

T.C
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK RİNOSİNÜZİTLİ ÇOCUKLARDA BURUN SIVISI VE KANDA
OKSİDATİF STRES ,ANTIOKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ İLE
KANDA DNA HASARININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilay ÇALIŞKAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emin ÖZKAYA

İSTANBUL
(AĞUSTOS-2018)

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Akın İŞCAN 'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bana çok değerli bilgi ve tecrübelerini aktaran tez danışmanım Prof. Dr. Emin ÖZKAYA'ya,

Mesleki birikimlerinden çok şey öğrendiğim, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Tez sürecinde deneyimlerini ve desteklerini yanımda hissettiğim değerli hocalarım Doç.Dr.Emel Torun, Doç.Dr.Ayşegül Doğan Demir, Doç.Dr.Aysel Vehapoğlu, Uzm.Dr.Mebrure Yazıcı, Uzm.Dr.Fatih Dilek ve Uzm.Dr.Zeynep Ebru Çakın'a,

Bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Öğr.Üyesi Eray Metin Güler'e ,

Birlikte zor ve güzel günler geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecinin zor zamanlarını birlikte atlattığım eşkıdemim Ezgi Yalçın ve Çiğdem Kırmacı'ya,

Birlikte özveriyle çalıştığımız Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ve personellerine,

Beni yetiştirip bugünlere getiren; sevgi, fedakarlık ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim annem Şenay Kadakal ve babam Serdar Kadakal'a,

Sabrı ve desteği için canım kardeşim Berkay Kadakal'a,

Lise yıllarımdan bu yana birlikte yürüdüğüm , iyi ve kötü günlerimde yanımda olan değerli arkadaşlarım Ezgi Demirsoy, Ebru Yazgı, Merve Keten ,Sena Özkurt ve Pınar Pek'e,

Tez sürecinde desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim bundan sonra da hep yanımda olacağını bildiğim, sevgili eşim Ozan Çalışkan'a,

Sevgilerimi, minnettarlığımı sunarım.

KRONİK RİNOSİNÜZİTLİ ÇOCUKLARDA BURUN SIVISI VE KANDA OKSİDATİF STRES, ANTİOKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ İLE KANDA DNA HASARININ İNCELENMESİ

ÖZET

Rinosinüzit (RS), hem nazal mukoza hem de paranazal sinüslerin eş zamanlı inflamatuvar durumuna bağlı olarak gelişen patolojik bir süreci ifade eder. Akut ve kronik olarak da alt gruplara ayrılabilir. Rinosinüzit (RS), hem nazal mukoza hem de paranazal sinüslerin eş zamanlı inflamatuvar durumuna bağlı olarak gelişen patolojik bir süreci ifade eder. Akut ve kronik olarak da alt gruplara ayrılabilir.

Çocuklarda kronik rinosinüzit erişkinlere benzer şekilde, 6 hafta ve 3 aydan daha uzun süreli burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olmak üzere , yüzde ağrı/basınç /dolgunluk hissi ya da öksürük şeklinde iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu olarak tanımlanır.

Burun sekresyonlarının değişimleri, mukosilyer klirens eksikliği, immün yetmezlikler ve anatomik anormallikler gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülse de, tam olarak patogenez belirsizdir.

Literatürde erişkinlerde görülen kronik rinosinüzitlerde oksidatif stres parametrelerinin değişimini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda hasta grupta oksidatif stres düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir ancak çocuklarda destekleyici çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 01.09.2017 ve 01.11.2018 tarihleri arasında çocuk alerji, kulak burun boğaz ve çocuk polikliniklerimizde kronik rinosinüzit tanısı alan toplam 45 hasta ve kontrol grubu olarak 32 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Her iki gruba da inflamasyon ölçmek için kanda C-Reaktif Protein (CRP), alerji taraması için total IgE ve alerji deri testi yapıldı. Oksidatif stres ve antioksidatif stres parametreleri nazal sekresyonda ve kanda, DNA hasarı ise kanda çalışıldı. Bu yolla; kronik rinosinüziti bulanan hastalarda

oksidatif stres parametreleri dağılımı ve buna bağı DNA hasarı incelenmesi aynı zamanda alerji zeminin kronik rinosinüzit patogenezindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında kronik rinosinüzit gruplarında kontrol gruplarına göre kanda ve nazal sekresyonda oksidatif stres ve DNA hasarının arttığı ,antioksidatif kapasitenin ise azaldığı saptandı.Değerler incelendiğinde; hasta grupta Total IGE, CRP, kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametreleriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmadı.Hasta grupta alerji test pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu ancak hasta grupta allerji deri testi pozitif ve negatif hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametrelerinin ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Bu sebeple çalışmamız alerji deri testi pozitifliğinin oksidatif stres parametrelerini üzerine etkisi olmadığını gösterdi.Bu sonuçlar; diğer çocukluk çağı alerjik hastalıklarında olduğu gibi, kronik sinüzit patogenezinde de oksidatif stresin önemli rol oynadığını düşündürdü.

**INVESTIGATION OF NOSE LIQUID
AND BLOOD OXIDATIVE STRESS, ANTIOXIDATIVE STRESS
PARAMETERS AND BLOOD DNA DAMAGE IN CHILDREN
WITH CHRONIC RHINOSINUZITIS**

SUMMARY

Rhinosinusitis (RS) allows the mapping of both the nasal mucosa and paranasal sinuses. You can also fall into subgroups acutely and chronically.

Similar to chronic rhinosinusitis adults in children, two or more of the nose and paranasal sinuses with a longer duration of 6 weeks and 3 months, or one with a sensation of pain / pressure / fullness or cough, one of which is nasal obstruction or nasal discharge (anterior / posterior nasal discharge)

It is defined as inflammation of the character with more symptoms. Although various factors such as changes in nasal secretions, mucociliary clearance, immunodeficiency, and anatomical abnormalities are thought to play a role, the exact pathogenesis is unclear.

There are studies in the literature that examine changes in oxidative stress parameters in chronic rhinosinusitis in adults. In these studies, it has been shown that oxidative stress levels are elevated in the patient group but there is no supporting study in children.

A total of 45 patients with childhood allergy, ear nose throat and chronic rhinosinusitis in our outpatient clinics and 32 healthy children as a control group were included in the study in this study between 01.09.2017 and 01.11.2018. Both groups were tested for blood C-Reactive Protein (CRP) to measure inflammation, total IgE for allergy screening, allergy skin test. Oxidative stress and antioxidative stress parameters were studied in nasal secretion and in vivo, and DNA damage was studied. it was aimed to investigate the distribution of oxidative stress parameters in patients with chronic rhinosinusitis and to examine the effect of DNA damage on the pathogenesis of chronic rhinosinusitis at the same time.

When we look at the results of our study, it was found that in chronic rhinosinusitis groups, oxidative stress and DNA damage increased and antioxidative capacity decreased in calm and nasal secretion according to the control groups. Total IGE, CRP, blood and nasal fluid oxidative stress and antioxidative stress parameters were not found to be statistically significant in the patient group. There was no statistically significant difference in the mean values. The allergy test positivity was significantly higher in the patient group but there was no statistically significant difference between the allergy skin test positive and negative patients in terms of the blood and nasal fluid oxidative stress and antioxidative stress parameters. Therefore, our study showed that allergy skin test positivity had no effect on oxidative stress parameters. This results; oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of chronic sinusitis as well as in other childhood allergic diseases.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1Kronik sinüzit.....	2
2.2.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Patogenez.....	3
2.1.3.1 Anatomi.....	3
2.1.3.2 Bakteriyoloji.....	4
2.1.3.3 İmmun cevap.....	5
2.1.3.4 Adenoidit.....	6
2.1.4 Komorbid Hastalıklar	6
2.1.4.1 Alerjik rinit ve non alerjik rinit.....	6
2.1.4.2 Alerjik rinit kronik rinosinüzit ilişkisi.....	7
2.1.4.3 Alerjik fungal sinüzit.....	8
2.1.4.4 Gastroözefageal reflü.....	8
2.1.4.5 Astım.....	8
2.1.4.6 Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi	9
2.1.5 Tanı.....	9
2.1.6 Yaşam Kalitesi.....	12
2.1.7 Tedavi.....	13

2.1.7.1 Antibiyotiklerin yeri.....	13
2.1.7.2 Nazal steroid.....	14
2.1.7.3 Cerrahi tedavi.....	14
2.2 Oksidan ve Antioksidan Sistemler.....	16
2.2.1 Oksidan sistemler ve serbest radikaller.....	16
2.2.2 Serbest radikallerin oluşumu.....	17
2.2.3 Serbest radikal çeşitleri.....	18
2.2.4 Serbest radikal kaynakları.....	23
2.2.4.1 Endojen kaynaklar	24
2.2.4.2 Ekzojen kaynaklar.....	24
2.2.5 Serbest radikal etkileri.....	25
2.2.5.1 Lipidler üzerine etkileri.....	25
2.2.5.2 Karbonhidratlar üzerine etkileri.....	25
2.2.5.3 Proteinler üzerine etkileri.....	25
2.2.5.4 Nükleik asit ve Dna üzerine etkileri.....	26
2.2.2 Antioksidan Sistemler.....	26
2.2.2.1 Hücreiçi enzimatik antioksidanlar.....	26
2.2.2.2 Nonenzimatik antioksidanlar	28
2.3 Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve OSI Hesabı.....	28
2.4 Kronik Rinosinüzit ve Oksidatif Stres İlişkisi	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA.....	45
6.KAYNAKLAR.....	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik rinosinüzit ile komorbid hastalıklar

Tablo 2: Kronik Erişkin Rinosinüzit Tanısında Eşlik Eden Semptomlar

Tablo 3: Çocuklarda kronik rinosinüzit tanısında görülen semptomlar

Tablo 4: Reaktif oksijen türleri

Tablo 5: Endojen antioksidanlar

Tablo 6: Ekzojen antioksidanlar

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri

Tablo 8. Gruplara göre kanda TAS,TOS,DNA hasarı karşılaştırılması

Tablo 9. Gruplara göre burun sıvısında TAS,TOS,DNA hasarı karşılaştırılması

Tablo 10. Hasta grubunda kanda oksidatif stres parametreleri ile Total IGE ve CRP ilişkisi

Tablo 11. Hasta grubunda burun sıvısında oksidatif stres parametreleri ile Total IGE ve CRP ilişkisi

Tablo 12.Hasta grubunda Oksidatif stres parametreleri ve DNA hasarı ile Alerji deri testi ilişkisi

Tablo 13. Hasta grubunun nazal fiberendoskopik muayane bulguları yüzdeleri

Tablo 14.Nazal muayene mukozal kızarıklık saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

Tablo 15. Nazal muayenede adenoidit saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

Tablo 16. Nazal muayenede post farinks kaldırım taşı saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

Tablo 17. Nazal muayenede tonsil hipertrofisi saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu

Şekil 2 : Oksidatif Denge

Şekil 3: Nazal sıvı toplayıcı cihaz görünümü



KISALTMALAR

RS:	Rinosinüzit
KRS:	Kronik rinosinüzit
AR:	Alerjik rinit
NAR:	Non alerjik rinit
NARES:	Non alerjik eozinofilik rinit
GÖR:	Gastroözefageal reflü
KF :	Kistik fibrozis
PCD:	Primer siliyer diskinezi
ÜSYE:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
OMK:	Osteomeatal kompleks
NP:	Nazal polip
BT:	Bilgisayarlı tomografi
NF:	Nazal fiberendoskopi
FESS:	Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
Ig E:	İmmünglobulin E
Ig A:	İmmünglobulin A
IL-5:	İnterlökin-5
DNA:	Deoksiribonükleik asit
TOS:	Total Oksidan Seviye
TAS:	Total Antioksidan Seviye
OSI:	Oksidatif stress index
ROS:	Reaktif oksijen türleri
RNS:	Reaktif nitrojen türleri
GSH :	Glutasyon radikali ,indirgenmiş glutasyon
GSSG:	Oksitlenmiş glutasyon
GST:	Glutasyon S transferaz
SOD:	Superoksit dismutaz
OH:	Hidroksil radikali

NO:	Nitrik oksit
ROO:	Peroksil radikali
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
CA:	Kalsiyum
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
MDA:	Malondialdehid
CRP:	C-Reaktif Protein
ADT:	Alerji Deri Testi
EPOS:	European Position Paper on Nasal Polyps
PUFA :	Çoklu doymamış yağ asitleri

GİRİŞ

Rinosinüzit (RS), nazal mukoza ve paranazal sinüslerin eş zamanlı inflamatuvar durumuna bağlı olarak gelişen patolojik bir süreçtir. Akut ve kronik olarak da alt gruplara ayrılabilir. Akut RS, çoğunlukla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben 12 haftadan kısa süre ile iki veya daha fazla semptomun ani başlangıcı (iltihabi burun akıntısı ,burun tıkanıklığı, gece ve gündüz öksürük)olarak tanımlanır.(1) Kronik rinosinüzit erişkinlere benzer şekilde, burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olmak üzere ,yüzde ağrı/basınç /dolgunluk hissi ya da öksürük şeklinde iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyondur.(1). Burun sekresyonların değişimleri , mukosilyer klirens eksikliği, immün yetmezlikler ve anatomik anormallikler gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülsede, tam olarak patogenezi belirsizdir.(2)

Biyolojik ortamlardaki en önemli serbest radikaller, oksijenin radikal türleri olup yarı ömürleri çok kısadır ve birçok molekülle reaksiyona girip üretildiği bölgedeki alanda büyük hasara yol açarlar ve her türlü organik molekülü oksitleyebilirler. (3) Oksidatif hasar durumunda savunma sistemleri yetersiz kalmakta ve mitokondride hasar oluşturmaktadır.Hücreyel yaşam döngüsünde önemli olan bu radikallerin fazlalıkları hücreyel yağları , proteinleri ve deoksiribonükleik asit (DNA) yı hasara uğratar.(4)

Oksidanlar, hücrelerin normal metabolizmasının bir parçası olup hücre homeostazı için önemlidir. Zehirli oksidanlara karşı kendini korumak için, solunum mukozası bir antioksidan sistem geliştirmiştir.(5, 6)Oksidan oluşumu ve antioksidatif savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikler, astım, alerjik rinit,kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolunun birçok kronik inflamatuvar bozukluğunun patogenezi ile ilişkilidir.(2, 7, 8) Çocuklarda kronik rinosinüzit patogenezinde oksidan ve antioksidan radikallerin ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda kronik rinosinüzitli çocuklarda antiinflamasyon tedavisine başlamadan önce oksidatif stress ,antioksidatif stress parametrelerini ve meydana getirdikleri DNA hasarını değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Rinosinüzit (KRS)

2.1.1. Tanım

Rinosinüzit, nazal mukoza ve paranasal sinüslerin eş zamanlı inflamasyonuna bağlı gelişen patolojik bir süreçtir.(9)Burun kavitesinin, paranasal sinüslerin, bu kavitelerdeki sıvıların ve/veya bu kaviterin altındaki kemik yapının en az 12 hafta veya daha uzun süren inflamasyonu kronik rinosinüzit olarak adlandırılır.(1) Buna neden olan inflamasyon dış ortama bağlı ara yüzeyde meydana gelir ve bu durum KRS'nin, devamlı mukozal inflamasyona, hücresel akıma, radyografik değişimlere ve klinik hastalığa sebep olan, yabancı ajanlara karşı verilen uygunsuz veya aşırı immün yanıtta kaynaklandığını söyleyen henüz kanıtlanmamış hipotezi akla getirmektedir.(10) Çocukluk çağı rinosinüzit erişkin rinosinüzitine benzer, ancak çocukların spesifik semptomları vardır. Sadece soğuk algınlığı, alerjik veya alerjik olmayan riniti olduğu düşünülen çocukların radyolojik incelemeleri değerlendirildiğinde çoğunun aslında burun sinüzitinden muzdarip olduğu gösterilmektedir.(11) Kronik sinüzit nazal polipli ve nazal polipsiz olarak ikiye ayrılabilir.(1)

2.1.2. Epidemiyoloji

Rinosinüzit çocukluk çağında en sık antibiyotik yazılan hastalıklar içinde 5. sıradadır(12, 13). Prevalansı konu alan çalışmalar incelendiğinde;ABD'de her yaştan yılda 31 milyondan fazla her iki cinsiyetide etkileyen yaygın bir hastalık olduğu vurgulanmıştır.(14) Yine ABD 'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada çocukluk çağı kronik rinosinüzit vakalarının yılda 3,7-7.5 milyon arası poliklinik başvurusu olduğu tespit edilmiş ve 12 yaşında veya daha küçük çocuklarda, sadece 1 yıl içinde sinüzit tedavisi için 1,8 milyar dolar harcanmıştır.(15, 16)

