



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OKALİPTUS UÇUCU YAĞININ ENFLAME RAT BURUN MUKOZASINDA  
KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. HÜSEYİN KARABULUT**

**SAMSUN- 2019**



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OKALİPTUS UÇUCU YAĞININ ENFLAME RAT BURUN MUKOZASINDA  
KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. HÜSEYİN KARABULUT**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.Sinan ATMACA**

**SAMSUN- 2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım olan anabilim başkanımız Prof.Dr.Sinan ATMACA'ya,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanabildiğim için şanslı hissettiğim Prof.Dr.Mehmet KOYUNCU'ya,

Eski anabilimdalı başkanımız Prof.Dr.Recep ÜNAL'a,

Beni istediğim hedefler yönünde yönlendiren ve her zaman destekleyen Doç.Dr.Özgür KEMAL'e,

Bölümümüze tekrar dönüşüyle bizleri mutlu eden Doç.Dr.Senem ÇENGEL KURNAZ'a,

Tez savunması ve kontrolünde emeği geçen hocalarımdan Doç.Dr. Abdulkadir ÖZGÜR'e,

Kıdemlim olduğu dönemde de bilgilerinden faydalandığım Öğr.Gör.Dr.Esra KAVAZ'a,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY'a,

Tezimin inceleme aşamasında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat YARIM'a ve asistanları Dr.Nilüfer KURUCA ve Dr.Efe KARACA'ya,

İstatistik alanında yardımcı olan Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı asistanlarından Dr.İlkem KIYMIK'a ve

Şimdiye kadar birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, bu zamana kadar sabırla arkamda duran, asistanlık eğitimim boyunca da çoğunlukla uzak kalmak zorunda kaldığım ama varlıklarını her an yanımda hissettiğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeceğim sevgili aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. Hüseyin KARABULUT**

**Samsun 2019**

**ÖZGEÇMİŞ****Adı Soyadı:**HÜSEYİN KARABULUT**Doğum Tarihi ve****Yeri:** 1987-KAYSERİ**Öğrenim****Durumu:**DOKTORA

<b>Derece</b>	<b>O k u l</b>	<b>Yıl</b>
İlk/Orta	SEHİT DOKTOR ULUCAN DAYAN İLKÖĞRETİM OKULU,KAYSERİ	1993-2001
Lise	KAYSERİ LİSESİ	2001-2005
Lisans/Yüksek lisans	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ	2007-2013

**Görevler:**

<b>Görev Unvanı</b>	<b>Görev Yeri</b>	<b>Yıl</b>
ARASTIRMA GÖREVLİSİ (DR.)	ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KBB A.B.D.	2013-
.		

**Projelerde Yaptığı****Görevler : 1.**

2.

**Bilimsel Kuruluşlara**

Üyelikler : 1.

2.

**Yayınlar**

: 1.

2.



## **BEYAN**

“Okaliptus uçucu yağının enflame rat burun mukozasında koruyucu etkisinin araştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

## ÖZET

**Giriş:** Okaliptüs yağının ülkemizde ve tüm dünyada çeşitli amaçlarla kullanım alanları mevcuttur. Halk arasında rinit ve rinosinüzit gibi üst solunum yolu rahatsızlıklarında buğu şeklinde kullanımı bu kullanım alanları arasındadır. Bu çalışmada, okaliptus uçucu yağının buğu tedavi modalitesi baz alınarak inhalasyon yolu ile kullanıldığında burun mukozasına etkilerinin deneysel olarak araştırılması hedeflendi.

