grubundan, rupatadin tedavisi verilen hasta grubunun serum MDA ve 8-OHdG değerlerinin de tedavi verilmeyen hasta grubundan daha düşük olduğunu tespit ettik. Tedavi ile hem serum MDA hem de 8-OHdG düzeylerinde azalma olduğunu ancak hala kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlarımız Akbay²⁶² alerjik rinitli hastalarda tesbit ettikleri yüksek serum MDA değerleriyle, Ozaars ve ark.²⁴⁷ ile Sharma ve ark.²⁴⁸'nın astımlı hastalarda tespit ettikleri tedavi öncesi yüksek serum MDA değerlerinin tedavi ile azalma gösterdiği ancak yine de kontrol grubuna göre hala yüksek olduğu çalışma ile paralellik göstermektedir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamız sonucunda;

- Alerjik rinitte oksidatif stresin rol oynadığı,
- Rupatadin tedavisinin nazal mukosilyer klirensi etkilemediği,
- Rupatadin tedavisinin sintigrafik olarak tükürük bezlerinin fonksiyonlarını etkilemediği gösterildi.

KAYNAKLAR

- 1- Onerci M. Alerji Nedir. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım 2005; 1: 7.
- 2- Meltzer EO. Is successful control of perennial rhinitis achievable. Eur Respir Rev 1994; 20: 266-70.
- 3- Cingi C, Ure B. Nonalerjik ve Alerjik Rinit. In: Cingi C. Current Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 278.
- 4- Uzun H. Rinit. In: Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002: 378.
- 5- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergy, asthma and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 478-518.
- 6- Holgate ST, Djukanovic R, Bousquet J. Anti immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases an update on antiinflammatory activity and clinical efficacy. Clin Exp Allergy 2005; 35: 408- 16.
- 7- Kaliner MA. Allergic rhinitis. In: Mygind N, Neclario RM, eds. Allergic and Non-allergic Rhinitis, 1st ed. Copenhagen: Munksgaard, 1993:153-8.
- 8- Çanakçıoğlu S, Tahami RV. Alerjik rinit. Medikal Dergi 1994; 100: 36-40.
- 9- Bowler RP, Crapo JD. Oxidatif stress in allergic respiratory diseases. J. Allergy Clin Immunol 2002; 110: 349-56.
- 10- Beck JC, Sie KCY. The growth and development of the nazal airway. Facial Plast Surg ClinNorth Am 1999; 7: 257.
- 11- Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi In: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitapevi, 2004; 455-61.
- 12- Li KK, Powell NB, Riley RW et al. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy a pilot study. Otolaryngology Head Neck Surg. 1998; 119(6): 569-73.
- 13- Helfferich F, Viragh S. Histological investigation of the nasal mucosa in human fetuses. Ped Ear Nose Throat Dis 1997; 254(1): 39-42.
- 14- İnallı S. Burun ve paranazal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi In: Ballenger J, Snow J. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 3-18.
- 15- Graney D, Baker S. Nose Anatomy In: Cummings C. Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vol: 2, St.Louis, Mosby, 1998; 757-69.

- 16- Russell W, H.Kridel. The Nasal Septum. In: Cummings CW. Otolaryngology Head and Neck Surgery. Philadelphia, 2005: 1001-27.
- 17- Janfaza P, Nadol JB, Galla RJ, Fabian RL, Montgomery WW. Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi In : Cansız H, Yüksel S. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevi, 2002 : 255.
- 18- Şerbetçi E. Endoskopik sinüs cerrahisi. İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1999:4-18.
- 19- Kern EB. Surgical approaches to abnormalities of the nasal valve. Rhinology 1978; 16: 165-89.
- 20- Çakmak Ö, Coşkun M, Çelik H, Büyüklü F, Özlüoğlu L. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area. Laryngoscope 2003; 113: 290-94.
- 21- Kasperbauer JL, Kern EB. Nasal valve physiology implications in nasal surgery. Otolaryngol Clin North Am 1987; 20: 699-719.
- 22- Trichgraeber JF, Wainright DJ: The treatment of the nasal valve obstruction. Plast Reconstr Surg 1994; 93: 6: 1174-84.
- 23- Ömür M, Dadaş B. Burun Anatomisi Klinik Baş Boyun Anatomisi. Ulusal Tıp Kitabevi, 1996; 1: 42.
- 24- Graney DO, Rice D.H, Anatomy. In: Cummings CW. Otolaryngology Head Neck and Surgery Vol: 2, 1998; 2: 757-73.
- 25- Bruce W. Jafek, Brennan T. Dodson. Nasal Obstruction. In: Bailey BJ. Head and Neck Surgery Otolaryngology. 3th ed. Philadelphia, 2001: 294-308.
- 26- The Nose and Paranasal Sinuses. In: Lee KJ. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th ed. 2003, 30: 682-723.
- 27- Hasegawa M, Kern EB. Variations in nasal resistance in human a rhinomanometric study of the nasal cycle in 50 human subjects. Rhinology 1978; 16: 19-29.
- 28- Gilbert AN, Rosenwasser AM. Biological rhythmicity of nasal airway patency a reexamination of the 'nasal cycle'. Acta Otolaryngol 1987; 104: 180-86.
- 29- Kern EB. The noncyclic nose. Rhinology 1981; 19: 59-74.
- 30- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. Laryngoscope 2000; 110: 417-21.
- 31- Ankan OK. Paranal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. In: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastahklan ve Baş Boyun Cerrahisi, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 427-39.
- 32- Yorulmaz L. Burun ve Paranasal Sinüsler Temel Anatomi ve Fizyoloji. Türkiye Klinikleri 2002; 4(1): 6-13.
- 33- Doty R, Deems DA. Olfactory function and dysfunction Head and Neck Surgery- Otolaryngology. In: Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsbury III HC, Johnson