Ülkemizde ise çocuklarda kronik rinosinüzit prevalansı ile ilgili net veriler sunan çalışma azdır.50 çocukluk çağı kronik sinüziti olan 4-14 yaş arası çocuklar incelendiğinde bunlarda etyolojik faktörler değerlendirildiğinde hastaların %68'inin okula gittiği, %48'inin ebeveynlerinin sigara içtiği, %42'sinde alerji testinin pozitif olduğu ve

%60'ında adenoid hipertrofisi olduğu görüldü. (17)Dünyada erişkinlerde yapılan çalışmalarda kronik rinosinüzit prevalansının kadınlarda (%5,7) oranla erkeklere (%3,8) göre daha yüksek olduğu ve yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir.(18)

Çocukluk çağında sinüzit her yaşta karşımıza çıkabildiği gibi 6-8 yaşlarında sıklığı artmaktadır. Bu yaş gurubunda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'u rinosinüzit ile komplike olabilir.(19) 6-8 yaşından sonra sinüzit prevalansında azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(20) 2-18 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada ve 2-6 yaş arasındakilerin %73'ü ve 6-10 yaşındakilerin %74'ünde BT'de sinüs anormallikleri görülürken, 10 yaş üstündeki çocukların sadece %38'inde düşük insidansla sinüs anormallikleri bulunmuştur. Doktor tanılı sinüzit tanısı ailede atopi ya da astım hikayesi olan ve kreşe giden çocuklarda gitmeyenlere göre 2.2 kat arttığı gösterilmiştir.(21)

2.1.3 Patogenez

2.1.3.1 Anatomi

Paranasal sinüsleri maksiller, etmoidal, frontal ve sfenoid sinüsler olarak gruplandırabiliriz. Ethmoid ve maksiller sinüsler doğumda bulunurlar.Maksiller sinüsler 4 yaşından sonra ,sfenoid sinüsler 5, frontal sinüsler ise 7-8 yaşlarında havalanmaya başlar ve adolesan döneme kadar gelişmeye devam edip 12 yaşında erişkin boyutlarına ulaşır. Dolayısıyla, bebeklikten itibaren maksiller ve etmoidal sinüslerde enfeksiyon oluşabilir.(11, 22)

Mukozaın intakt, siliyer fonksiyonun ve mukus yapımının normal, sinüs ostiumunun açık olması sinüs boşluklarının sağlıklı olduğunun gösterir.Mukosiliyer transport ise solunum havası bakterilerin diğer partiküller mukus üzerine yapıştıktan sonra silyaların fonksiyonu ile nazal kaviteye, buradan da nazofarenkese ulaşmasına denir. Bu sistemin düzgün çalışması için osteomeatal kompleksin (OMK) dar kanallarının karşılıklı yüzeylerinin birbirine temas edip yerel enflamasyona neden olmaması gerekmektedir.Kısaca sinüs semptomları mukosiliyer transportun bozulması sonucu oluşur.(15)

Çocuklarda kronik rinosinüzit patogeneğinde de sorumlu en önemli oluşum erişkinlerde olduğu gibi osteomeatal komplekstir. (1)

Sinüs epiteli boyunca devam eden ostium mukozasındaki enflamasyona öncelikle hava yoluyla alınan bir irritan veya mikroorganizmanın burun mukozası ya da sinüs epitelinde oluşturduğu reaksiyon neden olur. (23, 24)Anatomik varyasyonlar, hiperplastik mukoza, süpüratif enfeksiyon ya da polipler obstrüksiyon sebebi olabildiği gibi sigara,kirli hava, virüsler veya alerjenler nedeniyle de olabilir.(25) Bu faktörler gibi çeşitli nedenlerle burun mukozasında ve ostiumlardaki inflamasyon ve ödem, sinüsleri de etkileyerek RS tablosu oluşturur.(1)

Çocuklarda sinonazal hastalıkların meydana gelmesinde anatomik varyasyonlardan çok, sistemik,lokal ve çevresel faktörler etkili olmaktadır ancak azda olsa anatomik varyasyonların varlığı sinonazal hastalıkların oluşmasına neden olurken, tehlikeli bölgelerin varlığı cerrahi sırasındaki komplikasyon riskini arttırmaktadır.(26)

2.1.3.2 Bakteriyoloji

Kronik sinüzit incelenirken tekrarlayan viral üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik ve allerjik olmayan rinit, primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis, immün yetmezlik ve anatomik anormallikler ele alınmalıdır.(27)

Kronik sinüzite neden olan olan patojenler akut enfeksiyonunda en sık nedenleri olan *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* , *S. auerus*, aneroblar (peptostreptococcus, actinomyces,propionibacterium, fusobacterium) ve fungus'dur. (27)

2000 yılından itibaren 7 valanlı pnömokok aşısının kullanımı *S. pneumoniae* sıklığını azaltıp yerini β -laktamaz(+) tiplendirilemeyen *H. influenzae* ve *M. Catarrhalis*'e bırakmıştır.(28) KRS patogeneğinde bakteriyel enfeksiyonların yeri tartışmalı olduğundan eşlik eden nötrofilik enflamasyon ve bakteriyel kolonizasyon mekanizmalarıda henüz aydınlatılmamıştır.(29) Asıl patolojinin özellikle alerji zeminindeki epitel, mukoza hasarı olduğu düşünülmektedir.(19) Eozinofillerdeki artış, goblet hücrelerinin hiperplazisine ve buna bağlı mukus sekresyonunda artışa neden olup ositumda tıkanıklık geliştirir ve böylece kronik dönemde defans mekanizmasındaki kayıplar başta anaeroblar olmak üzere çeşitli bakterilerin kolonize olmalarına yol açar.

Enfekte olmamış sinüsler, akut ve kronik sinüzitte bulunanlara benzer aerobik ve anaerobik bakteriyel flora içerir.(30)

Kültürlerin çoğu hastalara antibiyotik tedavisi verildikten sonra cerrahi sırasında alındığı için patojen tespiti zordur.105 hastada yapılan bir çalışmada endoskopik sinüs cerrahisi sırasında alınan kültürlerde en çok izole edilen bakteriler alfa hemolitik streptokoklar ve *S. aureus* ve bunları *S.pneumonia* , H. İnfluenza ve *M.catarrhalis* izlediği ve anaerobik organizmalara da spesimenlerin %5 inde saptanmıştır.(31)

Sfenoid sinüzitte *S. aureus* etken olarak karşımıza çıkarken ,*P. aeruginosa* nazokomial rinosinüzitte ve immun yetmezlikte; zaman içinde görülme sıklığı artan metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) ise akut ve kronik maksiller rinosinüzitte görülmektedir. Diş ve diş eti kaynaklı enfeksiyonlarda ise ağırlıklı olarak anaerob etkenler karşımıza çıkar.(32, 33)

%99'u biyofilm şeklinde yaşayan bakterilerin yalnızca %1lik kısmı serbest ya da planktonik durumdadır. Mikroorganizmalar yüzeylere tutunarak oluşturduğu biyofilmler organize olmuş heterojen bakteriyel topluluklardır ve bir yüzey ile geri çevrilemez şekilde birleştirilerek ve esas olarak polisakarit materyalin bir matrisinde bulunurlar. (34) Birçok kronik sinüzit vakasının rekürren seyretmesi bize bazı hastaların biyofilm aracılı hastalığa sahip olabileceğini düşündürür.(35) Yapısal heterojeniteleri, genetik farklılıkları ile polimerik maddelerden oluşan ekstrasellüler matrixleri antibiyotik tedavisine karşı dirence katkıda bulunur.(1, 36). Bundan dolayı , biyofilmlerin bakteriler için kronik rezervuarlar olduğu düşünülmüş ve kronik rinosinüzitli çocuklarda görülen antibiyotik direncinden sorumlu tutulmuştur ancak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

2.1.3.3 İmmun cevap

Hücrel çalışmalarda pediatrik KRS 'de eozinofiller ve CD4+ lenfositlerin doku inflamasyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. CD4 lenfositler alerjik durumdan bağımsız kronik sinüzitli çocukların sinüs mukozasında artmıştır.(37).Genel olarak KRS'li çocukların sinüs dokularındaki inflamatuvar reaksiyon lenfositlerden ve nötrofillerden zengindir ve erişkinlerle karşılaştırıldığında daha az eozinofilli ve epitel parçalanması gösterir.(1) Chan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çocukların sinüs mukozasında erişkinlere kıyasla eozinofilik infiltrasyon, bazal membran kalınlaşması ve mukus gland hiperplazisi daha az görüldüğü kanıtlanmıştır.(38)

2.1.3.4 Adenoidit

Bakteriler için rezervuar görevi gören adenoidlerin kronik rinosinüzitteki rolü önemlidir. İmmünolojik önemi ise ; KRS'Lİ çocuklarda sağlıklı çocuklara göre IgA ekspresyonunun azaldığı görülmüş bu da adenoidlerin kendilerinden beklenen bağışıklık yanıtını ortaya koyamadığını göstermiştir.(39)

2.1.4 Komorbid Hastalıklar

Çocuklarda kronik sinüzit patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı durumların sinüzitle olan ilişkisi bilinmektedir.Örneğin; rekürren viral üst solunum yolu infeksiyonları, alerjik ve non alerjik rinit, silier diskinezi, kistik fibröz, immun yetmezlik, gastroözefagial reflü ve anatomik anormallikler gibi faktörler çocuklarda kronik sinüzite yatkınlık yaratmakta veya birlikte bulunduğu gözlemlenmektedir.

Kronik rinosinüzit heterojen bir hastalık olduğu için , tedavide sinüs hastalığının ortadan kaldırılmasının yanında , eşlik eden komorbiditelerin ortaya çıkarılması için klinik değerlendirmede yapılmalıdır.

Çocuklarda kronik rinosinüzit (KRS) kistik fibrozis (KF), atopik hastalık, gastroözefageal reflü, atopik hastalıklardan astım , alerjik rinit,immünolojik bozukluklar ve primer siliyer diskinezi (PCD) gibi çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.(40)

2.1.4.1 Alerjik rinit (AR) ve Non alerjik rinit (NAR)

Rinit klasik olarak alerjik rinit (AR) ve non alerjik rinit (NAR) olarak ikiye ayrılır.(41) AR'nin tanısı klinik belirtilere dayanır ve aeroallerjenlere deri prick testi veya serum spesifik immünoglobulin E (sIgE) antikorları için pozitif bir sonuçla desteklenir aksine tutarsız bir klinik öykü, negatif ADT ve sIgE için negatif sonuç ise non alerjik rinit olarak tanımlanır.(42)

Non alerjik rinit heterojen bir grup hastalığı temsil eder. Bunlardan en önemlileri idiyopatik rinit ve non alerjik eozinofilik rinittir (NARES).(43)

NARES, nazal sürüntüde %20 veya %25'ten fazla eozinofil olması ile karakterizedir ve non alerjik rinitlerin 1/3'ünü oluşturur. Eozinofillerin sitotoksik mediatörler içermesi ve mukoza üzerine direkt toksik etkisinden dolayı rinosinüzit ve nazal polip gelişimi alerjik rinite göre bu hasta grubunda daha fazla görülmektedir.(44) NARES genellikle eozinofilik nazal polipler, bronşiyal hiperreaktivite, alerjik olmayan astım ve uyku apne sendromu ile ilişkilidir.(45)

Lokal alerjik rinit; sistemik atopi göstergeleri olmadan alerjik rinite benzer semptomlar oluşturur. Rinitli hastaları değerlendiren farklı çalışmalar lokal alerjik rinite persistan ve/veya mevsimsel semptomları olan non-alerjik rinit hastaların %47- 63'ünde, alerjik değerlendirme için gönderilen rinitli hastaların %26'sında rastlanıldığını bildirmiştir ancak toplumdaki sıklığı bilinmemekle birlikte 1/3'ünde hastalığın çocukluk çağında başladığı öğrenilmiştir.(46) Aeroallerjene karşı nazal allerjen provokasyon testinde pozitiflik ve/veya spesifik IgE'nin lokal sentezinin gösterilmesiyle tanı konulur. Perennial rinit ve negatif ADT olan çocukların en az yarısında nazal allerjen provokasyon testi pozitif saptandığından kronik rinitli çocukların ayırıcı tanısında düşünülür.(41, 46)

2.1.4.2 Alerjik rinit kronik sinüzit ilişkisi

Alerjik rinitin KRS'nin patogenezinin katkısının saptanması zordur çünkü alerjik rinit de sinonazal inflamasyon gösterir.(47, 48)

KRS'li 4044 çocuk hastadan oluşan geniş bir seri, alerjik rinitin toplumdaki en yaygın komorbidite olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, komplikasyonsuz pediatrik KRS hastalarının % 47.9'unda (% 30), % 62,9'unda (çoğunlukla toz akarı) ve dış allerjenlerde iç allerjenlere karşı duyarlı olduğu bulunmuştur.(15, 40)

Pozitif alerji testinin kronik rinosinüzit ile ilişkisini destekleyen bir çalışmada hastaların %40'ı atopik iken %60 ı normal saptanmıştır.(49)

Bir diğer çalışma alerjik riniti olan bireylerin % 50'sinden fazlasının KRS'ye ait klinik veya radyografik kanıtlara sahip olacağını ve KRS tanısının, olguların % 25-58'inde alerjik sensitizasyon ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.(50, 51)

Kronik sinüzitte alerjik rinit prevalansını sorgulayan bir başka çalışmada AR'nin prevalansının, KRS'li çocuklarda kombine KF, immünolojik bozukluklar ve PCD'den

daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda aeroallergen duyarlılığının araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur.(40) Bunun aksine KRS’li 351 İtalyan çocuğun %30’unda pozitif allerji testi göstermiştir ki, bu prevalans genel popülasyondaki allerji prevalansından (%32) çok farklı olmadığı ve 3 yaşından daha küçük olanlara kıyasla, 6 yaşından daha büyük olan çocuklardaki pozitif allerji testi insidansı anlamlı derecede daha yüksektir.(52)

Farklı sonuçlar elde eden çalışmaların da gösterdiği gibi çocuklarda alerji ve kronik rinosinüzit arasındaki ilişki tartışmalıdır.

2.1.4.3 Gastroözefageal reflü

GÖR ile KRS arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamakla birlikte temel olarak üzerinde durulan mekanizma reflü içeriğinin sinonazal mukozayı etkileyip kronik inflamasyon, ödem ve mukosilyer fonksiyon bozukluğu oluşturup sinonazal obstrüksiyona ve enfeksiyona zemin hazırlandığıdır.(53) PH monitorizasyonu kullanarak yapılan bir çalışma da kronik rinosinüzitli çocuklarda %40 patolojik GÖR saptanmıştır. (54) Sonuç olarak ; gastroözefageal reflü hastalığının rinosinüzit ile birlikteliğini gösteren çalışmalar vardır fakat KRS’li çocuklarda rutin antireflü tedavisi desteklenmemektedir.(1)

2.1.4.4 Alerjik fungal sinüzit

KRS’ler polipli, polipsiz ve allerjik fungal sinüzitler olarak sınıflandırılır.(55)Sağlıklı bir bireyde sinüs mukusunda mantarların bulunması fungal sinüzit varlığını göstermez. Ancak funguslara ait antijenlere karşı eozinofilik inflamasyon gelişmesi kronik rekürren, noninvaziv bir rinosinüzite neden olmaktadır.(55, 56)

2.1.4.5Astım

Bronşiyal astım, KRS’nin komorbid bir hastalığı olarak kabul edilir. KRS ve astımın histopatolojik özellikleri büyük ölçüde örtüşür. Heterojen eozinofilik inflamasyon ve epitel dökülmesi ve bazal membran kalınlaşması gibi hava yolu yeniden şekillenmesi bulguları KRS ve astım mukozasında görülür.(57) Yapılan bir çalışmada orta -şiddetli

astımı ve komorbid sinüziti olan 48 çocuk incelenmiş ve sinüzit medikal ya da cerrahi tedavisi sonrası %80inin astım ilaçlarını bırakabildiği saptanmıştır. (51)

2.1.4.6 Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi

Kistik fibrozis de sekresyonların motilitesindeki artış bronşektazi , kronik sinüzit, pankreas yetmezliği ve nazal polipozis oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda kronik sinüzit sıklığı fazladır ve %7-50 si nazal polipozis ile birlikte dir.(58, 59)

Tablo 2.1 Kronik rinosinüzit ile komorbid hastalıklar

Alerjik rinit
Astım
Gastroözefageal reflü
İmmün yetmezlik
Kistik fibrozis
Primer siliyer diskinezi

2.1.5 Tanı

Çocuklarda kronik sinüzit tanısı hikaye ,fizik muayane ve yardımcı yöntemler ile desteklenmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre paranazal sinüslerin 30 günden kısa süren infeksiyonları akut, 2-3 ay süren infeksiyonları subakut, 90 günde uzun süren infeksiyonları kronik sinüzit olarak tanımlanır.(19)

“Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği-European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)” tarafından 2012 yılında kronik sinüzit ve nazal polip tanı ve tedavi rehberi “European Position Paper on Nasal Polyps (EPOS)” yayımlandı.(1)

Bu rehber gere KRS ařađıda belirtildiđi gibi 12 haftadan uzun süren;

1. Burun veya paranazal sinüslerde inflamasyonu gösteren biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı olan iki veya daha fazla semptom;

+yüzde ağrı /basınç

Ve/veya

+ksrk

2. Endoskopik bulgular;

Polipler,

Orta meatustan mukopürülan akıntı,

Orta meatusta ödem/mukozal tıkanıklık

ve/veya

3. Sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları: Osteomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler olarak tanımlandı.