**Materyal-metod:** Çalışmada 40 adet dişi sıçan rastgele seçildi. Her grup 50x50x40 cm.lik kapalı cam fanusta 10'ar adet sıçan olmak üzere 4 farklı grup oluşturuldu. KG-1, kaynama sıcaklığına getirilmiş 300 ml sıcak su kapalı cam fanusun içinde 7 gün boyunca günde 20'şer dakika bekletilerek ratlara inhale ettirildi. ÇG-1, kaynama sıcaklığına getirilmiş sıcak su ile hazırlanan %1.5'luk okaliptüs çözeltisi 7 gün boyunca günde 20'şer dakika kapalı cam fanusta bekletildi ve sıçanların inhale etmeleri sağlandı. KG-2, 2 ppm formaldehit solüsyonu 7 gün boyunca günde 6'ar saat kapalı cam fanusta bekletilerek bu gruptaki sıçanların inhale etmeleri sağlandı. ÇG-2, formaldehit solüsyonu grup 3'e uygulandığı şekilde uygulandı, ek olarak bu uygulamadan sonra kaynama sıcaklığına getirilmiş 300 ml sıcak su ile hazırlanan %1.5' luk okaliptüs çözeltisi her gün 20'şer dakika olmak üzere toplamda yine 7 gün bekletilerek sıçanların inhale etmeleri sağlandı. NKG ise hiçbir girişimin yapılmadığı 3 adet sıçandan oluşmaktaydı. 8.gün deney sonlandırılarak tüm sıçanların burun mukozaları histopatolojik incelemeye alındı.

**Bulgular:** Epitelyal kalınlık, lamina propria kalınlığı, siliyer hücre sayısı, goblet hücre sayısı ve skuamöz metaplazi açısından çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aralarında farklar izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Lamina propria hücre infiltrasyonu açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir.



**Tartışma:** Okaliptüs uçucu yağının antibakteriyel, antioksidan, antiödematöz etkileri literatürde çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada enflamasyon belirteçlerinden olan lamina propria enflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak anti-inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiş olup, literatürdeki verileri destekler nitelikte bulunmuştur. Silya ve goblet hücre sayılarındaki değişimlere ise etkisi saptanmamıştır. Bunun nedeninin okaliptüs yağı dozunun, uygulama süresinin veya denek sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

**Sonuç:** Okaliptüs yağının burun mukozasında anti-inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla okaliptüs yağının üst solunum yolu rahatsızlıklarında, tüm rinit tiplerinde, mesleksi çalışma ortamlarında maruz kalınan kimyasalların burunda yaptığı enflamasyonu baskılamada kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** okaliptüs yağı, burun mukozası, rinit, buğu tedavisi

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Eucalyptus oil has a variety of uses in our country and all over the world. Among the public, its use in the upper respiratory tract disorders such as rinitis and rhinosinusitis is among these populations. The aim of this study was to investigate the effects of eucalyptus essential oil on the nasal mucosa when used by inhalation.

**Material-method:** 40 rats were randomized into 4 groups. Each group consists of 10 rats in a 50x50x40 cm closed glass chamber. CG-1, 300 ml of distilled hot water which was at the boiling temperature was kept in a closed glass chamber for 7 days for 20 minutes per day and inhaled into rats. WG-1, a solution of eucalyptus oil which is mixed with 300 ml of distilled hot water which was at the boiling temperature in the ratio of 1.5% was kept in a closed glass chamber for 7 days for 20 minutes per day. CG-2, 2 ppm formaldehyde solution was kept in a chamber for 6 hours per day for 7 days and inhaled to this group. WG-2, formaldehyde solution was applied as applied to group 3, after this application 1.5% eucalyptus solution prepared with 300 ml hot water which was at the boiling temperature was kept for 20 minutes per day for 7 days. Group 5 consisted of 3 rats with no attempt. On the 8th day of the experiment, all the rats' nasal mucosae were examined.

**Results:** When the study and control groups were compared in terms of epithelial thickness, ciliary cell count, goblet cell count and squamous metaplasia, differences were found but these differences have no statistically significant. Lamina propria thickness and lamina propria cell infiltration were significantly different between the groups.

**Discussion:** It has been shown with the various studies in the literature that eucalyptus essential oil has antibacterial, antioxidant and anti-edematous effects. In this study, it has been shown that it has anti-inflammatory effect by

reducing the infiltration of inflammatory cells to lamina propria and this supports the data in the literature.

**Conclusion:** Eucalyptus oil has been shown to have an anti-inflammatory effect on the nasal mucosa. Therefore, we think that eucalyptus oil can be used in upper respiratory tract diseases and rhinitis types or to suppress the inflammation caused by the chemicals exposed in occupational working environments.