- JT, Jackler RK, Tardy EM Eds. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia, 2001; 247-60.
- 34- Ballenger JJ. The clinical anatomy and physiology of the nose and accessory sinuses. In: Ballenger JJ, Snow JB. Otorhinolarynhology Head and Neck Surgery. 15th. ed. Williams and Willkins, 1996; 3-19.
- 35- Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. e kitap: 12-7.
- 36- Mc Caffrey T.V. Nasal Function and Evaluation. In: Bailey BJ. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 3th ed. Philadelphia, 2001: 261-71.
- 37- Ballenger JJ, James B, Snow JB. Otorhinolarynhology Head and Neck Surgery. Çeviri: Şenocak D. Otolaringoloji baş ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitapevleri, 2000: 16.
- 38- Rusznak C, Devalia JL, Lozewicz S, Davies RJ. The assessment of nasal mucociliary clearance and the effects of drugs. *Respir Med* 1994; 88: 89-101.
- 39- Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole Pj. Measurement of nasal mucociliary clearence. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64: 546-50.
- 40- Mettler FA, Guiberteau MJ, Essentials of nuclear medicine imaging 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1998; 6-II; 127-28.
- 41- Di Guida D, Gali J, Calcagni ML et al. Rhinoscintigraphy. A simple radioisotope technique to study the mucociliary system. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 127-30.
- 42- Calcagni ML, Rossi G, Giuda D. Salivary gland disorders. In: Murray IPC, Ell PJ (eds). *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Second ed. London. Churchill Livingstone 1998: 399-403.
- 43- Saha GB. *Fundamentals nuclear medicine* 4th ed. New York: Springer, 1998; 12.
- 44- Delbalso AM, Ellis GL, Hartman KS et al. Diagnostic imaging of the salivary glands and periglandüler region *Maxillafacial imaging* W.B Saunders Comp. Philadelphia, 1990: 28.
- 45- Cauvvenberge P, Bachert C, Passalacqua G et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-34.
- 46- King HC, Mabry RL. *A Practical Guide to the Management of Nasal and Sinüs Disorders*. New York Thieme, 1993: 25-58.
- 47- Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E et al. Nasal interleukin-5, immung-lobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110: 1056-62.

- 48- Neciario R. Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:3:I: 382-85.
- 49- Masuyama K, Rak S, Jacobson MR et al. Rhinitis at cellular level. *Eur Respir Rev* 1994; 20: 252-55.
- 50- Uzun H. Rinit. In Celik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İzmir: Asya Tıp Kitapevi, 2007: 415.
- 51- Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 2: I: 763-72.
- 52- King HC, Mabry RL. A Practical Guide to the Management of Nasal and Sinüs Disorders. 1st ed. New York: Thieme, 1993: 59-70.
- 53- Gelardi M, Maselli Del Guidice A, Candrea T. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 384-89.
- 54- Kalyoncu AF. Alerjik rinitte tanı ve tedavi. *KBB Bülteni* 1994; 3: 87-91
- 55- Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı. In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara, 2002: 62-107.
- 56- Bronky EA, Dockhom RJ, Meltzer EO et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 915-21.
- 57- Yaşar H, Sarikahya L. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolaringoloji Arsivi* 2000; 38:2: 87-90.
- 58- Pipkorn U. Pharmacological influence of antiallergic medication in vivo allergen testing. *Allergy* 1988; 43: 81-6.
- 59- Topuz B. Alerjik rinit tansında kullanılan testler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı: İstanbul, 2001: 25-40.
- 60- Crobach M, Hermans J, Kaptein A et al. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic nonallergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14(2): 116-21.
- 61- Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 252-62.
- 62- Önerci M. Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara, 2002: 13-8.
- 63- Topuz B, Kara C. Alerjik rinitte tedavi. In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul, 2001: 155-82.