Kronik rinosinüzit tanısında erişkinlerde majör ve minör kriterler olarak ayırım yapılırsa da çocuklarda yaygın görülen semptomlar ile tanı konulur. Çocuklarda pürülan rinore ve öksürük daha yaygın iken başağrısı ve hiposmi erişkinlere göre daha az görülür. (60, 61)

Tablo2: Kronik Erişkin Rinosinüzit Tanısında Eşlik Eden Semptomlar(62)

Major Semptomlar	Minör Semptomlar
Yüzde dolgunluk ağrı veya basınç	Baş ağrısı
Yüzde dolgunluk hissi	Kulakta ağrı, basınç veya dolgunluk
Burun tıkanıklığı -burun akıntısı	Ağız kokusu
Nazal kavite muayenesinde pürülan sekresyon	Yorgunluk
Hiposmi veya anosmi	Dişlerde ağrı
	Öksürük
	Ateş

Tablo 3. Çocuklarda kronik rinosinüzit tanısında görülen semptomlar

Öksürük
Burun tıkanıklığı-burun akıntısı
Postnazal akıntı
Yüzde ağrı /basınç hissi
Baş ağrısı
Halitozis

KRS endoskopik olarak NP varlığına göre ikiye ayrılır: NP'li KRS ve NP'siz KRS. Polipozis hastalarında mukoza balonlaşması olur ancak diğer KRS hastalarında neden oluşmadığının sebebi bilinmez. Bazı çalışmalar, KRS ve NP inflamatuvar belirteçlere göre ayırmayı denemiştir. NP'li hastalarda, sadece KRS'e göre eosinofili ve interlökin

(IL)-5 ekspresyonunun daha fazla olduğu bulunmuştur fakat çalışmalarda kesin ayrımlar yapılamamıştır.(1, 63) .NP cerrahi sonrası tekrarlama sıklığı fazladır.

Çocuklarda klinik kronik rinosinüzit tanısı ,semptomların çocukluk çağında sık görülen viral üst solunum yolu enfeksiyonları ,adenoid hipertrofisi/adeniodit ve alerjik rinit gibi diğer nazal hastalıklar ile benzerlik gösterdiğinden kolay olmamaktadır.Semptomlara dayanarak KRS teşhisi net olmadığı için rinosinüzit ile ilgili konsensüs belgesinde hastanın yaşından bağımsız olarak nazal fibroendoskopi (NF) veya BT ile onaylama önerilir.(64)

Muayeneyi tolere edebilen çocuklarda orta mea, adenoid ve nazofarenks değerlendirmesinde nazal endoskopi kullanılması önerilir. Muayene de pürülan drenaj, posterior farinsk duvarında kaldırım taşı manzarası , nazal polip saptanabilir.

Günümüzde rinosinüzit tanısının konmasında tek geçerli tanı yöntemi sinüs aspirat kültürüdür ve $>10^4$ koloni oluşturuvcu ünite/ml bakteri üremesi tanı koydurur ancak invazif bir tetkik olduğu için sadece immun yetmezliği olan hastalarda fungal rinosinüzit tanısını koymak amacıyla kullanılır.(65)

Düz grafiler 6 yaşından küçük çocuklarda sinüzit tanısı koymada kullanımı önerilmez.(19) Bilgisayarlı tomografi ilk basamak tetkiklerden biri değildir ancak medikal tedaviye yanıt alınamayan, persistan bir hastalık ya da sinüste mekanik tıkanıklık düşünülüp cerrahi girişim planlanıyorsa kullanılabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı 450 bilimsel yayının değerlendirildiği raporda ve 10 günden uzun süreli semptomu olan akut rinosinüzitli olguların %80'inde radyografik bulgu saptanmıştır ve görüntüleme yöntemlerinin tanıda ek yarar sağlamadığı ve ayırıcı tanıda katkılarının düşük olduğu belirtilmiştir (13, 66)

KRS li çocuklarda hikaye ve fizik muayaneden sonra komorbid hastalıklar için uygun tanısal testlere yönelmek gerekebilir.Alerji deri testi, serolojik testler , immun yetmezlik testleri rekürren ,medikal tedaviye yanıtız hastalarda düşünölmelidir.Fizik incelemede saptanan nazal polip kistik fibrozis düşöndürör, ileri tanısal testler gerekir.

Bronşektazili hastaların %20sinde, kronik rinosinüzitli hastaların %7 sinde KTRF mutasyonu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(67, 68)

2.1.6. Yaşam Kalitesi

EPOS 'a göre çocuklarda ve erişkinlerde hastalık, toplam şiddet görsel analog skala [visual analog skala (VAS)]'daki skora göre "hafif", "orta" ve "şiddetli" olarak ayrılabilir ancak günümüzde sadece erişkinler için güvenilirliği gösterilmiştir. Hastalığın toplam şiddetini ortaya koymak için hastaya sorulan soruya VAS üzerinde cevap vermesi istenir. VAS skoru >5 ise yaşam kalitesi [quality of life (QOL)]'ni etkiler.

Rinosinüzitin semptomları ne kadar rahatsız edici boyuttadır? Hastadan 1'den 10 'a kadar değerlendirme yapması istenir.(1)

- - Hafif = VAS 0-3
- - Orta = VAS >3-7
- - Şiddetli = >7-10

Sinozal semptomlarla zaman içerisindeki değişimleri ölçmek için SN-5 anketi kullanılabilir.(69)

2.1.7. Tedavi

Kronik rinosinüzit, inatçı bakteriyel enfeksiyondan çok, multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalığı temsil eder. Tedavinin amacı hastaların tıkanıklığa yol açan inflamasyonunu kontrol etmek ve enfeksiyon insidansını azaltmaktır.(32)

Tüm kronik rinosinüzitler sinüs drenajının bozulması ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olduğundan çoğu hastada, kronik rinosinüzitin akut alevlenmelerini tedavi etmek ve enfeksiyonları temizlemek için başlangıç olarak antibiyotikler tercih edebilir.(70)

Amoksilin klavunat ve 2. nesil sefalosporinler (sefaklor hariç) kronik sinüzitin polimikrobiyal karakteri ve dirençli yapısı göz önüne alındığında uygun seçenekler olarak tercih edilebilir. (71)

Çocuklarda kronik rinosinüzit, ciddi viral üst solunum yolu hastalığı veya alerjik rinit alevlenmesinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve bunların her ikisi de yetersiz mukosilyer klirens ve bundan dolayı mukozal kalınlaşma ile sonuçlanır.(72, 73)

2.1.7.1 Antibiyotiklerin yeri

Tedavide kronik enflamasyon ve azalmış vaskülarite nedeniyle ilaçların serum konsantrasyon düzeyleri yeterli gelse bile antibiyotikler yeteri kadar etkili olamayabilir.(32)

Kronik sinüzitte patojenlerinin çoğu, beta laktamaz ürettiğinden penisilin dirençlidir.(30) Birçok çalışma, kronik sinüzitte hem aerobik hem de anaerobik patojenlere karşı BLPB'ye karşı etkili tedavinin olduğunu göstermiştir.(24).Kronik ve rekürren sinüziti olan hastalarda staf auerusa yönelik tedavi 3-4 hafta süre ile verilebilir.

Antibiyotikler dışındaki dekonjestan, mukolitik, antihistaminik ve nazal steroidlerin çocuklarda rinosinüzit tedavisindeki yeri tartışmalıdır, bu sebeple çocuklarda destek tedaviler rutin değildir.(74)

2.1.7.2 Nazal steroid

Kronik rinosinüzitli ve alerjik rinitin birlikte gözleendiği durumlarda nazal steroidlerin etkili olabilir.(75) Nazal steroidlerin NP'li KRS de poliplerin büyüklüğünü ve alerjik enflamasyonu azalttığı gibi antibiyotikler ile birlikte kullanıldığında öksürük ve nazal akıntının azaltılmasında faydalı olabildiği ancak etki süresi 10-15 günü bulabildiği gösterilmiştir.(29, 76) Lokal yan etkilerine bakacak olursak ,burun için kuruluk, irritasyon, burun kanaması, nadir olsada septal perforasyon olarak sıralanabilir ancak uzun süreli veya yüksek doz kullanımda potansiyel sistemik yan etkilerden büyüme hızında yavaşlama, kemik gelişiminde duraklama, hipotalamik-pituiter aksın baskılanması görülebilir.(77)

Bir başka destekleyici tedavi yaklaşımı olan hipertonic salinin 3 ila 16 yaş arasındaki 30 çocuk üstünde yapılan randomize çalışmada; öksürük ve radyoloji skorunun azaltılmasında normal saline göre daha etkili olduğunu bildiirilmiş.(78)

2.1.7.3 Cerrahi tedavi

Pediyatrik kronik sinüzitin cerrahi tedavisi adenoidektomi, endoskopik sinüs cerrahisi ya da her ikisini birden içerir. Birçok çalışma ilk cerrahi tercih olarak adenoidektomiyi önerir ve böylece bakteriyel rezarvarın ortadan kaldırıldığı ve nazofarenk drenajının artırıldığı düşünülür. Tek başına adenoidektomi yapılan olgularda %48-%54 başarılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır.(79)

Komplikasyonlar geliştiğinde ve medikal tedavinin başarısız olduğu olgularda cerrahi drenaj gerekebilir.

Cerrahi tedavilerin amacı; genel olarak persistans, nüks, progresyon ve komplikasyonların önlenmesi olarak özetlenebilir.

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) son zamanlarda kullanılan ana cerrahi teknik haline gelmiştir. Radikal prosedürler öncelikle orbital veya intrakranial tutulum ile komplike olan akut veya kronik rinosinüzitte düşünülür. Endoskopik cerrahi yetişkinlerde ve çocuklarda % 80-90'a başarı sağlayabildiği görülmüştür.(32, 80, 81)

Ramadan tarafından 2004'te yapılan bir çalışmada ESC ve adenoidektomi, tek başına ESC ve tek başına adenoidektominin başarıları sırasıyla %87, %75, %52 olarak bildirilmiştir.(82)

Agresif tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen iyileşme sağlanamayan hastalarda immün yetmezliklerden; Selektif immünglobulin (Ig) A eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik ve hipogamaglobulinemi KRS ile en sık ilişkili olan hümorale immün yetmezliklerdir. (1)

2.2 OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

2.2.1 Serbest Radikaller ve Oksidan Sistemler

Serbest radikaller; dış yörüngelerinde ortaklanmamış bir veya birden fazla elektron bulduran elektrik yüklü yada yüksüz bağımsız olarak bulunabilen kısa ömürlü kimyasal türler olarak tanımlanabilir.(83) Normal metabolik yolların işleyişi sırasında üretilen reaktif oksijen türleri, organizmada, güçlü radikal reaksiyonları başlatarak biyomoleküllerin oksidatif hasarına neden olurlar (84)

Aktif yapılı olan serbest radikaller hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliğine sahiptir.(85) Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, eslenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar.(86) Elektronu alınan moleküller kararsız hale geçerek, serbest radikallere dönüşür.(87)

Oksijen içermeyen radikaller veya daha genel olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) normal hücrel metabolizmanın ürünleri olmakla birlikte ROS ve RNS, hem zararlı hem de faydalı türler olarak ikili bir rol oynar çünkü bunlar canlı sistemlere zararlı veya faydalı olabilirler.(88) Buna dayanarak ; oksidatif stres, serbest radikal oluşumundaki artış ve/veya antioksidan sistemdeki yetersizlik ile oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla ortaya çıktığı söylenebilir.Membranların depolarize olmasıyla kalsiyum kanalları açılır adenosin miktarı ve litik enzimlerin aktivasyonu artar.(89) Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres yada total oksidan seviye (TOS) olarak gösterilir. Oluşan radikallerin çoğu oksijen kaynaklıdır (ROS) ,oksijen dışında karbon, kükürt, azot, kaynaklı radikaller de bulunur.(90).

Metabolik süreçte hücreler serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri üretirler. Bu serbest radikaller, katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve A, E ve C vitaminleri, glutatyon, ubikinon ve flavonoidleri içeren çok sayıda enzimatik olmayan antioksidanlar gibi enzimlerden oluşan ayrıntılı bir antioksidan savunma sistemi ile nötralize edilir. (91)

ROS kararsız yapıya sahip olduğundan tüm hücre bileşenlerine zarar verebilir. Bu istenmeyen oksidasyonlar DNA hasarı (bazların parçalanması, kollarının kırılması ve denatürasyon), protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması şeklinde olabilir. Lipid peroksidasyonu hücre zarlarındaki hücre zarlarında yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. İyon dengesinin bozulmasıyla hücre içi kalsiyum artışı ve proteazların aktifleştirmesi hücre hasarı ve devamında hücre ölümüne neden olur.(92, 93)

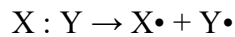
Egzersize yanıt olarak oksidatif fosforilasyon arttıkça, mitokondride kullanılan oksijenin% 2 ila% 5'i serbest radikal oluşturur.Egzersiz sırasında serbest kalan katekolaminler serbest radikal üretimine yol açabilir. Egzersizle birlikte diğer serbest radikal artış kaynakları arasında prostanoit metabolizması, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz ve hasar görmüş dokuların onarılması için işlenen makrofajlar tarafından radikallerin salınması gibi birkaç ikincil kaynak da bulunur.(94)

2.2.2 Serbest radikallerin oluşumu

Serbest radikaller moleküler oksijenin normal metobolizma basamaklarında indirgenmesi ile oluşur, hem endojen hem ekzojen materyaller tarafından üretilebilir.(95)Bulduğumuz çevrede fiziksel etmenler ve hava kirliliği, sigara dumanı iyonize edici radyasyon, organik maddelerin çürümesi gibi kimyasal etmenlere maruz kalma nedeniyle devamlı bir radikal yapımı olur.(96)

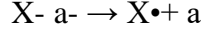
Serbest radikaller 3 temel mekanizma ile meydana gelir. (96, 97)

1. Kovalent Bağların Homolitik Kırılması: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar sonucunda kırılan kimyasal bağların her parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmeye neden olması



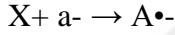
2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi : Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış yörüngesinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa, radikal formu oluşur. Örneğin; Glutatyon (GSH) radikalleri indirgerken

kendisinin tiyil radikali (GS•) oluşur. İki tiyil radikalının birbiriyle tepkimesi sonucu oluşan tür ise glutatyonun oksitlenmiş (GSSG) formu olarak karışımıza çıkar.



3. Normal Bir Moleküle Elektron Transferi: Radikal özelliği taşımayan bir molekülün tek elektron transferi ile indirgenmesi radikal forma dönüşmesine neden olur.Örneğin moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksitin ($O_2^{\bullet-}$) oluşumuna sebep olur.

Bu mekanizma ile radikal yapımı yaygındır çok sayıda enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle süperoksit üretilir.