- 64- Canonica G.W, Tarantini F, Compalati E et al. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a metaanalysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007; 62: 359-66.
- 65- Dahi R, Pedersen B, Larsen B. Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 1996; 33: 121-25.
- 66- Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C et al. Position paper. The clinical safety of H₁ receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy* 1996; 51: 666-75.
- 67- Simons FER, Simon KJ. Second generations H₁ receptor antagonists. *Ann Allergy* 1991; 66: 5-19.
- 68- Meltzer EO. Comparative Safety of H₁ Antihistamines *Ann Allergy* 1991; 67:6: 625-33.
- 69- Kayaalp O. *Tibbi Farmakoloji*. Ankara, 1986: 2260-91.
- 70- Goetz DW, Jacobson JM, Apaliski SJ, Kepperger DW, Martin ME. Objective antihistamines side effects are mitigated by evening dosing of hydroxyzine *Ann Allergy* 1991;67 (4) : 448-54.
- 71- Krause H. Antihistamines and decongestants. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1992; 107:6: 835-41.
- 72- Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA et al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1997; 79: 443-48.
- 73- Berul CI, Morad M. Regulation of Potassium Channels by Nonsedating Antihistamines. *Circulation* 1995; 91: 2220-25.
- 74- Rampe D, Wible B, Brown AM, Dage RC. Effects of terfenadine and its metabolites on a delayed rectifier K⁺ channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 1240-45.
- 75- Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circulation Research* 1993; 73: 1061- 76.
- 76- Izquierdo I, Nieto C, Ramis J et al. Pharmacokinetic and dose linearity of rupatadine fumarate in healthy volunteers. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 189.
- 77- Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine A review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs* 2007; 67: 457-74.

- 78- Cuvillo DA, Mullol J, Bartra J, et al. Comparative pharmacology of the H₁ antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 3-12.
- 79- Barrón S, Ramis I, García-rafanell J et al. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. *Methods Find. Clin. Pharmacol.* 2005; 27(2): 161
- 80- Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy* 1993; 48: 476-90
- 81- Juliosson S, Holmberg K, Karlson G et al. Mast cell and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge. Effects of four weeks treatment with topical glucocorticoids. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 591-99.
- 82- Borum P, Gronborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of corticosteroid. Evaluation of the efficacy and medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy* 1987; 42: 168-72.
- 83- Hamels K, Clement PAR. Decongestant capacity of two frequently used topical nasal decongestants in healthy persons. *Acta Otolaryngol Belg* 1994; 48: 265-69.
- 84- Schwartz HJ. The effect of cromolyn on nasal disease. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: 449-56.
- 85- Doğru H. Alerjik rinitte immünoterapi. In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı: İstanbul, 2001: 183-96.
- 86- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53:44: 1-42.
- 87- Ohashi YO, Nakai Y, Ohno Y. Natural course of serum specific immunoglobulin E and immunoglobulin G for a span of eight years in untreated patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 382-85.
- 88- Lund VJ. Allergic rhinitis making the correct diagnosis. *Clinical and Experimental Allergy* 1998; 28: 6: 25-8.
- 89- Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool *Redox Report* 2004; 9:3: 145-52.
- 90- McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108(8): 652-59.
- 91- Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381-88.
- 92- Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application. *The Am J Med* 1991; 3(91) : 31.

- 93- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems Source biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
- 94- Uysal M. Serbest radikalleri, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-41.
- 95- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54.
- 96- Onat T, Emerk K. Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri. *Temel Biyokimya*. Saray Medikal Yayıncılık İzmir, 1996; 520-28.
- 97- Nakane T, Asayama K, Kodera K et al. Effect of selenium deficiency on cellular and extracellular glutathione peroxidases immunochemical detection and mRNA analysis in rat kidney and serum. *Free Radic Biol Med*. 1998; 25: 504-11.
- 98- Kılınç A, Kılınç K. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. *Palme Yayıncılık: Ankara*, 2003:68.
- 99- Seven A, Candan G. Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyon. *Klinik Gelişim* 1995; 3906-911.
- 100- Erenal G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Free Radicals and antioxidant systems. *Materia Medica Polana Fasc*.1993; 1(85): 37-43.
- 101- Brown K.M, Morrice P.C, Arthur S.R et al. Effects of Vitamin E Supplemantation on erythrocyte antioxidant defence mechanism of smoking and non-smoking men. *Clinical science* 1996; 91:107-11.
- 102- Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM et al. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 990-97.
- 103- Brent JA, Rumack HH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. *J Free Radical Chemistry J Clinical Toxicology* 1993; 49: 481-93.
- 104- Dizdaroğlu M. Mechanisms of oxidative DNA damage lesion and their measurement. *kluwer academic plenum publishers* 1999; 302: 67-87.
- 105- Kılınç K. Oksijen radikallerin üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Derg*. 1985; 10: 60-89.
- 106- Barber D, Haris S. Oxygen free radicals and antioxidants a review. *Am Pharm* 1994; 34: 26-35.
- 107- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Konya: Mimoza Yayınları*, 1995: 3-95.
- 108- Reiter R, Tang L, Garcia JJ et al. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-271.

- 109- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem* 1995; 42: 18-9.
- 110- Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 519-20.
- 111- Murray R, Mayes P, Granner D et al. Harper'ın Biyokimyası. Çeviri: Menteş G, Ersöz B. İstanbul: Barış kitabevi,1993: 136-51.
- 112- Niki E, Yamamoto Y, Komuro E, Sato K. Membran damage due to lipid oxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 201.
- 113- Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. *J Aging and disease* 1984; 65: 53-66.
- 114- Baydas G, Yılmaz O, Celik S et al. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats. *Arch Med Res* 2002; 33: 515-19.
- 115- Ripine JE, Bast A. Oxidative stresses in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-47.
- 116- Reznick AZ, Cross CE, Hu ML et al. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992; 286: 607-11.
- 117- Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 15: 1-15.
- 118- Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları Konya 1995; 5: 1-3.
- 119- Mccord JM. Human disease free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Clin Biochem* 1993; 26: 351-57.
- 120- Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 519-20.
- 121- Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J. Free Radical Res* 1992; 16: 75–87.
- 122- Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *J Mutat Res* 1992; 275: 331-42.
- 123- Bartra J, Valero AL, Cuvillo DA et al. Interactions of the H₁ antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 29-36.
- 124- Meister A. Glutathione ascorbate and cellcycle regulation *FEBBS letters.* 1994; 1-4.

- 125- Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. J Cancer Res 1994; 54: 12– 15.
- 126- Aruoma OL, Halliwell B. DNA and free radicals. Techniques mechanisms and applications. OICA International 1998; 25: 3-26.
- 127- Seven A, İnci F, Civelek S et al. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. Türk ORL Arşivi 1998; 36: 33-6.
- 128- Fuselier HA, Prats L, Fontenot C et al. Comparison of mobile lithotripters at one institution Healthtronics Lithotron, Dornier MFL-5000 and Dornier Doli J Endourology 1999; 13: 539-42.
- 129- Elbanasy AM, Shalhav AL, Hoenig DM et al. Lower caliceal Stone clearance after shock wave lithotripsy or ureteroscopy. The impact of lower pole radiographic anatomy. J Urology 1998; 159: 676-82.
- 130- Keeley FX Jr, Moussa SA, Smith G et al. Clearance of lower pole stones following shock wave lithotripsy effect of the infundibulopelvic angle. Eur Urol 1996; 36: 371-75.
- 131- Yalçın AS. Antioksidanlar. Klinik gelişim 1998; 11: 342-46.
- 132- Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupperzinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. J Clin Chem 1992; 36: 66-70.
- 133- Kılınç K. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. Biyokimya Dergisi 1986; 11: 59-76.
- 134- Saygılı Eİ. Kolorektal Kanserli Hastalarda Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistemler. Uzmanlık Tezi, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Cerrah Paşa Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı. 1997.
- 135- Warringa RA, Mengelers HJ, Kuijper PH et al. In vivo priming of platelet-activating factor-induced eosinophil chemotaxis in allergic asthmatic individuals. Blood 1992; 79: 1836-41.
- 136- Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J Anal Biochem 1989; 183: 16-20.
- 137- Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. J Diabetes 1991; 46: 405-12.
- 138- Bast A, Haenen GR, Vanden Berg R et al. Antioxidant effects of carotenoids. Int J Vitam Nutr Res 1998; 68: 399-403.