Radikaller sülfidril içeren yapıların oksidasyonuna yol açarak enzim ve proteinlerin deformabilitesi ve inaktivasyonunu polisakkaridlerin depolimerizasyonu ile de karbonhidrat dejenerasyonunu etkilemektedir.(90, 98) Nükleik asit baz modifikasyonları ile DNA yı etkiler mutasyona ya da hücre ölümüne yol açar.(99)

Biyolojik sistemlerde sayısız radikaller olduğunu bilsek de süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($OH\bullet$), nitrik oksit ($NO\bullet$), peroksil radikal ($ROO\bullet$) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller oksidatif stresin en önemli parametrelerini oluşturur. Süper oksit ve nitrik oksit enzimatik mekanizmalarla devamlı olarak üretilen temel radikallerdir.(100, 101)

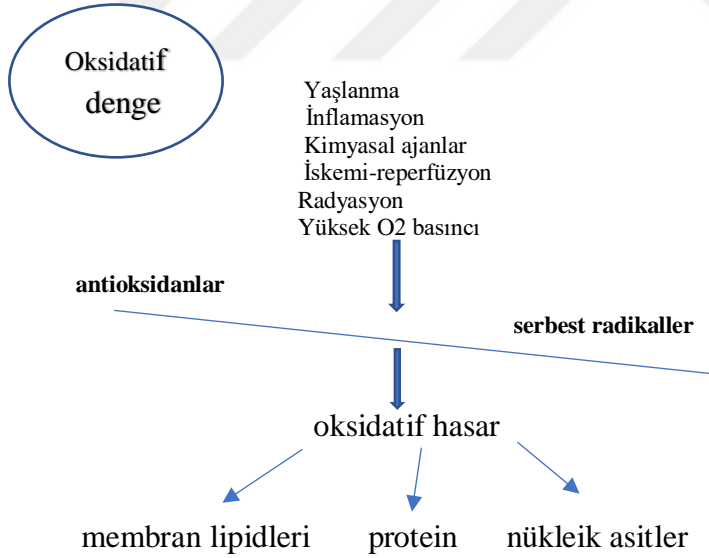
2.2.3 Serbest radikal çeşitleri

Serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşur ve reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve diğer reaktifler olmak üzere üç grupta incelenir.(102, 103).

Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), Hidroksil radikali ($OH\bullet$) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2)dir. (104) Süperoksit radikali ve hidroksil radikali serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır . (103, 105)

ROT oluşumundan sorumlu enzim sistemleri ve antioksidan sistemlerin hücrede yerleşimi farklılık gösterir ancak mitokondri ROT oluşumunun en önemli kaynağı olarak bilinir ancak, plazma zar sistemleri, endoplazmik retikulum, lizozom, peroksizom ve sitozolik enzimlerle de ROT oluşumu gerçekleşir. (106) Biyolojik sistemlerde oluşan reaktif azot türlerinin (RNT) en önemlisi nitrik oksittir (NO·)

Vücutta ROT ve RNT düzeyi doğru oranda tutulmalıdır. Bunu sağlamak yani serbest radikal toksisitesini azaltmak için organizma antioksidan sistemi devreye sokar.(107). Bu iki sistem arasındaki dengesizlik 'oksidatif stres' olarak adlandırılır.(108)



Şekil 2: Oksidatif Denge

Tablo 2.6 Reaktif oksijen türleri (109)

Radikaller	Non Radikaller
Superoksit (O ₂ ⁻)	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Hidroksil (OH ⁻)	Hipokloröz asit (HOCl)
Peroksil (ROO ⁻)	Ozon (O ₃)
Alkoksil (RO ⁻)	Singlet oksijen (O ₂ ¹)
Hidroperoksil (HO ₂ ⁻)	Hipobromöz asit (HOBr)
Lipid peroksil (LOO ⁻)	

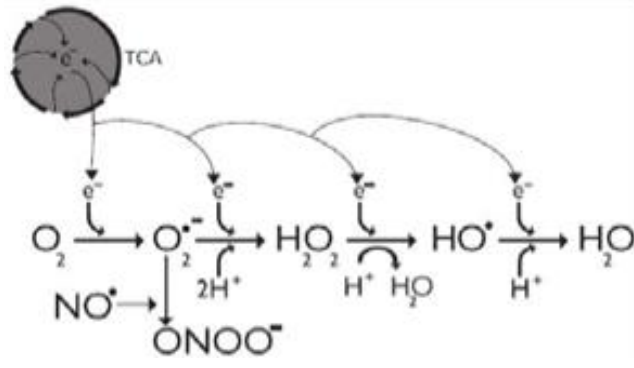
Özellikle kanser olmak üzere diyabet , kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, ateroskleroz gibi birçok hastalığın patogenezinin oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır.(4, 110, 111)

ROT ve RNT'lerin düşük düzeyleri faydalıdır yani patojen mikroorganizmalara karşı savunma mekanizması ve hücreler arası haberleşme gibi biyolojik yararlı etkiler gösterir, yüksek derişimleri ise DNA, lipit ve proteinlerde zedelenmeye, hatta hücre ölümüne neden olur.(112)

Aerobik organizmalar yaşamlarını sürdürmek için oksijene mutlak ihtiyaç duyarlar. Oksijen mitokondride, elektron transport zinciri tepkimeleri sonucu suya dönüşür. Bu süreçte, mitokondride oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyip, oksijen kaynaklı radikallerin oluşumuna neden olur.(106)

Reaktif oksijen türleri arasında süperoksit (O₂⁻), hidroksil (OH⁻), peroksil (ROO⁻), lipit peroksil (LOO⁻), ve alkoksil (RO⁻) radikalleri sayılabilir. Reaktif nitrojen türlerini ise nitrik oksit (NO⁻) ve nitrojen dioksit (NO₂⁻) oluşturur.(113)

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali,iki elektron alarak indirgenmesi ile H₂O₂ oluşur. Üçüncü elektronun eklenmesi ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali (OH⁻) ve dördüncü elektronun eklenmesi ile su oluşur.



Şekil 3: Reaktif oksijen radikalleri ve oksijenden radikal oluşumu

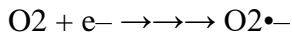
ROS ve RNS'nin bazı yararlı faaliyetleri sıralanacak olursa;

- 1- fagositoz etkisi ile enfeksiyonlara karşı korur,
- 2- sitotoksik lenfositler ve makrofajlar ile kanser hücrelerini öldürme,
- 3- sitokrom p450 tarafından ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu,
- 4- mitokondride ATP üretimi, hücre büyümesi ve düşük konsantrasyonda mitojenik yanıtlara neden olma sayılabilir. (107)

Ayrıca düşük yoğunluklarda bulduklarında ROS ve RNS'nin nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyaller üzerine önemli rolleri olduğu da söylenebilir.(109)

Endotel hücreleri tarafından kullanılan NO faydalı etkilerini sıralamaya çalışırsak; lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenesis, trombozis için gereklidir. Bunların yanında , nöronlar tarafından üretilen NO önemli bir transmitter maddedir ve nöral plastisite için kilit role sahip olup makrofajların ürettiği NO ise immun yanıt oluşturmak için önemli bir rol oynar.(3, 107, 114)

Süperoksit Radikali(O₂^{•-}): Oksijen molekülü 1 elektron indirgenmesiyle süperoksit radikali (O₂^{•-}) oluşur .(115)



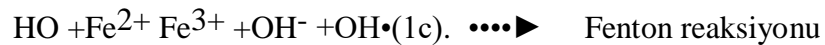
Süperoksit bir radikal olmakla birlikte oksidatif hasarda nadiren rol oynamasının nedeni nedeni hızlıca süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından H₂O₂'ye dönüştürülmesidir.(116, 117) Direk kendisi zararlı etkiye sahip değildir, bu etkisini hidrojen peroksidin kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olarak gösterir. (113).

Superoksit radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları olarak tanımlanan reaksiyonlar sonucunda son derece etkili hidroksil radikaline dönüşür. Bu dönüşümde bir geçiş metali olarak demir önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, süperoksit radikalının süratle ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu radikal peroksit dismutaz etkisi ile H₂O₂'ye dönüşür. H₂O₂ ise radikal niteliğinde olmayan zayıf etkili indirgeyici bir bileşiktir ama H₂O₂ de Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile hidroksil radikaline dönüşebilir.(96)



(118-120)

Hidrojen Peroksit (H₂O₂) :Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik veya enzimatik olmayan tepkimeleri sonucu oluşur. Nötral ya da asidik koşullarda net yük taşımadığından biyolojik zarları kolayca geçer bu sebepten reaktif oksijen radikallerinin en güçlüsü olarak bilinir.(121) Fe²⁺ veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) süperoksit radikalının (O₂⁻) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) yarılanma ömrü 9-10 sn olan en güçlü radikal olarak bildiğimiz hidroksil radikalini (OH•) oluşturur.(121-123) H₂O₂ den sentezi, suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşmaktadır.(119, 124)



Hidroksil radikali tiyoller ve yağ asitlerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur.(125)

Singlet oksijen : Radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür çünkü ortaklanmamış molekülü yoktur.Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana gelebildiği serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girip peroksit radikalini oluşturur ve OH^- kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir. (119)

Nitrik oksit : Nitrik oksit, nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektronu aslında nitrojen atomuna aittir fakat bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde lokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği taşımaz ,yarı ömrü uzundur . (96) NO , Fe^{+2} içerikli bileşiklere bağlanarak direk toksik etki gösterebildiği gibi süperoksitle peroksinitrit yapmak üzere birleşir. Serbest radikal olmayan peroksinitrit toksik etkili,kararlı ve güçlü bir oksitleyici ajandır. (124, 126)

Miyeloperoksidaz: Bakterisidal mekanizmalarda en etkili olan sistem MPO sistemidir. MPO demir içeren bir hem proteini olup, vücudun savunma sistemlerinde ve inflamatuvar doku hasarında rol alır.(127)

NADPH ile süperoksid, fagositozdan sonra oluşan SOD ile hidrojen perokside dönüşür.. Fagolizozomda bulunan MPO'nun varlığında peroksid ve klorür iyonları bakteriyi öldüren HOCl'ye dönüştürülür ve nötrofil kaynaklı bu oksidanlardan özellikle HOCl çeşitli biyolojik hedeflerle (protein, aminoasit, lipid ve nükleik asit) reaksiyona girerek doku hasarına neden olur.(128, 129) MPO, inflamatuvar cevapta down regülasyonu sağlamaktadır.(130)

2.2.4 Serbest radikal kaynakları

Organizmadaki serbest radikaller hem iç hem de dış kaynaklar tarafından meydana gelebilir. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilir.(131)Organizmalarda metabolik aktivitede meydana gelen oksidasyon-

redüksiyon reaksiyonları esnasında, yabancı maddelerin metabolize edilmesinde veya organizmanın radyasyon gibi dış etkilere maruz kalması sonucunda oluşabilir.(132, 133).

2.2.4.1 Endojen kaynaklar

1.Hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretilir.(134)

2.Yangı durumunda aktive olmuş fagositlerden sitokinler serbest bırakılır ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar süperoksit radikaller üretirler.(135, 136)

3.Tiyoller, hidrokarbonlar , katekolaminler, flavinler, tetrahidropterinler, antibiyotikler in otooksidasyonu ile süperoksit radikalleri oluşabilir.Otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile NADPH oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir. Süperoksitin dismutasyonu ile de ikinci ürün olarak hidrojen peroksit oluşur. (109, 137)

2.2.4.2 Ekzojen kaynaklar

Temizlik ürünleri, sigara dumanı , asbest , benzen gibi hava kirliliğine sebep olan maddeler UV ışınlar, X-rays, gamma ışınları serbest radikal üretimine katkıda bulunurlar.

2.2.5 Serbest radikal etkileri

Ara ürünler olarak bilinen reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri enzimlerin aktif yerinden sızıp moleküler oksijenle etkileşirler ve serbest oksijen radikallerini oluştururlar.(138) Bu reaktif oksijen türleri kararsız yapıdadır ve kararlı hale gelmek için hücrelere saldırmakta ve hücre bileşenlerine zarar verip çeşitli hastalıklara yol açmaktadır.(139, 140)

2.2.5.1 Lipidler üzerine etkisi

Lipid peroksidasyonu, serbest radikal etkisi sonucu hücre zarı yapısında bulunan PUFA lardan bir hidrojen atomu uzaklaştırması ile başlar ve organizmada en çok görülen ROS budur. Bu radikaller bir yandan hücre membranındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkiler ve yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açar, diğer yandan açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. (141-144) Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen hücre zarı hasarı bu sebeplerden geri dönüşümsüzdür. (145)

PUFA'ların enzimatik olmayan oksidatif yıkımı ya da araşidonik asidin oksijenasyonu sonucu oluşan Malondialdehid (MDA) gibi lipid peroksitlerin en çok bilinen aldehid formunu oluşturur ve intrinsik membran özelliklerini değiştirdiğinden MDA hücre hasarı göstergesi olarak kullanılır. (146, 147)

2.2.5.2 Karbonhidratlar üzerine etkisi

Hidroksil gibi serbest radikaller, karbonhidratlar ile reaksiyona girerek karbon merkezli radikal üretir ve hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına yol açar, hormonal ve nörotransmitter yanıtları, interlökin aktiviteleri ve prostaglandin oluşumu ile ilişkili hücre reseptör işlevlerinde değişikliğe neden olur. (3)

2.2.5.3 Proteinler üzerine etkisi

Serbest radikaller proteinleri doğrudan etkiler fakat etkilenme derecesini amino asit içerikleri belirler. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller serbest radikaller ile daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer. (3)

Lipofusin gibi oksitlenmiş proteinler zaman içinde birikebilir ve yaşlanmanın belirtisi olarak kullanılabilir.

2.2.5.4 Nükleik asitler ve DNA 'ya etkileri

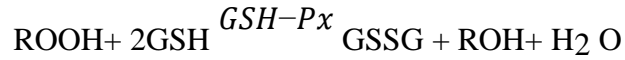
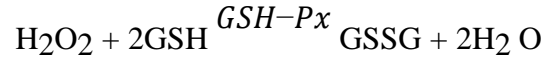
ROS ve RNS türleri DNA ile etkileşime geçerek oksidatif hasara neden olup karsinogeneze ve hücre ölümüne neden olabilir. Özellikle, pirimidinin C4-C5 çift bağı hidroksil radikalının saldırılarına karşı çok hassastır ve bu saldırılar sonucunda oksidatif pirimidin hasar ürünleri meydana gelir. (109)

2.2.2 Antioksidan Sistem

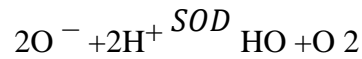
Biyolojik sistemler ROS un vücutta meydana getirdiği hasarı önlemek için koruyucu savunma mekanizmaları geliştirmiştir, bu sisteme antioksidan sistem denir. Endojen (antioksidan enzimler vb) ve ekzojen (vitaminler vb.) ya da enzimatik ve non enzimatik olmak üzere iki grupta sınıflandırılan bu sistem, normal şartlarda serbest radikal üretimiyle denge halindedir. (141, 148, 149)

2.2.2.1 Hücre içi enzimatik antioksidan savunma

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) : Selenyum bağımlı ve selenyum bağımsız iki formu olan bu enzim organik peroksitlerin indirgenmesinden sorumludur.



Süperoksit Dismutaz (SOD) : Vücuttaki en etkili antioksidan bir metaloenzim olan süperoksit dismutazdır. Her hücre için esansiyel bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), peroksinitrit oluşumunu engeller. Ayrıca zincir tepkimelerin çok güçlü bir başlatıcısı olan süperoksiti O₂ ve hidrojen peroksitine çevirerek oksidatif strese karşı birinci savunma hattını oluşturur. Hidrojen peroksit, ROS'a çevrilmediği sürece toksik değildir. (145, 150)



Genel olarak hücrede en bol bulunan sitozolik Cu- Zn SOD neredeyse bütün memeli hücrelerinde bulunur. Enzimin fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumak olarak özetlenebilir. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde hücre içi süperoksit seviyeleri düşük tutulur.

Katalaz :Peroksizomlarda bulunan katalaz enzimi hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar.