- 139- Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Curr Top Med Chem.* 2002; 2: 153-165.
- 140- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A Simple Salting out Procedure for Extracting DNA from Human Nucleated Cells. *Nucleic Acid Res* 1988; 11: 1215.
- 141- Kaur H, Halliwell B. Measurement of Oxidized and Methylated DNA Bases by HPLC with Electrochemical Detection. *Biochem J* 1996; 318: 21-23
- 142- Niki E, Yamamoto Y, Komuro E et al. Membran Damage Due to Lipid Oxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 201.
- 143- Boulay ME, Boulet LP: The relationships between atopy, rhinitis and asthma pathophysiological considerations. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3: 51-55.
- 144- Howarth PH: Cellular basis for allergic rhinitis. *Allergy* 1995; 50: 23: 6-10.
- 145- Albert DH, Malo P E, Tapang P et al. The role of platelet-activating factor (PAF) and the efficacy of ABT-49, a highly potent and selective PAF antagonist in experimental allergic rhinitis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 284: 83-8.
- 146- Yamada Y, Yokota M. Roles of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in allergic, inflammatory and atherosclerotic diseases. *Jpn. Circ. J.* 1998; 62: 328-35.
- 147- Labrakis-Lazanas K, Lazanas M, Koussissis M et al. Evidence of PAF-acether metabolic pathway activation in antigen challenge of upper respiratory airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 142-47.
- 148- Snyder F: Metabolic processing of PAF. *Clin. Rev Allergy* (1994) 12: 309-27.
- 149- Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM: The production of platelet-activating factor by cultured human endothelial cells: regulation and function. In: *Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators*. Snyder F (Ed.). New York, Plenum Press, (1987): 323-40.
- 150- García-Rafanell J, Forn J, Merlos M et al. Rupatadine inhibits the eosinophil recruitment in BAL fluid of ovalbumin-sensitized guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 218.
- 151- Warringa RA, Mengelers HJ, Kuijper PH et al. In vivo priming of platelet-activating factor-induced eosinophil chemotaxis in allergic asthmatic individuals. *Blood* 1992; 79: 1836-41.
- 152- Kurihara K, Wardlaw AJ, Moqbel R et al. Inhibition of platelet-activating factor (PAF)-induced chemotaxis and PAF binding to human eosinophils and neutrophils

- by the specific ginkgolide-derived PAF antagonist BN 52021. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 83-90.
- 153- Barrón S, Ramis I, Merlos M. Effect of rupatadine on lymphocyte cytokine production. *Allergy Clin Immunol Int* 2005; Suppl.1: 427.
 - 154- Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 114-21.
 - 155- Queralt M, Merlos M, Giral M, Puigdemont A. Dual effect of a new compound, rupatadine, on edema induced by platelet-activating factor and histamine in dogs: Comparison with antihistamines and PAF antagonists. *Drug Development Research* 1998; 39: 12-8.
 - 156- Barbanoj MJ, García-Gea C, Morte A et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 311-21.
 - 157- Queralt M, Brazís P, Merlos M, Puigdemont A. Inhibitory effects of rupatadine on mast cell histamine release and skin wheal development induced by *Ascaris suum* in hypersensitive dogs. *Drug Development Research* 1998; 44: 49-55.
 - 158- Rampe D, Wible B, Brown AM et al. Effects of terfenadine and its metabolites on a delayed rectifier K⁺ channel cloned from human heart. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 1240-45.
 - 159- Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circulation Research* 1993; 73: 1061- 76.
 - 160- Caballero R, Valenzuela C, Longobardo M et al. Effects of rupatadine, a new dual antagonist of histamine and platelet-activating factor receptors, on human cardiac Kv1.5 channels. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1071–81.
 - 161- García rafanell J. Rupatadine fumarate. *Drugs Fut* 1996; 21: 1032-36.
 - 162- Hove-Madsen L, Llach A, Molina CE, et al. The proarrhythmic antihistaminic drug terfenadine increases spontaneous calcium release in human atrial myocytes. *Eur J Pharmacol* 2006; 553: 215-21.
 - 163- Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan R, et al. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 13-26.

- 164- Vuurman E, Theunissen E, van Oers A, van Leeuwen C, Jolles J. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 289-97.
- 165- Guadaño EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy* 2004; 59: 766-71.
- 166- Martínez-Cócerca C, De Molina M, Martí-Guadaño E, et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: A randomised, double-blind parallel study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 22-9.
- 167- Saint-Martin F, Dumur JP, Pérez I, Izquierdo I. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H₁ receptor-specific histamine antagonist to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 34-40.
- 168- Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1989-2001.
- 169- Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine. A new selective histamine H₁ receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. *Drugs Today* 2003; 39: 451-68.
- 170- Alberty J, Stoll W. The effect antiallerjik intranasal formulations on ciliary beat frequency of human nasal epithelium in vitro. *Allergy* 1998; 53: 986-89.
- 171- Deitmer T. Physiology and pathology of the mucociliary system. Special regards to mucociliary transport in malignant lesions of the human larynx. *Arc Otorhinolaryngol* 1989; 43: 1-136.
- 172- Greenstone M, Cole PJ. Ciliary function in health disease. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 9 –26.
- 173- Verret DJ, Marple BF. Effect of topical nasal steroid sprays on nasal mucosa and ciliary function. *Current Opinion in Otolaryngol Head and Neck Surg* 2005 Feb; 13(1): 14-8.
- 174- Sakakura Y, Ukai K, Majima Y et al. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 96: 651-54.
- 175- Maurizi M, Paludetti G, Todisco T et al. Ciliary ultrastructure and nasal mucociliary clearance in chronic and allergic rhinitis. *Rhinology* 1984; 22: 233-40.
- 176- Sanchis J, Dolovich M, Eng P et al. Pulmonary mucociliary clearance in cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1973; 288: 651-54.

- 177- Pavia D, Sutton PP, Agnew JE. Measurement of bronchial mucociliary clearance. *Eur J Resp Dis* 1983; 127: 64.
- 178- Sackner MA. Mucociliary transport. *Ann Otol* 1978; 87: 474-83.
- 179- Yue W.L. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. *The Journal of Laryngology and Otology* 1989; 103: 853-55.
- 180- Jorissen M, Willems T, De Boeck K. Diagnostic evaluation of mukociliary transport from symptoms coordinated ciliary activity after ciliogenesis in culture. *Am J Rhinol* 2000; 14: 345-52.
- 181- Kensler GJ, Battista SP. Components of cigarette smoke with ciliary depressant activity. *N Engl J Med* 1963; 269: 1161-6.
- 182- Prior MJ, Schofield K, Boivin CM et al. Assesment of Mucociliary Transport in Patients with Choronic Muroid Rhinitis. *Clin. Otolarygol.* 1999; 24: 242-46.
- 183- Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: areview. *Clin Otolaryngol.* 1998; 23: 403-13.
- 184- Kara CO. Şafak AP. Nazal Mukosilier Akımın Değerlendirilmesinde Sakkarin Testinin Kullanılması. *KBB Klinikleri* 1999; 1: 139-44.
- 185- Ohi M, Sakakura Y, Murai S, Misgoshi Y. Effect of İmpratropium Bromide on Nasal Mucociliary Transport. *Rhinology.* 1984; 22: 241-49.
- 186- Klosek JM, Laliberte F, Laliberte MF et al. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology.* 2001; 39: 17-22.
- 187- Braat JP, Ainge G, Bowles JA, Richards DH et al. The lack of effect of benzalkonium chloride on the cilia of the nasal mucosa in patients with perennial allergic rhinitis: a combined functional, light, scanning and transmission electron microscopy study. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 957-65.
- 188- Batt AH, Marriott C, Martin GP et al. The Use of a Radiolabelled saccharin solution to monitor the effect of the Preservatives Thiomersal Benzalkonium Chloride and Edta on Human nasal Clearance. *J Pharm Pharmacol.* 1991; 43: 180-85.
- 189- Hofmann T, Wolf G, Koidl B. Effect of topical corticosteroids and topical antihistaminics on ciliary epithelium of human nasal mucosa in vitro] *HNO.* 1998; 46(2): 146-51.
- 190- Naclerio NM, Baroody FM, Bidani Net al. A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2003; 128: 220-26.

- 191- Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA et al. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 39–49.
- 192- Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, et al. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 29: 13-38.
- 193- Cingi C, Altın F, Çaklı H et al. Cingi E: Scintigraphic evaluation of nasal mucociliary activity in unilateral chronic otitis media. *The Journal of Laryngology Otology*. 2005, 119: 443-47.
- 194- Kao CH, Jiang RS, Wang SJ et al. Influence of age, gender, and ethnicity on nasal mucociliary clearance function. *Clinical Nuclear Med* 1994, 19: 813-16.
- 195- Sakakura Y, Ukai K, Majima Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1983, 96: 167-73.
- 196- Musa Ö. Yaş Ve Sigara İçiminin Mukosilier Klirens Hızına Etkisinin Rinosintigrafik Olarak Değerlendirilmesi. Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
- 197- Ho J.C, Chan K.N, Hu W.H, Lam W.K, Zheng L, Sun J et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163: 983-88.
- 198- Mortensen J, Lange P, Jorgen N et al. Lung mucociliary clearance. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 953-61
- 199- Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA et al. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency *Thorax* 1986; 41: 519-23.
- 200- Vastag E, Matthys H, Zsomboki G et al. Mucociliary clearance in smokers. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 107-13.
- 201- Agius AM, Smallman LA, Pahor AL: Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998, 23: 227-30.
- 202- Mahakit P, Pumhirun P: A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients (abstract). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1995, 13: 119-21.
- 203- Kushnick SD, Pelton-Henrion K, McCormick SA: A scanning electron microscopic study of smoking and age-related changes in human nasal epithelium. *Am J Rhinol*. 1992; 6: 185-90.
- 204- Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P et al. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64: 546-50.