Bu nedenle, en yüksek aktivite peroksizomların yoğun olduğu kan, kemik iliği, müköz membranlar, böbrek ve karaciğer gibi organlarda görülmektedir. Katalaz, bağışıklık sisteminde etkisi olan hücrelerde, hücreyi kendi solunum patlamasına karşı korur.(124)

Glutasyon S-Transferaz (GST) : GST enzim ailesi içinde kanserojenleri, ilaçları ve oksidatif stres ürünleri de dâhil olmak üzere geniş bir etki penceresi vardır. GSTM1 GST' ler içinde kanser ve mutasyon ile en çok ilişkili olandır .(88)

Tablo 2.6 Endojen Antioksidanlar (113)

Enzim yapıda olanlar	Enzim olmayanlar
Albumin	Süperoksit dismutaz (SOD)
Seruloplazmin	Katalaz (CAT)
Transferrin	Glutasyon peroksidaz (GPx)
Laktoferrin	Sitokrom oksidaz
Haptoglobin	
Hemopeksin	
Bilirubin	
Glikoz	
Ürat	
Melatonin	

2.2.2.2 Non enzimatik antioksidanlar

Non-enzimatik antioksidanlar ise C ve E vitamini, β - karoten, metallotionin, poliamin, melatonin, NADPH, adenzin, sistein, hemosistein, koenzim Q-10, urat, ubikuinol, fitoöstrojenler, lipoik asit, flavonoidler, polifenoller, flavonoidler, taurin, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin, metionin, s-adenozil L-metionin, resveretrol, lökopen, nitroksidler, idebenonun, propofolun, selenyum ve manganez' den oluşmaktadır.(124, 140, 141, 151) Vitamin E ;doğada en yaygın bulunan hücre membranını koruyan ve lipidde çözünen doğanın en etkin zincir kırıcı antioksidanıdır ve α tokoferol E vitamininin insanda ana biyoaktif formu olup hem membran yüzeyinde antioksidan etki yapmak, hem de membran stabilizasyonunu sağlamak suretiyle iki görev yapmaktadır.(152, 153)

A, C, E vitaminleri birlikte hücreyi RNS ' ye karşı korurlar.

Tablo 2.6 Ekzojen Antioksidanlar (89)

	Etki mekanizması
Askorbik asit	OH radikal temizler.
B-karoten	Singlet oksijeni temizler.
Vitamin E	Yağda çözünür etkisi ile zincir kırar.

2.3 Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve OSI Hesabı

Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan seviyeyi araştırmak için için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler kullanılır.

Total oksidan seviye (TOS: Total oksidan status) artışı endojen olarak sentezlenen serbest oksijen moleküllerinin yan ürünleri sağlar ve vücutta normal veya patolojik olarak serbest radikaller oluşur. Total antioksidan seviyeye (TAS: Total antioksidan status) en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelir. TOS seviyesinin, TAS seviyesine oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSI: Oxidative stress index)

hesaplanmaktadır. OSI vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir. OSI Hesabı: $TOS \times 100$ şeklinde hesaplanmıştır.(154) (155)

2.4.Kronik Rinosinüzit ve Oksidatif Stress İlişkisi

Kronik sinüzit patogeneğinde mukosilyer klirenste azalma ,anatomik anormallikler, immun yetmezlik gibi faktörler suçlansa da patogeneğinde esas neden bilinmemektedir.

Kronik rinosinüzit için patofizyoloji muhtemelen çok faktörlü olmasına rağmen, erişkinlerde eozinofil KRS'nin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Eozinofillerde bol miktarda katyonik bir protein olan EPO, oksidatif patlama sırasında üretilen H₂ O₂'yi, çok sayıda reaktif oksidan üretmek için kullanır. (149)

Örneğin astım hastalarında da alveoler makrofajların ve hipodens eozinofillerin yüksek miktarda süperoksit anyon radikalleri ürettiği gösterilmiştir.(156, 157)Astım ve üst solunum yolu hastalıklarının patogenezi benzer olduğu ve efektör hücrenin eozinofil olduğu söylenebilir.

Major basic protein ve eozinofil katyonik protein gibi eozinofillerin potansiyel olarak toksik salgı ürünlerinin üretimi, burun ve paranazal solunum mukozasının kronik iltihaplı hastalıkları ile ilişkilidir.(158)

Süperoksit anyon gibi oksijen radikalleri mikroorganizmaların aktif granülositlerinin oluşturduğu hidroksil radikalinin yarattığı solunum patlamasına karşı mukozal savunmada rol alır.(2, 159)

Aşırı inflamasyonda ortaya çıkan ROS türleri ciddi oksidatif doku hasarına neden olur organizma kendini antioksidan mekanizmaları devreye sokarak korur.

Astım ,kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik sinüzit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda oksidan oluşumu ve antioksidatif kapasite arasındaki bu dengesizlikler patogeneğinde rol oynar.(160, 161). 52 erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stresin arttığı inhale tedavi sonucu oksidatif stresin azaldığı gösterilmiş.(8).

Ayrıca pulmoner inflamasyonda yeterli mukozal antioksidan savunmanın önemi defalarca vurgulanmıştır. Üst ve alt solunum yollarının inflamatuvar bozuklukları patofizyolojik olarak ilişkilidir örneğin kronik sinüzit ve bronşiyal astım arasındaki ilişki iyi bilinir bu sebeplerden kronik üst solunum yolu iltihabının patojenisitesinde oksidatif stresin rolü

beklenebilir bir durumdur.(162-164) Oksidatif strese karşı önemli bir antioksidan olarak görev yapan PON enzimi, yetişkinlerde kanser ve kardiyovasküler hastalıklar, çocuklarda ise özellikle alerjik astım hastalığının patogeneziyle ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PON2 enziminin alerjik astımla bağlantılı olduğu, PON1 ve ARES'in ise kontrolsüz astımlı çocuklarda belirteç olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.(165).85 astımlı çocuk üzerine yapılan bir çalışmada TAS, TOS seviyesinin arttığı PON1 seviyesinin ise azaldığı saptanmıştır.(166)

Nazal mukoza silyalı epitelde oksidan aracılı siliyer disfonksiyon ve eozinofil peroksidazının nazal epitelyal hücrelere toksik etkileri tanımlanmıştır.(167)

Artan bir oksidan oluşumunun zararlı etkileriyle başa çıkmak için mukozal antioksidan savunmanın sağlam olması gerekir. Pulmoner doku ve pulmoner epitelyal astar sıvısının geniş bir antioksidan aktivite spektrumu içerdiği gösterilmiştir.(160)

Burun salgılarında, glutatyon, C vitamini ve ürik asitin meydana geldiği bilinmektedir; Özellikle ürik asitin insan burun hava yolu sekresyonlarında önemli bir antioksidan olduğu düşünülmektedir.(168, 169)

Erişkin kronik sinüzitli 9 hastadan endoskopik sinüs cerrahisi sırasında alınan sinüs mukozası örneklerinde kronik sinüzitli hastaların nazal mukozasında GSH ve ürik asit düzeylerinin azalması, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, sinüzit patogenezinde azalmış antioksidan savunmanın rolünü yansıttığı görülmüş.(2)

7-12 yaş arası 66 alerjik rinit çocuk arasında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre TOS aktivitesinin arttığı PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiş.

Ülkemizde ,6-18 yaş arası 28 astım,17 alerjik rinit ve 100 astım ve alerjik riniti olan çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada oksidatif stres göstergesi olarak malondialdehit (MDA) antioksidan düzey ölçümü indirgenmiş glutatyon ile değerlendirildi ve hem astım hem de alerjik rinit, çocuklarda solunum yollarında artan oksidatif stres ile ilişkili olduğu bununla birlikte, iki hastalığın birlikte var olması oksidan stresin daha da artmasına neden olmadığı saptanmış.(7)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 02.09.2008 tarih 08/69 sayılı karar ile izin alındı, hasta ve aileler ayrıntılı biçimde bilgilendirildi, yazılı onamaları alındı.

Bu çalışmaya Eylül 2017-Kasım 2018 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Alerji Polikliniği , Kulak Burun Boğaz Polikliniği , Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran EPOS 2017 kriterlerine göre kronik sinüzit tanısı alan ilaç kullanımı olmayan 45 hasta ve 32 kontrol grubu katıldı.

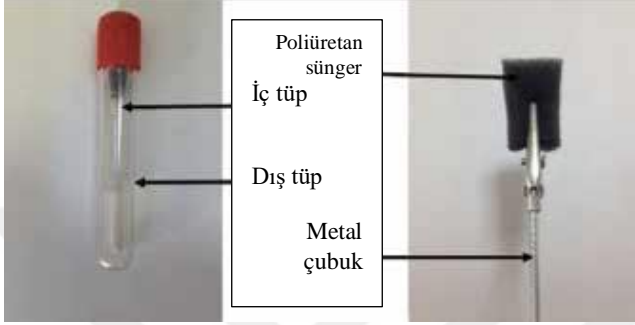
Çalışmamıza doktor tanılı astım dahil olmak üzere kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi gibi kronik hastalığı olan, evde sigara içen birey bulunan ve vitamin dahil olmak üzere ilaç kullanımı olan hastalar alınmadı. Çünkü, literatürde vitamin kullanımı ve sigara maruziyetinin oksidan ve antioksidan parametreleri etkilediğini bildiren yayınlar vardır. Akut duman maruziyeti sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun artmış ürünleri ve hücre dışı matriks proteinlerinin bozunma ürünlerin doku hasarına yol açabilir.(170).Örneğin; E vitamini antioksidan savunmada lipid peroksi radikaline bir elektron vererek etkisiz hale getirir.(171)

Kontrol grubu olarak aynı hastanenin Sağlam Çocuk Polikliniği'nden izlenen ve bilinen sağlık sorunu olmayan, sigara içen ebeveyni olmayan ve ilaç kullanmayan 32 sağlıklı çocuk alındı.

Nazal sekresyon toplanması

Araştırmada kullanılacak nazal sıvıların elde edilmesinde Lü ve ark. (172) tariflediği poliüretan sünger absorpsiyonu yöntemi değiştirilerek kullanıldı. Bu yöntemde; poliüretan sünger 0,5x1x2 cm boyutlarında kesildi ve otoklavda 121 derecede 20 dak tutularak sterilize edildi. Ardından, Şekil 1'de görüldüğü gibi ucunda süngeri tutan bir kısıp bulunan tek kullanımlık metal bir çubuğa tutturularak hastanın nazal boşluğuna 5 dak boyunca uygulandı. Nazal sıvı içeren poliüretan sünger hastanın burnundan çıkarıldı ve iç içe geçmiş iki tüp şeklinde hazırlanmış cihaza yerleştirildi. İç tüp nazal sıvının içinden

geçebilmesi için üstüne 15 adet standart delik açılmış bir Eppendorf tüp (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) iken, dış tüp 10 cc'lik standart bir kan alma tüpü idi. Cihaz 3 000 g devirde 10 dak boyunca santrifüj edildi ve böylece nazal sıvının dış tüp içinde birikmesi sağlandı, elde edilen sıvı inceleme yapılana kadar -80°C'de saklandı.



Şekil 3 : Nazal sıvı toplayıcı cihaz görünümü

Alerji deri testi

Atopi değerlendirmesi için hasta ve kontrol gruplarının tümüne; ev tozu akarları, çimen polenleri, yabani ot polenleri, ağaç polenleri ve hayvan epitellerinden oluşan 10 farklı aeroallerjen ile deri prick testleri yapıldı. Bu testlerde standart alerjenler ve cilt delme cihazı kullanıldı (Stallergenes® ve Stallerpoint® Paris, Fransa). Negatif kontrolün 3 mm ve üstünde kabarıklık reaksiyonu gösteren alerjenlere yanıt pozitif olarak değerlendirildi.(173)

Total IGE ölçümü

2 mL'lik venöz kan örnekleri alındı ve oda sıcaklığında 60 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. 10 dakika boyunca 1200 rpm'de santrifüj edildi ve -20 °C'de saklandı. Serum total IgE (IU / mL), bir Immulite 2000 otomatik analizöründe (DPC), kemilüminesan enzim immunoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Nazal Fiberendoskopik Muayene

Nazofaringeal endoskopi (NFE) adenoidal hastalık için altın standart tanı prosedürüdür, ancak optimal teknik yaklaşımla ilgili bir fikir birliği yoktur.(174)

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarına aile onamları alınarak kulak burun boğaz polikliniğinde hekim hasta ya da kontrol grubu olduğunu bilmeden kronik sinüzit tanı kriterleri içinde olan nazal fiberendoskopik muayene yapıldı.(1)

Protein Konsantrasyonunun Hesaplanması

Elde edilen nazal sıvı örneklerindeki Total protein konsantrasyonu Bradford protein tayini (BioRad Protein Assay) ile ölçüldü. Öncelikle Bovine Serum Albümin (BSA) kullanılarak 0 mg/ml, 0.2 mg/ml, 0.4 mg/ml, 0.6 mg/ml, 0.8 mg/ml, 1.0 mg/ml, 1.2 mg/ml konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Her bir eppendorf'a 4µl standart veya bilinmeyen örnek ve 200µl çalışma ayıra eklendi. Daha sonrasında karanlık ortamda 5 dk olmak üzere inkübasyona bırakıldı. Oluşan mavi renk gözlemlenerek 595 nm'de multiplak okuyucuda (Varioskan Multireader, Thermo) ölçüldü. Oluşturulan standart eğriye göre örneklerdeki protein miktarları hesaplandı. Nazal sıvının diğer sonuçları protein miktarına bölünerek verildi.

Total Antioksidan Seviye Ölçümü (TAS)

Serum ve Nazal Sıvı TAS düzeylerinin ölçümü Erel yöntemine göre yapıldı. Yöntemin prensibi, örnekteki antioksidanların, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz ABTS formuna indirgemesine dayanır.(155) Standartlar, nazal sıvı yerine 0 (standart 1) ve 1 (standart 2) milimolar Trolox ekivalan/ litre (mmol Trolox Eq/L) konsantrasyonlarındaki standart çözeltileri kullanılarak çalışıldı. Örnekler 450 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve sonuçlar serum için mmol Trolox Eq/L, nazal sıvı için mmol Trolox Eq/L/mg protein olarak ifade edildi.

Total Oksidan Seviye Ölçümü (TOS)

Serum ve Nazal Sıvı TOS düzeyleri ölçümü Erel yöntemine göre yapıldı. Yöntemin prensibi, örnekteki oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside

etmesine ve oluşan ferrik iyonların asidik ortamda kromojen madde ile renk oluşturmaları esasına dayanır.(175)ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (Eastbiopharm – Human Total oxidant capacity (T-OC) ELISA Kit, Cat No:CK-E90252) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Örnekler 450 nm dalga boyunda ELISA mikropak okuyucuda (Thermo Scientific™ Varioskan™ Flash Multimode Reader) okundu ve serum için $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$, nazal sıvı için $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L/mg}$ protein olarak ifade edildi.

Oksidatif stres indeksi (OSİ)

Total Oksidatif Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

Comet Assay (alkali mononükleer hücre elektroforezi) Yöntemi ile DNA Hasar Tayini

Yöntemin Prensipleri

Comet assay yöntemi alkali pH'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Tek hücreler veya çekirdekçikler agaroz üzerine yerleştirilir ve lizisten sonra zarar görmemiş DNA'lar taşınma sırasında comet (kuyruk) oluşturmazlar. Oysa DNA fragmente olmuşsa fragmentler (nükleik asitler) farklı molekül ağırlıklara ve farklı elektrik yüklerine sahip olacaklarından elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek kuyruk şeklinde bir görüntü oluştururlar.(176, 177)

Yöntemin Uygulanışı

Slaytların Hazırlanması

%1,0 'lik NMP agaroz jel hazırlanarak 80 μl jel kenarları buzlanmış lam üzerine damlatıldı ve üzeri lamel ile kapatılarak buzdolabında (2-4°C) 5 dakika bekletildikten sonra lamelleri kaldırıldı. PBS (Fosfat buffered saline) ile mm3'te 10^4 hücre olacak şekilde dilüe edilmiş mononükleer hücrelerden 10 μl alınarak 80 μl %0,5'lik low melting point (LMP) agaroz jel (37°C) ile karıştırılarak birinci tabaka üzerine tabakalandırıldı ve tekrar lamel ile kapatılarak buzdolabında donması için 5 dakika bekletildi. Üçüncü aşamada da aynı

konsantrasyonda LMP agaroz jel hazırlanarak ikinci tabakanın üzerine ince bir tabaka halinde tabakalandırılarak slaytların hazırlanması tamamlandı.(176, 177)

Lizis aşaması

Hazırlanan lamalar yaklaşık bir saat süre ile yüksek konsantrasyonda tuz ve deterjan içeren soğuk lizis solüsyonunda bekletildi. Lizis solüsyonunun içeriği 100 mM EDTA, 2,5 M NaCl, 10 mM trizma baz ve %1 oranında triton X-100'den oluştu. Bu solüsyonun pH 'sı 10'a ayarlandı. Lizis tamponu ile hücre ve çekirdek zarı lizise uğrattıldı.(176, 177)

Elektroforez Tamponu

Elektroforezde yürütmeden önce DNA zincirlerinin ayrılması için slaytlar alkali elektroforez tamponunda (1mM EDTA ve 300 mM sodyum hidroksit pH <13) 20–30 dakika inkübasyona bırakıldı.(177)

Elektroforezde Yürütme

Alkali elektroforez tamponunda inkübasyon tamamlandıktan sonra DNA'lar bu tampon çözeltisi içerisinde 300 mA, 14 volt'luk elektriksel alanda ve 5–25°C'de 30 dakika yürütüldü.(176, 177)

Nötralizasyon

Elektroforezde yürütme işlemi tamamlandıktan sonra alkali tampon çözeltisini ortamdan uzaklaştırmak için slaytlar 3 dk süre ile 3 kez nötralizasyon tamponu ile (0.4 M Tris-HCL, pH 7.5) yıkandı.(176, 177)

Boyama

Nötralizasyon tamamlandıktan sonra etidyum bromit boyası ile (5mg/ml) boyandı. Herbir slayt için 20 µl boya slayt üzerine damlatıldıktan sonra lamel ile üzeri kapatılarak 20 büyütme floresan mikroskop ile (Eksitasyon DB: 546 nm, Emisyon DB: 20 nm) DNA görüntüsü değerlendirildi.