- 205- Canbay AE, Knorz S, Heimann KD, Hildmann H, Tiedjen KU. Sonography and scintigraphy in the diagnosis of cystadenolymphomas (Warthin tumor). *Laryngorhinootologie* 2002; 81 (11): 815-19.
- 206- Kaya M, Cermik TF, Ustün F ve ark. Salivary function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 117-20.
- 207- Firat F, Cermik TF, Sarikaya A, Berkarda S. Effects of gender and age on the quantitative parameters of [99mTc] pertechnetate salivary gland scintigraphy in normal subjects. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 447-53.
- 208- Anjos DA, Etchebehere EC, Santos AO et al. Normal values of 99mTc-P uptake and excretion fraction by major salivary glands. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 395-403
- 209- De Rossi G, Focacci C. A computer-assisted method for semi-quantitative assessment of salivary gland diseases. *Eur J Nucl Med* 1980; 5: 499-503
- 210- Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kröger S et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999; 27: 20-6.
- 211- Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1998: 6 -11; 127 -28.
- 212- Shern RJ, Fox PC, Li SH. Influence of age on the secretory rates of the human minor salivary glands and whole saliva. *Arch Oral Biol* 1993; 38: 755-61.
- 213- Pedersen W, Schubert M, Izutsu K. Age dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and post-stimulation conditions. *J Dent Res* 1985; 64: 822-25.
- 214- M. Fatih F. Kantitatif Tükürük Bezi Sintigrafisi Kullanılarak Türk Toplumundaki Normal Bireylerde Yaş Ve Cins Gruplarına Göre Sintigrafik Parametrelerin Saptanması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Edirne, 2004.
- 215- Jones RE, Ship JA. Major salivary gland flow rates in young and old, generally healthy african americans and whites. *J Natl Med Assoc* 1995; 87: 131-35.
- 216- Chuang FJ, Lin CY, Sun SS. Evaluation of the effects of menopause and aging on salivary function by quantatative salivary scintigraphy. *Mid Taiwan J Med* 2003; 8: 32-6.
- 217- Seven B, Yoruk O, Varoglu E, Ucuncu H, Sahin A, Kursad Ayan A ve ark. Evaluation by (99m)Tc-pertechnetate scintigraphy of the effect of levocetirizine on salivary glands function, in allergic rhinitis patients. 2009; 12(2): 119-22.

- 218- Yoruk O, Seven B, Varoglu E, Ucuncu H, Sahin A, Kursad Ayan A ve ark. Evaluation of salivary gland function in allergic rhinitis patients by [99mTc] pertechnetate salivary gland scintigraphy. Central European Journal of Medicine. 2010 Apr; 5(2): 246-50.
- 219- Gutteridge JM, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. Br Med Bull 1999; 55: 49-75.
- 220- Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? Redox Report 2004; 9(3): 145-152.
- 221- Halliwell B. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. J. Neurochem 1992; 59: 1609-23.
- 222- Robles R, Palomino N, Robles A. Oxidative stress in the neonate. Early Human Development Suppl 2001; 65: 75–81.
- 223- Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K ve ark. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1997; 39: 749-65.
- 224- Benaron DA, Bowen FW. Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness. Lancet, 1991; 338: 78-81.
- 225- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J Clinical Biochemistry 2004; 37: 112– 19.
- 226- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2003; 349:1 605-613.
- 227- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol. 1997; 82: 291-95.
- 228- Jordan W, Cohrs S, Degner D et al. Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. J Neural Transm 2006; 113: 239–54.
- 229- Keleş N. Allerjik Rinit. Koç C, editor. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 515.
- 230- Cingi C, Üre B. Nonallerjik ve Allerjik Rinit. Cingi C. editör. Current Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Tanı ve Tedavi. Editor: Lalwani AK: Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 278.
- 231- Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. J. Allergy Clin Immunol 2002; 110: 349-56.