Analiz

DNA'daki hasarların kuyruklu yıldız görüntüleri floresan mikroskopunda ortalama 50 hücre sayılarak comet ölçüm programı ile değerlendirildi.

İstatistiksel metot

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

TAS,TOS ,Total IGE ve crp arası ilişkiyi incelemede spearmen krelasyon analizi kullanıldı.

TAS,TOS ile cilt testi ve DNA hasarı arası ilişkiyi incelemede Student t test ve Mann Whitney U testi yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 6-15 yaş arasında (ort:12 yaş) 45 kronik sinüzit tanısı alan hasta ,ve 32 kontrol grubu alındı.Hasta grubunun % 55,6 erkek % 44,4 kız cinsiyette olup grupların cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,307). Hasta grubun allerji testi pozitiflik oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001). Grupların total IGE ortalamaları ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,160 p=0,559). Hasta grubun CRP ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001). Hasta grubun yaş ort: 8.5 kontrol grubun yaş ort:11 olarak saptandı.Yaş ortalamaları birbirine yakın olan her iki grubun oksidatif stres parametreleri üzerine etkili olduğu bilinen yaş faktörünün bu etkisi minimize edilmeye çalışıldı.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri

		Hasta grup (n=45)	Kontrol Grup(n=32)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	p
Yaş		8,5±2,7	11,1±2,768	<0,001*
Cinsiyet n (%)	Erkek	25 (55,6)	14 (43,8)	0,307#
	Kadın	20 (44,4)	18 (56,3)	
Allerji Deri Testi n (%)	Negatif	33 (73,3)	32 (100)	0,001
	Pozitif	12 (26,7)	0 (00,0)	
Total IGE		101,22±153,84	81,19±139,205	0,160*
Total IGE (%)	normal	31 (68,9)	24 (75,0)	0,559
	yüksek	14 (31,1)	8 (25,0)	
CRP		0,91±1,839	0,13±0,33	0,001*

#Ki Kare Analizi *Mann Whitney U testi

Çalışma grubunda kanda DNA Hasarı, Total Oksidan Kapasite, Oksidatif Stres İndeks ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Total Antioksidan Kapasite ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. (hepsi için $p < 0,001$).

Çalışma grubunda nazal sıvıda Total Antioksidan Kapasite Protein ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. (hepsi için $p < 0,001$). Hasta grupta nazal sıvıda Total Oksidan Kapasite ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (hepsi için $p < 0,001$). Hasta grupta nazal sıvıda Oksidatif Stres İndeks ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,001$).

Tablo 8. Gruplara göre kanda TAS,TOS,DNA hasarı karşılaştırılması

	Hasta Grup(n=45)	Kontrol Grup(n=32)	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	
KAN			
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))	7,960±1,43	3,280±1,682	<0,001*
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)	0,941±0,08	1,214±0,106	<0,001**
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$)	14,482±2,39	11,871±1,547	<0,001*
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)	15,438±2,57	15,438±2,57	<0,001**

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

Tablo 9. Gruplara göre burun sıvısında TAS,TOS,DNA hasarı karşılaştırılması

		Hasta Grup	Kontrol Grup	p
		Ort.±SD	Ort.±SD	
BURUN SIVISI				
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS	0,394±0,05	0,510±0,085	<0,001*
	Protein	16,322±3,754	8,053±1,256	<0,001*
	Results	0,025±0,003	0,064±0,010	<0,001*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L/mg protein}$)	TOS	18,449±3,901	7,032±1,100	<0,001*
	Protein	16,322±3,754	8,053±1,256	<0,001*
	Results	1,140±0,148	0,874±0,055	<0,001*
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		46,716±6,775	13,967±2,060	<0,001*

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

Hasta grubunda Total IGE, CRP değerleriyle kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve antioksidatif stres parametreleri arasında korelasyon analizine göre anlamlı ilişkili saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda kan oksidatif stres parametreleri ile Total IGE ve CRP ilişkisi

Hasta Grup	Total IGE		CRP	
	rho	p ^β	rho	p
KAN				
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))	0,034	0,822	0,260	0,085
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)	0,187	0,220	0,119	0,436
Total Oksidan Kapasite (μmol H ₂ O ₂ /L)	0,084	0,584	0,139	0,364
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)	-0,027	0,862	0,054	0,723

^βSpearman Korelasyon Analizi

Tablo 11. Hasta grubunda burun sıvısı oksidatif stres parametreleri ile Total IGE ve CRP ilişkisi

Hasta Grup		Total IGE		CRP	
		rho	p ^β	rho	p
BURUN SIVISI					
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS	0,057	0,708	0,054	0,727
	Protein	-0,063	0,683	0,041	0,787
	Results	-0,022	0,884	-0,044	0,773
Total Oksidan Kapasite (μmol H ₂ O ₂ /L/mg protein)	TOS	-0,082	0,591	0,048	0,754
	Protein	-0,063	0,683	0,041	0,787
	Results	-0,274	0,069	-0,035	0,820
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		-0,065	0,670	-0,012	0,938

^βSpearman Korelasyon Analizi

Çalışma grubunda alerji deri testi pozitif negatif hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametrelerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Tablo12).

Tablo 12.Hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ve DNA hasarı ile Alerji deri testi ilişkisi

		Alerji Deri Testi (n=45)		
		Negatif(n=33)	Pozitif(n=12)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	p
KAN				
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))		8,116±1,435	7,529±1,399	0,228**
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)		0,933±0,081	0,964±0,067	0,254*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$)		14,687±2,503	13,917±2,050	0,488**
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		15,789±2,651	14,473±2,145	0,137**
NAZAL SIVI				
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS Protein Results	0,397±0,055	0,385±0,041	0,516**
		16,530±4,116	15,750±2,569	0,544*
		0,025±0,003	0,025±0,002	0,957*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}/\text{mg protein}$)	TOS Protein Results	18,832±3,425	17,396±5,012	0,280*
		16,530±4,116	15,750±2,569	0,544*
		1,155±0,081	1,099±0,257	0,269*
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		47,363±4,282	44,936±11,204	0,293*

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

Tablo 13. Hasta grubunun nazal fiberendoskopik muayane bulguları yüzdeleri

Hasta Grup	n	%
Nazal Fiberendoskopik Muayane		
Pürülan akıntı	45	100
Mukozal kızarıklık -ödem	38	84,4
Adenoidit	16	35,6
Nazal polip	0	0
Post farinks kaldırım taşı manzarası	25	55,6
Tonsil hipertrofisi	23	51,1

Hasta grupta Nazal Fiberendoskopik muayenede mukozal kızarıklık -ödem olan olmayan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametrelerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Nazal muayenede mukozal kızarıklık saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

Mukozal Kızarıklık -Ödem (n=45)				
		Yok (n=7)	Var (n=38)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	p
KAN				
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))		8,463±2,007	7,867±1,318	0,287**
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)		0,943±0,046	0,941±0,083	0,707*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$)		14,366±1,582	14,503±2,530	0,891**
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		15,224±1,404	15,477±2,744	0,814**
NAZAL SIVI				
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS	0,382±0,054	0,396±0,051	0,661**
	Protein	15,200±2,747	16,529±3,905	0,549*
	Results	0,025±0,002	0,025±0,003	0,452*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L/mg protein}$)	TOS	17,825±3,064	18,564±4,061	0,639*
	Protein	15,200±2,747	16,529±3,905	0,594*
	Results	1,174±0,046	1,134±0,159	0,925*
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		46,488±3,564	46,757±7,246	0,287*

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

Hasta grupta Nazal Fiberendoskopik muayenede Adenoidit olan hastaların kan antioksidan kapasite ortalaması diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,016). (Tablo 15)

Tablo 15. Nazal muayenede adenoidit saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

		Adenoidit (n=45)		
		Yok (n=29)	Var (n=16)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	p
KAN				
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))		8,123±1,218	7,663±1,766	0,355**
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)		0,961±0,082	0,906±0,054	0,016*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L}$)		14,846±2,568	13,822±1,941	0,172**
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		15,514±2,703	15,299±2,391	0,792**
NAZAL SIVI				
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS	0,396±0,054	0,389±0,048	0,850**
	Protein	16,431±4,018	16,125±3,337	0,981*
	Results	0,025±0,003	0,025±0,002	1,000*
Total Oksidan Kapasite ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{L/mg protein}$)	TOS	18,778±3,398	17,853±4,745	0,813*
	Protein	16,431±4,018	16,125±3,337	0,981*
	Results	1,157±0,078	1,109±0,227	0,553*
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		47,329±4,429	45,603±9,795	0,704*

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

Hasta grupta Nazal Fiberendoskopik muayenede post farinks kaldırım taşı manzarası olan olmayan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametrelerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Nazal muayenede post farinks kaldırım taşı manzarası saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

Post Farinks Kaldırım Taşı Manzarası(n=45)				
		Yok (n=20)	Var (n=25)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	p
KAN				
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))		7,942±1,494	7,975±1,411	0,633
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)		0,946±0,073	0,938±0,083	0,649
Total Oksidan Kapasite (µmol H ₂ O ₂ /L)		14,843±2,688	14,166±2,109	0,350
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		15,672±2,414	15,232±2,735	0,572
NAZAL SIVI				
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS	0,383±0,050	0,402±0,052	0,211
	Protein	15,543±3,228	17,004±4,105	0,295
	Results	0,025±0,002	0,024±0,004	0,285
Total Oksidan Kapasite (µmol H ₂ O ₂ /L/mg protein)	TOS	17,430±4,375	19,341±3,271	0,237
	Protein	15,543±3,228	17,004±4,105	0,295
	Results	1,124±0,200	1,154±0,082	0,733
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		45,239±8,585	48,008±4,469	0,072

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

Hasta grupta Nazal Fiberendoskopik muayenede tonsil hipertrofisi olan olmayan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametrelerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Nazal muayenede tonsil hipertrofisi saptanan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri

		Tonsil Hipertrofisi (n=45)		
		Yok (n=22)	Var (n=23)	
		Ort.±SD	Ort.±SD	P
KAN				
DNA Hasarı (%Tail (Tail Length))		8,060±1,229	7,864±1,628	0,733**
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L)		0,932±0,067	0,951±0,087	0,525*
Total Oksidan Kapasite (µmol H ₂ O ₂ /L)		14,797±2,600	14,181±2,192	0,394**
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		15,887±2,495	15,008±2,623	0,256**
NAZAL SIVI				
Total Antioksidan Kapasite (mmol Trolox Equiv/L/mg protein)	TAS	0,384±0,052	0,403±0,050	0,204**
	Protein	15,577±3,612	17,035±3,827	0,112*
	Results	0,025±0,003	0,024±0,002	0,247*
Total Oksidan Kapasite (µmol H ₂ O ₂ /L/mg protein)	TOS	17,996±3,035	18,882±4,609	0,159*
	Protein	15,577±3,612	17,035±3,827	0,112*
	Results	0,384±0,052	0,403±0,050	0,166*
Oksidatif Stres İndeks (Arbitrary units)		1,168±0,074	1,113±0,192	0,454*

*Mann Whitney U testi **Student t Testi

5.TARTIŞMA

Bu çalışma ile çocukluk çağı kronik sinüzitlerinde oksidatif stres parametreleri ve buna bağlı DNA hasarının değerlendirilmesi, antioksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması ve alerji deri testi pozitifliğinin kronik rinosinüzit ve oksidan sistem ile bilikteliğini aydınlatmayı amaçladık. Çalışmamızda kronik sinüzit tanısı alan 45 hasta, ve kontrol grubu olarak 32 sağlıklı çocuk değerlendirildi.Sonuçlar incelendiğinde; çalışma grubunda oksidatif stresin ve buna bağlı DNA hasarının arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı saptandı.Alerji deri testi sonuçları incelendiğinde KRS li grupta ADT pozitifliği anlamlı yüksek saptandı ancak aeroalerjen pozitifliği oksidatif hasar ya da DNA hasarı ile ilişkilendirilemedi.

Kronik rinosinüzit (KRS), farklı alta yatan patofizyolojileri olan çeşitli hastalık varyantlarından oluşan karmaşık bir hastalıktır.(178, 179) KRS'nin heterojenliğinin tanınması, KRS' in, ilgili biyobelirteçler tarafından tanımlanabilen farklı patofizyolojik mekanizmalar tarafından tanımlanmış olan çoklu biyolojik alt tipler veya "endotipler" içerdiği kavramını desteklemiştir. Endotiplerin daha iyi tanımlanması, bir hastanın endotipinin patofizyolojik süreçlerine karşı hedeflenebilen terapinin bireyselleştirilmesine, daha etkili tedavi ve daha iyi hasta sonuçlarına yönelik potansiyele sahip olabilir.(178) Endotipler patolojik mekanizmlardaki farklılıklarla birbirinden ayrılır.Endotipler dolaşımdaki biyobelirteçlere göre (spesifik IGE ,aspergillozis spe IGE,alerjik fungal sinüzit), anti-IL-5'e cevap veren anti-IgE'ye cevap veren yeni biyolojik ajanlara terapötik tepkiye göre tanımlanan endotipler, aspirin duyarlılığına göre (aspirin duyarlı ve aspirin toleranslı KRS), şu anda önerilen tedavi ile hastalığın kontrolüne göre tanımlanan endotipler olarak ayrılır.(180, 181)

Erişkinlerde kronik rinosinüzit patogenezinde oksidatif stresi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır ancak bildiğimiz kadarıyla çocukluk çağında çalışma bulunmamaktadır.Biz de kronik inflamatuvar hava yolu hastalığı sayılan kronik rinosinüzitli çocuklarda TOS seviyesinin ve buna bağlı DNA hasarının artacağını ve antioksidan savunmanına azalacağını varsaydık.

Kronik sinüzit genellikle ostiumların inflamasyonuna ve tıkanmasına yol açan bir faktör ile başlar.Çocuklarda kronik sinüzit patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı durumların sinüzitle olan ilişkisi bilinmektedir.Örneğin; rekürren viral üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik ve non alerjik rinit, primer silier diskinezi, kistik fibrozis, immun yetmezlik, gastroözefagial reflü ve anatomik anormallikler. Bu faktörler çocuklarda kronik sinüzite yatkınlık yaratmakta ya da sıklıkla kronik sinüzitle birlikte bulunmaktadır. (71)

Histopatolojik olarak da erişkin ve çocuklar arasında fark olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada çocukların sinüs mukozasında erişkinlere kıyasla eozinofilik infiltrasyon, bazal membran kalınlaşması ve mukus gland hiperplazisi daha az görüldüğü saptanmıştır.(38)

Patogeneizde bir diğer önemli faktör biyofilmlerdir. Nazofarinks daha çok da adenoidde mekanik obstrüksiyon yapıp bakteriler için rezervuar oluşturur ve sinüzite yatkınlık yaratır. (36)

Alerji çocukluk çağı sinüzitlerine yatkınlık yaratan bir faktör olarak değerlendirilmesine rağmen bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Erişkinler üzerinde normal hasta grubu ve alerjik grubun tomografi ile mukozal değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışma kronik sinüzit vakalarında alerjinin araştırılması gerektiğini belirtmiş ancak benzer sonuca ulaşmayan çalışmalarda mevcuttur.(182, 183) 2007 yılında kronik sinüzitli çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada aeroalerjen duyarlılığının normal populasyondan farklı olmadığı gösterilmiş bu nedenle kronik sinüzitli çocuklarda rutin alerji araştırılması önerilmemiştir.(52)

Sağlıklı bir organizmada denge halinde olan total oksidan ve antioksidan düzeyleri bozulunca oluşan ekzojen ve endojen oksidanların , antioksidanların düzeyini aşması sonucu oksidatif stres meydana gelir.İnflamasyonla ilişkili hücresel sinyal yollarına aracılık eden ROS (oksidatif stres) oluşumunu birçok hücre ve mediatörün, yönettiği düşünülür.(184) Oksidatif stres, birçok hastalıkta önemli bir nedensel faktördür. Örneğin aterosklerozda, romatoid artrit ve astım, koah, alerjik rinit gibi solunum yolu hastalıklarında, oksidanların patolojiye önemli ölçüde katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(7, 110, 185)

Çalışmamız sonucunda elde edilen TOS verileri incelendiğinde hasta grupta kanda total oksidan kapasite, oksidatif stres indeks ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.($p<0,001$). Bu durum diğer birçok erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarında desteklediği gibi çocuklarda da kronik rinosinüzit patogenezinde oksidatif mekanizmaların rol oynadığı hipotezimizi destekler niteliktedir.

Gruplar arası TAS düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta grupta kanda total antioksidan kapasite ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (hepsi için $p<0,001$).10 hasta 10 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan nazal mukozada antioksidan savunma sistemlerini glutatyon ,ürük asit ,E vitamini düzeylerini inceleyen bir çalışmada kronik sinüzitli hastaların nazal mukozasında GSH ve ürik asit düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.(2) Çalışmamızın sonuçları da bize kronik rinosinüzitli çocuklarda antioksidan savunma sisteminin zayıfladığını gösterdi.

Oksidatif stres parametrelerinin alerjik hastalıklarda yeriyle ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır ancak hangisinin, diğerinin sonucu olarak oluştuğu net değildir ama sonuç olarak alerjik reaksiyonlar oluştuğunda organizmanın artmış oksidatif strese maruz kaldığı düşünülmektedir. Literatürde çocukluk çağında görülen astımda ve alerjik rinitte, Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Alerjik rinitli 106 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada Total IGE düzeyi yüksek ,alerji deri testi pozitif olan olguların sonuçları incelendiğinde serum antioksidan kapasitesinin azaldığını ve alerjik inflamasyon belirteçleri olabilecek TOS'un arttığını gösterilmektedir ancak plazma TOS ve TAS, spesifik alerjik inflamasyondan ziyade genel inflamasyonun belirteci olabileceği, bu nedenle bir nedenden ziyade AR de inflamasyonun bir sonucu olarak kabul edildiği vurgulanmıştır.(5) Sonuçlara bakıldığında ; alerjik çocuklarda oksidatif stres düzeylerinin yükselmiş olduğu gözlenmiştir ancak çocuk kronik rinosinüzit vakalarında alerjinin oksidatif stres parametrelerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.(185, 186).Çalışmamız da alerjinin kronik sinüzit patogenezindeki yeri ve oksidatif strese etkisi incelenmiştir ve bu anlamda literatüre yeni veriler sağlamaktadır. 23 mevsimsel alerjik rinit vakasının incelendiği bir başka çalışmada doğal alerjen maruziyetinin, mevsimsel allerjik riniti olan hastalarda alt solunum yolu tutulumunun herhangi bir klinik belirtisi olmasa bile oksidatif stres ve hava yolu inflamasyonunu indüklediği gösterilmiştir.(187)Yine yapılan bir diğer çalışmada alerjik

rinitli hastaların evlerinde toz maruziyeti, hidrojen peroksit üretmek için nazal eozinofilleri uyardığı ve oksidatif strese neden olduğu görülmüştür.(188)

4044 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir başka çalışma alerjik rinitin, KRS'li çocuklarda kombine edilen diğer komorbiditelere göre daha yaygın bulunduğunu ve bağımsız olarak astım varlığıyla ilişkili olduğunu desteklemektedir bu sebeple KRS'li tüm çocuklarda, özellikle reaktif hava yolu hastalığı olanlarda, klinik öykü ve bölgesel allerjen duyarlılık ADT önerilmesi uygun bulunmuştur.(40)

Çalışmamızda ; kronik rinosinüzit grubunda alerji deri testi pozitifliği ve IGE yüksekliği hastaların %17,8 oranında saptandı.Hasta grubun alerji testi pozitiflik oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001).Buna karşın total IGE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.Bu sonuçlar; örnek verilen çalışmalara benzer şekilde kronik rinosinüzitli hastalarda alerji değerlendirmesinde total IGE nin güvenilir olmadığını ADT değerlendirilmesinin gerekliliğini vurgular nitelikteydi.

Birçok çalışma, atopi göstergelerine KRS'li popülasyonlarda daha sık rastlandığını belirtmektedir.Ayakta tedavi gören KRS'li hastaların %54'ünün deri “prick” testinin pozitif olduğunu kaydedilmiştir.(23)

Alerji deri testi ve total IgE ölçümleri ile alerjiyi değerlendirdiğimiz kronik rinosinüzitli grupta ; Total IGE yüksekliği ve ADT pozitifliği ile kan ve nazal sıvı oksidatif stress ve antioksidatif stress parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmadı.Bu nedenle çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde TAS ve TOS un spesifik alerjik inflamasyondan ziyade genel inflamasyonun bir belirteci olarak saptadı. Antioksidan sistemin kompanse edemeyeceği miktarlara ulaşan serbest oksijen radikalleri; organizmanın yapıtaşı protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitlere zarar verirler ve bu durum hücrede kalıcı hasara yol açar. (189). Oksidatif DNA hasarının başta karsinogenezis olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stres durumunda aşırı üretilen serbest oksijen radikalleri lipidler, proteinler ve DNA'nın oksidasyonu veya nitrasyonu yoluyla hücre disfonksiyonuna yol açmaktadır.(176) Çalışmamızın sonuçları da bunu destekler nitelikte hasta grubta DNA hasarını anlamlı yüksek saptadı.(p<0,001)

Kan örneğinde çalışılan verilerde saptandığı gibi nazal sekresyon TOS verileri incelendiğinde hasta grupta oksidan kapasite kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.($p<0,001$)

Gruplar arası TAS düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta grupta burun sıvısında total antioksidan kapasite ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (hepsi için $p<0,001$).10 hasta 10 sağlıklı erişkin üzerinde nazal mukozada antioksidan savunma sistemlerini glutatyon ,ürik asit ,E vitamini düzeylerini inceleyen bir çalışmada kronik sinüzitli hastaların nazal mukozasında GSH ve ürik asit düzeylerinin azaldığı gösterilmiş.(2) Bu çalışmaya benzer şekilde bizde kronik sinüzitli çocuklarda burun sıvısında antioksidan savunma sisteminin etkisinin azaldığını gösterdik.Görüldüğü gibi literatürde erişkinlerde nazal sekresyonda antioksidan sistem parametrelerini inceleyen çalışmalar vardır, ancak nazal sekresyonda oksidatif stres ve antioksidatif stres parametrelerinin araştırıldığı çalışma pediatrik yaş grubunda bildiğimiz kadarıyla yoktur. Çalışmamız bu anlamda literatürde bir ilk niteliğindedir.

Oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki bağlantının, bazı alerjik hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Örneğin; astım hastalarında alveoler makrofajlar ve hipodens eozinofillerin artan miktarda süperoksit bir iyon radikali ürettiğini göstermiştir. Astım patogenezinde oksidanların rolü ilginçtir çünkü astım ve kronik üst solunum yolu enfeksiyonunun patofizyolojik özellikleri ilişkilidir. Üst solunum yolu ve astımın kronik inflamatuvar hastalıkları arasındaki ilişkide önemli olan bu bozukluklarda efektör hücre olarak işlev gören eozinofildir. Eozinofiller aktif olduğunda nötrofillere göre daha fazla serbest oksijen radikali sentezleme yeteneği vardır.(190) Eozinofillerin ve nötrofillerin ve antioksidan veya oksidan türlerin oluşumunu veya salınımını indüklemek için ne ölçüde etkili olduğunu teknik sebeplerden ötürü değerlendiremedik çalışmamız bu açıdan eksik kalmıştır.

Kronik rinosinüzit tanı aşamasında EPOS 2012 rehberinin önerisiyle hasta gruba yaptığımız nazal fiberendoskopik muayene de mukozal kızarıklık-ödem, adenoidit, posterior farinks kaldırım taşı manzarası ve tonsil hipertrofisi araştırdık.

Hasta grubun neredeyse hepsinde pürülan akıntı saptandı, %84,4 'ünde mukozal kızarıklık ve ödem %35 inde adenoidit ,%55,6 sında posterior farinks kaldırım taşı manzarası ,%51 inde tonsil hipertrofisi saptandı.

Sonuçları değerlendirdiğimizde ; hasta grupta nazal fiberendoskopik incelemede mukozal kızarıklık -ödem , post farinks kaldırım taşı manzarası ve tonsil hipertrofisi olan ya da olmayan hastaların kan ve nazal sıvı oksidatif stres ve antioksidatif stres parametrelerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı yani sinüzit tanısını destekleyen bu bulguların oksidatif stres üzerine herhangi bir etkisi bulunmadığı gösterildi ancak adenoidit olan hastaların kan antioksidan kapasite ortalaması diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,016).Bu farklılık sinüzit patogenezinde önemli bir rolü olan adenoidlerin bu etkisini oksidatif stresi arttırarak gerçekleştirdiğini gösterebilir.

Kronik sinüzitte adenoidlerin rolünün hem bakteriyolojik hem de immünolojik açıdan önemli olduğu düşünülmektedir.Adenoidler bakteriler için rezervuar görevi görür ve immünolojik açıdan önemi ise yapılan bir çalışmada KRS'Lİ çocuklarda sağlıklı çocuklara göre IgA ekspresyonunun azaldığı görülmüş bu da adenoidlerin kendilerinden beklenen bağışıklık yanıtını ortaya koyamadığını göstermiştir. (39)

Bir başka çalışma; kronik sinüzit nedeniyle adenoidektomi yapılan hastalarla obstrüksiyon nedeni ile adenoidektomi yapılan hastaların adenoidlerinde biofilm açısından karşılaştırmış ve biofilmlerin kronik sinüzitli hastalarda olduğunu gösterilmiştir.(191) Biyofim tabaka antibiyotiklere karşı dirençli bir rezervuar oluşumuna yol açar. Adenoidle kronik sinüzit arasındaki bu ilişki tonsil ile gösterilememiştir.(192).Bizde çalışmamızda adenoiditi olan hastaların oksidatif strese daha çok maruz kaldıklarını saptadık ancak tonsil hipertrofisi ile anlamlı ilişki saptanmadı.

KRS sinüs dokularının inflamatuvar reaksiyonu olarak tanımlanır. KRS'Lİ grupta inflamasyon artışını göstermek için çalışmamızda inflamasyon parametresi olarak CRP kullanıldı ve hasta grubun CRP ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandığı görüldü.(p=0,001).

Sonuç olarak; verilerimiz birçok kronik inflamatuvar hastalıkta da olduğu gibi kronik rinosinüzitli çocukların nazal sekresyonu ve kanda serum antioksidan kapasitesinin azaldığını oksidan kapasitenin ise arttığını göstermektedir.Kronik rinosinüzitle alerji deri testi pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptadık ancak bunun sinüzitteki oksidatif hasarla bir ilişkisi olmadığı, oksidatif hasarın mevcut inflamasyona neden olabileceğini genel bir inflamasyon belirteci olduğunu düşündük. Literatürde pediatrik yaş grubunda

nazal sekresyonda oksidan ve antioksidan sistem parametrelerini araştıran başka çalışma olmaması nedeniyle çalışmamız literatüre bu anlamda katkı sağlamıştır. Nazal fiberendoskopik muayane bulgularından sadece adenoidit ile oksidan sistem arasında anlamlı bir fark saptandı bu da adenoidlerin bakteriler için bir rezarvuvar görevi gördüğünü kanıtlar nitelikteydi. Bu sonuçlar bize diğer birçok kronik inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi kronik rinosinüzit patogenezinde de oksidatif sistemin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.



KAYNAKLAR

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
2. Westerveld G-J, Dekker I, Voss H-P, Bast A, Scheeren RA. Antioxidant levels in the nasal mucosa of patients with chronic sinusitis and healthy controls. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1997;123(2):201-4.
3. Devasagayam T, Tilak J, Boloor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*. 2004;52(794804):4.
4. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6:3.
5. Ozkaya E, Akduman H, Erenberk U, Demir A, Dundaroz MR. Plasma paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship to disease severity in children with allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(1):13-7.
6. Henricks PA, Nijkamp FP. Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2001;14(6):409-21.
7. Celik M, Tuncer A, Soyer OU, Saçkesen C, Tanju Besler H, Kalayci O. Oxidative stress in the airways of children with asthma and allergic rhinitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(6):556-61.
8. Orhan Z, Köksal N, Gökırmak M, Hacıevliyagil SS, Hasanoğlu HC, Mehmet N, et al. KOAH akut alevlenmesinde oksidatif stres ve tedavinin oksidan-antioksidan denge üzerine etkisi. *Solunum Hastalıkları*. 2003;14:5-10.
9. Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Annals of internal medicine*. 2001;134(6):495-7.
10. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *American journal of rhinology*. 2008;22(6):549.
11. Reid JR. Complications of pediatric paranasal sinusitis. *Pediatric radiology*. 2004;34(12):933-42.
12. Slavin, R. G. (1997). Nasal polyps and sinusitis. *Jama*, 278(22), 1849-1854.
13. Uysal P. Çocuklarda Tekrarlayan Rinosinüzite Yaklaşım. *J Curr Pediatr* 2012; 10: 24-30
14. Lund V. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *Anales de Otorrinolaringologia Mexicana* 1998. 1998.60:583-601
15. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Current allergy and asthma reports*. 2018;18(7):37.
16. Gilani S, Shin JJ. The burden and visit prevalence of pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017;157(6):1048-52.

17. İlhan AE, Karaman M, Tekin A. Symptomatology and etiology of chronic pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2012;22(3):141-6.
18. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *The Laryngoscope.* 2003;113(7):1199-205.
19. Pediatrics AAO. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics.* 2001;108:798-802.
20. Wang D-Y, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology.* 2011;49(3):264-71.
21. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics.* 1999;104(3):495-500.
22. Sepp E, Julge K. Sinus and allergy health partnership, antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2000;123:1-32.
23. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2003;129(3):S1-S32.
24. Brook I. Bacterial infection and antibiotic treatment in chronic rhinosinusitis. *Clinical allergy and immunology.* 2007;20:147.
25. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *The Laryngoscope.* 1993;103(10):1117-20.
26. Palabiyik, F. Imaging of the anatomic variations and dangerous areas of the paranasal sinuses and nasal cavity in pediatric patients. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST),* 10(1), 36-42.
27. Steele RW. Chronic sinusitis in children. *Clinical pediatrics.* 2005;44(6):465-71.
28. Brook I. Current issues in the management of acute bacterial sinusitis in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2007;71(11):1653-61.
29. Loebinger M, Bilton D, Wilson R. Upper airway 2: Bronchiectasis, cystic fibrosis and sinusitis. *Thorax.* 2009;64(12):1096-101.
30. Brook I. Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. *JAMA.* 1981;246(9):967-9.
31. Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bullae in children with chronic sinusitis. *Archives of Otolaryngology- Head and Neck Surgery.* 1991;117(2):179-81.
32. Brook I. Treatment modalities for bacterial rhinosinusitis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2010;11(5):755-69.
33. McNeil JC, Hulten KG, Mason Jr EO, Kaplan SL. Serotype 19A is the most common *Streptococcus pneumoniae* isolate in children with chronic sinusitis. *The Pediatric infectious disease journal.* 2009;28(9):766-8.
34. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging infectious diseases.* 2002;8(9):881.
35. Post JC. Candidate's Thesis: direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *The Laryngoscope.* 2001;111(12):2083-94.