- 232- Friedman AD, Shah JB, Takoudes TG, Haddad J JR. The role of free radicals in chronic rhinosinusitis. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 1055-57.
- 233- Korkmaz A, Yurdakök M, Yiğit Ş ve ark. Hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasındaki denge. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2001; 44: 338-41.
- 234- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem 2006; 31(2); 51–6.
- 235- Friedman AD, Shah JB, Takoudes TG et al The role of free radicals in chronic rhinosinusitis. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 1055-57.
- 236- Rahman I, Morrison D, Donaldson K et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. Am J Respir Crit Care Med 1996; 159: 1055-60.
- 237- Vachier I, Damon M, Le Doucen C et al. Increased oxygen species generation in blood monocytes of asthma patients. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1161-6.
- 238- Wood LJ, Fitzgerald DA, Gibson PG et al. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. Lipids 2000; 35: 967-74.
- 239- Kelly FJ, Mudway L, Blomberg A et al. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. Lancet 1999; 354: 482-83.
- 240- Smith LJ, Shamsuddin M, Sporn PHS, et al. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. Free Radic Biol Med 1997; 22: 1301-07.
- 241- Picado C, Deulofen R, Lieonart R et al. Dietary micronutrients/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. Allergy 2001; 56: 43-9.
- 242- Jarjour NN, Calhoun WJ. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. J Lab Clin Med. 1994; 123: 131-37.
- 243- Wood LJ, Fitzgerald DA, Gibson PG et al. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. Lipids 2000; 35: 967–74.
- 244- Öztop A, Demir A, Saydam N ve ark.. Astım Bronşiyale Olgularında Serum Glutasyon Peroksidaz, Süperoksid Dismutaz ve Malonil Dialdehid Düzeyleri ve Astım Şiddeti ile İlişkisi. Solunum Hastalıkları 2002; 13: 239-45.
- 245- Güngen AC, Atalay F, Hasanoğlu HC ve ark. Astımlı Olgularda Konvansiyonel Tedavinin ve Erdosteinin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Solunum Hastalıkları 2005; 16: 103-07.
- 246- Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, et al. Increased oxidative stres and altered levels of antioxidants in asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(1): 72–8.

- 247- Ozaras R, Tahan V, Turkmen S, Cetinkaya A. Changes in malondialdehyde levels in bronchoalveolar fluid and serum by the treatment of asthma with inhaled steroid and beta2-agonist. *Respirology*. 2000 Sep; 5(3): 289-92.
- 248- Sharma A, Bansal S, Nagpal RK. (2003) Lipid peroxidation in bronchial asthma. *Indian J Pediatr*. 70 (9): 715-7.
- 249- Mihmanlı A, Guneylioğlu D, Ozseker F ve ark. Astımlı Hastalarda Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanların Aktiviteleri. *Toraks Dergisi* 2003(12); 4(3): 264-68.
- 250- Dağlı M, Eryılmaz A, Besler T ve ark. Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. *Laryngoscope* 2004; 114: 1200-03.
- 251- Doğru H, Delibaş N, Döner F ve ark. Free radical damage in nasal polyp tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 570-72.
- 252- Erdem H. Nazal Polipozisli Hastalarda Oksidatif DNA Hasarı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2009.
- 253- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 34: 92-5.
- 254- Taysi S, Uslu C, Yılmaz A et al. Lipid peroxidation and some antioxidant enzymes in nasal polyp tissue. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 461–65.
- 255- Öztıp A, Demir A, Saydam N et al. Astım Bronşiyale Olgularında Serum Glutasyon Peroksidaz, Süperoksid Dismutaz ve Malonil Dialdehid Düzeyleri ve Astım Şiddeti ile İlişkisi. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 239-45.
- 256- Barcelo A, Barbe F, de la Pena M et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 756–60.
- 257- Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003; 4: 225–28.
- 258- Testa B, Mesolella M, Testa D, Giuliano A, Costa G, Maione F. Glutathione in the upper respiratory tract. *Ann Otol Rhinol and Laryngol* 1995; 104: 116-17.
- 259- Beier J, Beeh KM, Semmler D et al. Increased concentrations of glutathione in induced sputum of patients with mild or moderate allergic asthma. *Ann Allergy Asthma And Immunol* 2004; 92: 459-63.
- 260- Shabar E, Hassoun G, Pollack S. Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma And Immunol* 2004; 92: 654-58.

- 261- Bucca C, Rolla G, Oliva A, Farina JC. Effect of vitamin C on histamine bronchial responsiveness of patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990; 65: 311-14.
- 262- Akbay E. Alerjik Rinitli Hastalarda Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 2005.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KBB HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Alerjik rinitli hastalarda rüpatadin fumarat'ın mukosiliyer klirens, tükürük sekresyonu
ve oksidatif stres üzerine etkisi
Dr. Gökhan AKTÜRK

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 14.12.2005

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 22.12.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 22.12.2010

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Bülent AKTAN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. M.Yavuz SÜTBELAZ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Enver ALTAŞ

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Bülent AKTAN

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Orhan BAYKAL

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Ali Fuat ERDEM

Prof. Dr.Enver ALTAŞ
KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK -2010
ERZURUM