36. Zuliani G, Carlisle M, Duberstein A, Hauptert M, Syamal M, Berk R, et al. Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2009;118(7):519-24.
37. Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1996;122(10):1071-6.
38. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: a histopathology study. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(2):206-12.
39. Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG. Immunoglobulins and transcription factors in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2009;73(10):1412-6.
40. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2014;78(2):343-7.
41. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):364-71.
42. Van Rijswijk J, Blom H, Fokkens W. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*. 2005;60(12):1471-81.
43. Settipane RA, editor *Rhinitis: a dose of epidemiological reality. Allergy and asthma proceedings*; 2003: OceanSide Publications.24(3):147.
44. Pinar E, Bolat AF, Oncel I, Calli C. Computed tomography stage in patients with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat*. 2004;12(1-2):1-5.
45. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Current allergy and asthma reports*. 2006;6(3):215-20.
46. Özdemir n. Local allergic rhinitis (entopy). *Review of the literature. Istanbul Med J*. 2018;19(3):0-5.
47. Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2012;146(6):880-6.
48. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2012;26(3):187.
49. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *American journal of rhinology*. 1999;13(5):345-8.
50. Nguyen K-L, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT, et al. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1993;92(6):824-30.
51. RachelefSky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics*. 1984;73(4):526-9.

52. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007;18:19-21.
53. Dibaise JK, Sharma V. Does gastroesophageal reflux contribute to the development of chronic sinusitis? A review of the evidence. *Diseases of the Esophagus*. 2006;19(6):419-24.
54. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(7):1053-6.
55. Ebbens F, Georgalas C, Rinia A, Van Drunen C, Lund V, Fokkens W. The fungal debate: where do we stand today? *Rhinology*. 2007;45(3):178.
56. Shin S-H, Ye M-K, Lee Y-H. Fungus culture of the nasal secretion of chronic rhinosinusitis patients: seasonal variations in Daegu, Korea. *American journal of rhinology*. 2007;21(5):556-9.
57. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(5):877-82.
58. Gysin C, Alothman G, Papsin B. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatric pulmonology*. 2000;30(6):481-9.
59. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2008;72(5):619-24.
60. Leo G, Incorvaia C, Cazzavillan A, Consonni D. May chronic rhinosinusitis in children be diagnosed by clinical symptoms? *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015;79(6):825-8.
61. Kalogjera L. *Evolution of guidelines for pediatric rhinosinusitis*. Elsevier; 2013.
62. Silviu-Dan F. Pediatric chronic rhinosinusitis: the old, the new, and the reasonable. *Pediatric annals*. 2011;40(4):213-20.
63. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2006;61(11):1275-9.
64. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, Lee JT, Parikh SR, Pena M, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2014;151(4):542-53.
65. Gwaltney Jr JM. Acute community-acquired sinusitis. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;1209-23.
66. Ioannidis JP, Lau J. Technical report: evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic overview. *Pediatrics*. 2001;108(3):e57-e.
67. Bombieri C, Benetazzo M, Saccomani A, Belpinati F, Gilè LS, Luisetti M, et al. Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Human genetics*. 1998;103(6):718-22.
68. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(2):S4-S14.

69. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2003;128(1):17-26.
70. Nord CE. The role of anaerobic bacteria in recurrent episodes of sinusitis and tonsillitis. *Clinical infectious diseases*. 1995;20(6):1512-24.
71. Tekat A. Rinosinüzitler. *Pedirik kronik sinüzitler*. Prof. Dr. Atilla Tekat Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, 2008;161.
72. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, He J, Mayo MS. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2011;121(9):1989-2000.
73. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2006;115(9_suppl):20-6.
74. Scadding G, Durham S, Mirakian R, Jones N, Drake-Lee A, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(2):260-75.
75. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
76. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Başaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1997;78(6):598-601.
77. Druce HM. Adjuncts to medical management of sinusitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1990;103(5_suppl):880-3.
78. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;101(5):602-5.
79. Cable BB, Mair EA. Pediatric functional endoscopic sinus surgery: frequently asked questions. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2006;115(9):643-57.
80. Gross CW, Gurucharri MJ, Lazar RH, Long TE. Functional endonasal sinus surgery (FESS) in the pediatric age group. *The Laryngoscope*. 1989;99(3):272-5.
81. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
82. Ramadan HH. Surgical management of chronic sinusitis in children. *The Laryngoscope*. 2004;114(12):2103-9.
83. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition*. 2005;24(2):172-83.
84. Stocker R, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological Reviews*. 2004;84(4):1381-478.
85. Kehler J, Smith C. Free radical in biology: Sources, reactivities and roles in the etiology of human disease. *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*; Academic Press: San Diego, CA, USA. 1994:25-62.
86. Reiter R. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *The FASEB Journal*. 1995;9(7):526-33.
87. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*. 1994;344(8924):721-4.

88. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
89. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):637S-46S.
90. Aslan R, Şekeroğlu M, Bayiroğlu F. Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücrel antioksidan savunma. *Sağlık Bil Derg*. 1995;2:137-42.
91. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003;189(1-2):41-54.
92. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;97:55-74.
93. Bakonyi T, Radak Z. High altitude and free radicals. *Journal of sports science & medicine*. 2004;3(2):64.
94. Sen C, Packer L, Hänninen O. *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise*: Elsevier; 2000. 4:118-32.
95. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000;16(7):716-8.
96. Kilinc K, Kilinc A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri, Hacettepe. *Medical Journal*. 2002;33:110-8.
97. Midorikawa K, Kawanishi S. Superoxide dismutases enhance H₂O₂-induced DNA damage and alter its site specificity. *FEBS letters*. 2001;495(3):187-90.
98. Merry P, Winyard P, Morris C, Grootveld M, Blake D. Oxygen free radicals, inflammation, and synovitis: and synovitis: the current status. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(10):864.
99. Halliwell B, Gutteridge JM. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molecular aspects of medicine*. 1985;8(2):89-193.
100. Özben T. *Free radicals, oxidative stress, and antioxidants: pathological and physiological significance*: Springer Science & Business Media; 2013.
101. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000;109(1):33-44.
102. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
103. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologiques*. 2004;327(7):649-62.
104. Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34(12):1507-16.
105. Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(5):R1244-R9.
106. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *MÜSBED*. 2015;5(3):197-203

107. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
108. 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.
109. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;4(1).
110. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(33):20313-6.
111. Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, Türkoğlu C, Özaltun B, Sümbül Z, et al. Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2012;3(2)-8.
112. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB life*. 2001;52(3-5):189-95.
113. Altınışık M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. *ADÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Aydın. F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.* 2014; 28 (1): 49 - 56
114. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *The FASEB journal*. 1997;11(2):118-24.
115. Buechter DD. Free radicals and oxygen toxicity. *Pharmaceutical research*. 1988;5(5):253-60.
116. Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview. *International Journal of Neuroscience*. 1988;40(1-2):13-8.
117. Mahadik S, Scheffer R. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 1996;55(1-2):45-54.
118. Szelenyi I, Brune K. Possible role of oxygen free radicals in ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Digestive diseases and sciences*. 1988;33(7):865-71.
119. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*. 1995;32.
120. Weiss S, LoBuglio A. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;47(1):5-18.
121. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014.
122. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol rev*. 1991;43:109-42.
123. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011;283(2-3):65-87.
124. Colleen S. Marks' *Temel Tıbbi Biyokimyası-Klinik Yaklaşım*. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Yayınları. 2007.
125. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical reviews*. 2011;111(10):5944-72.

126. Sezer K, Keskin M. Serbest Oksijen radikallerinin hastalıkların patogeneziindeki rolü. FÜ Sağ Bil Vet Dergisi. 2014;28(1):49-56.
127. Koller DY. Sampling methods: urine/blood analysis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(supplement_1):S31-S3.
128. Bergt C, Marsche G, Panzenboeck U, Heinecke JW, Malle E, Sattler W. Human neutrophils employ the myeloperoxidase/hydrogen peroxide/chloride system to oxidatively damage apolipoprotein A-I. The FEBS Journal. 2001;268(12):3523-31.
129. van Dalen CJ, Winterbourn CC, Senthilmohan R, Kettle AJ. Nitrite as a Substrate and Inhibitor of Myeloperoxidase implications for nitration and hypochlorous acid production at sites of inflammation. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(16):11638-44.
130. Bekmez M. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında D vitamininin immun sistem ve inflamasyondaki rolünün prokalsitonin ve diğer parametrelerle ilişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2013.
131. Bagchi K, Puri S. Free radicals and antioxidants in health and disease: a review. 1998. La Revue de sante de la Mediterranee orientale. 1988;4-2
132. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Critical reviews in toxicology. 1993;23(1):21-48.
133. Nagendrappa G. An appreciation of free radical chemistry 3. Free radicals in diseases and health. Resonance. 2005;10(4):65-74.
134. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1982;47(5):412-26.
135. Panes J, Granger DN. Neutrophils generate oxygen free radicals in rat mesenteric microcirculation after abdominal irradiation. Gastroenterology. 1996;111(4):981-9.
136. Smith SM, Holm-Rutili L, Perry MA, Grisham MB, Arfors K-E, Granger DN, et al. Role of neutrophils in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in the rat. Gastroenterology. 1987;93(3):466-71.
137. Davies KJ. Intracellular proteolytic systems may function as secondary antioxidant defenses: an hypothesis. Journal of free radicals in biology & medicine. 1986;2(3):155-73.
138. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. International journal of biomedical science: IJBS. 2008;4(2):89.
139. Janssen Y, Van BH, Borm P, Mossman B. Cell and tissue responses to oxidative damage. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1993;69(3):261-74.
140. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. Nutrition in Clinical Practice. 1995;10(1):19-25.
141. Bao Y, Williamson G, Tew D, Plumb G, Lambert N, Jones J, et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. British journal of anaesthesia. 1998;81(4):584-9.
142. Sözmen E. Yaşlanma biyokimyası. İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara pp. 2002:665-74.

143. Maeda H, Akaike T. Oxygen free radicals as pathogenic molecules in viral diseases. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1991;198(2):721-7.
144. Katz D, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Effect of radiation on red cell membrane and intracellular oxidative defense systems. *Free radical research*. 1996;24(3):199-204.
145. Aslani BA, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*. 2016;146:163-73.
146. Bianchi G, Marchesini G, Fabbri A, Ronchi M, Chianese R, Grossi G. Lipoperoxide plasma levels in patients with liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*. 1997;44(15):784-8.
147. Akaike T, Suga M, Maeda H. Free radicals in viral pathogenesis: molecular mechanisms involving superoxide and NO. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1998;217(1):64-73.
148. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary A, Jha U, Yadav UC, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer. *Asian Pac Cancer Prev*. 2014;15:4405-9.
149. Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc I. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Archives of Toxicology*. 2001;75(2):88-96.
150. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengesi etkileyen kosullar. *Klinik gelism*. 1998;11(1-2):336-41.
151. Nagy IZ-. Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: a review. *Archives of gerontology and geriatrics*. 1990;11(3):177-86.
152. Byers T, Perry G. Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annual review of Nutrition*. 1992;12(1):139-59.
153. Pekiner BD. E Vitamininin Antioksidan rolü. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 32(4):243-67.
154. Harma MI, Harma M, Erel O. Measuring plasma oxidative stress biomarkers in sport medicine. *European journal of applied physiology*. 2006;97(4):505-.
155. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
156. Calhoun WJ, Bush RK, Salisbury SM, Stevens CA. Enhanced reactive oxygen species metabolism of airspace cells and airway inflammation follow antigen challenge in human asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990;86(3):306-13.
157. Sedgwick JB, Geiger KM, Busse WW. Superoxide generation by hypodense eosinophils from patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(1):120-5.
158. Hisamatsu K-i, Ganbo T, Nakazawa T, Murakami Y, Gleich GJ, Makiyama K, et al. Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa in vitro. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1990;86(1):52-63.
159. Southorn PA, Powis G, editors. *Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions*. *Mayo Clinic Proceedings*; 1988: 63(4):381-9.

160. Doelman CJ, Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free radical biology and medicine*. 1990;9(5):381-400.
161. Riley DJ, Kerr JS. Oxidant injury of the extracellular matrix: potential role in the pathogenesis of pulmonary emphysema. *Lung*. 1985;163(1):1-13.
162. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense 1. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:531-54.
163. White CW, Repine JE. Pulmonary antioxidant defense mechanisms. *Experimental lung research*. 1985;8(2-3):81-96.
164. Slavin R. Relationship of nasal disease to sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy*. 1982;49:76-80.
165. Polonikov AV, Ivanov VP, Bogomazov AD, Freidin MB, Illig T, Solodilova MA. Antioxidant defense enzyme genes and asthma susceptibility: gender-specific effects and heterogeneity in gene-gene interactions between pathogenetic variants of the disease. *BioMed research international*. 2014;2014:17.
166. Emin O, Hasan A, Rusen D. Plasma paraoxonase, oxidative status level, and their relationship with asthma control test in children with asthma. *Allergologia et immunopathologia*. 2015;43(4):346-52.
167. Feldman C, Anderson R, Kanthakumar K, Vargas A, Cole PJ, Wilson R. Oxidant-mediated ciliary dysfunction in human respiratory epithelium. *Free Radical Biology and Medicine*. 1994;17(1):1-10.
168. Cross CE, van der Vliet A, O'Neill CA, Louie S, Halliwell B. Oxidants, antioxidants, and respiratory tract lining fluids. *Environmental Health Perspectives*. 1994;102(Suppl 10):185.
169. Peden DB, Hohman R, Brown ME, Mason RT, Berkebile C, Fales HM, et al. Uric acid is a major antioxidant in human nasal airway secretions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(19):7638-42.
170. Van der Vaart H, Postma D, Timens W, Ten Hacken N. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*. 2004;59(8):713-21.
171. Chow CK. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;11(2):215-32.
172. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *Journal of immunological methods*. 2010;356(1-2):6-17.
173. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
174. Torretta S, Marchisio P, Succo G, Capaccio P, Pignataro L. Nasopharyngeal fiberendoscopy in children: a survey of current Italian pediatric otolaryngological practices. *Italian journal of pediatrics*. 2016;42(1):24.
175. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
176. Singh NP, Danner DB, Tice RR, Brant L, Schneider EL. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes. *Mutation Research/DNAging*. 1990;237(3-4):123-30.

177. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Kocyigit A, Celik H, Guzel S, et al. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;578(1):298-307.
178. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(6):1479-90.
179. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and translational allergy*. 2011;1(1):2.
180. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5):989-95. e8.
181. Patadia M, Dixon J, Conley D, Chandra R, Peters A, Suh LA, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(1):11-6.
182. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(6):S13-S47.
183. Naclerio RM, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses: a computed tomographic study. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1997;123(2):193-6.
184. Bubici C, Papa S, Dean K, Franzoso G. Mutual cross-talk between reactive oxygen species and nuclear factor-kappa B: molecular basis and biological significance. *Oncogene*. 2006;25(51):6731.
185. Emin O, Hasan A, Aysegul D, Rusen D. 5 Total Antioxidant Status and Oxidative Stress and Their Relationship to Total IgE Levels and Eosinophil Counts in Children With Allergic Rhinitis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2012;22(3):188.
186. Zeyrek D, Cakmak A, Atas A, Kocyigit A, Erel O. DNA damage in children with asthma bronchiale and its association with oxidative and antioxidative measurements. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009;20(4):370-6.
187. Gratziou C, Rovina N, Makris M, Simoes D, Papapetropoulos A, Roussos C. Breath markers of oxidative stress and airway inflammation in seasonal allergic rhinitis. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2008;21(4):949-57.
188. Ogasawara H, Yoshimura S, Kumoi T. Hydrogen peroxide generation by eosinophils in allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 1991;18(2):133-43.
189. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*. 1997;3(4):92-5.
190. Schauer U, Leinhaas C, Jäger R, Rieger C. Enhanced superoxide generation by eosinophils from asthmatic children. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1991;96(4):317-21.

191. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(9):1613-7.
192. Ilki A, Ulger N, Inanlı S, Ozer E, Arikan C, Bakır M, et al. Microbiology of sinusitis and the predictive value of throat culture for the aetiology of sinusitis. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(5):407-10.