**Key words:** eucalyptus oil, nasal mucosa, rhinitis, mist treatment



## İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR.....	IV
BEYAN .....	VII
ÖZET .....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	XIV
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XV
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNSAN NAZAL ANATOMİSİ.....	2
2.1.1.Nasal Piramit.....	2
2.1.2.Nazal Septum .....	3
2.1.3.Nazal Kavite (Burun boşluğu).....	4
2.1.4. Nazal Lateral Duvarı (Burun dış yan duvarı).....	4
2.1.5.Burun Kanlanması .....	6
2.1.6. Burun İnnervasyonu.....	7
2.2. İNSAN NAZAL FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ .....	9
2.2.1.İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörler .....	14
2.2.2. İlaçların nazal mukozadan sistemik absorpsiyonunun arttırılmasına yönelik yaklaşımlar .....	15
2.2.3.İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatan sistemler .....	16
2.3. SIÇAN NAZAL ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	16
2.4. RİNİTLER.....	18
2.4.1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırması.....	18
2.4. 2. Patogenezi.....	19
2.4. 3. Epidemiyoloji.....	19

2.4. 4. Rinit Fenotipleri.....	19
2.4. 5. TEDAVİ.....	25
2.4. 6. İlaç Uygulama Yolları .....	31
2.4. 7. Okaliptus Bitkisi .....	32
2.4. 8. Formaldehit.....	34
3. MATERYAL-METOD .....	36
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7.KAYNAKLAR .....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: santigrat derece
µm	: mikrometre
AR	: alerjik rinit
H&E	: hematoksilen-eozin
Ig	: immunoglobulin
IL	: interlökin
KOAH	: kronik obstüktif akciğer hastalığı
mg	: miligram
N	: nervus
NARES	: non allerjik rinitli eozinofilik sendrom
KG	: kontrol grubu
ÇG	: çalışma grubu
CG	: control group
WG	: working group
NKG	: negatif Kontrol Grubu
NPY	: nöropeptid-Y
Ppm	: parts per milliion
SS	: standart Sapma
VIP	: vazoaktif intestinal peptid

## **TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1. Nazal septumun yapısı

Şekil 2. Burun lateral duvarı Şematik görünüm

Şekil 3. Burun kanlanması

Şekil 4. Nazal kavitenin innervasyonu

Şekil 5. Nazal mukosilier epitel ve mukosilier transport

Şekil 6. Rat, nazal mukozası Şematik çizimi (A) ve histolojik yapısı (B)

Şekil 7. Okaliptüs kimyasal yapısı

Şekil 8. Okaliptus bitkisi yaprakları

Şekil 9. Okaliptüs uçucu yağı ticari ürünü

Şekil10. Kapalı cam fanus ve deney grubu.

Şekil 11. Patoloji spesmenlerinin hazırlanma aşamaları;

A)Maksiller kemik üzerindeki cildin soyulmadan önceki hali

B) Maksiller kemik üzerindeki cildin soyulduktan sonraki hali

Şekil 12. Rat burun mukozası sagittal görünümü

Şekil 13. Rat, burun mukozası, NKG'tan bir rata ait normal mukoza

Şekil 14. Rat, burun mukozası, Epitel doku kaybı (H&E boyama, X120)

Şekil 15. Rat, burun mukozası,lamina propria hücre infiltrasyonu (H&E boyama, x240)

Şekil 16. Rat, burun mukozası, epitelyal hasar ve lamina propiyada enflamatuar hücre infiltrasyonu (H&E ,x240)

Şekil 17. Rat, burun mukozası, skuamöz metaplazi (H&E ,x240)

Şekil 18. Rat, burun mukozası, goblet ve siliar hücre sayımı (H&E,x480)

Tablo 1. Gruplara göre ratlar

Tablo 2. Morfometrik histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

Tablo 3. Kantitatif histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve ark.'nın yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

Tablo 4. Grupların epitel kalınlık ortalamaları

Tablo 5. Grupların lamina propria kalınlık ortalamaları

Tablo 6. Grupların silyumlu hücre sayısı ortalamaları

Tablo 7. Grupların goblet hücre sayısı ortalamaları

Tablo 8 Skuamöz metaplazinin gruplara göre dağılımı

Tablo 9. Lamina propria enflamatuar hücre infiltrasyonunun gruplara göre dağılımı

Tablo 10. Lamina propria enflamatuar hücre infiltrasyonu açısından gruplar arası karşılaştırması

Tablo 11. Grupların epitel kaybına göre dağılımları

Tablo 12. Grupların epitel kaybına göre karşılaştırmaları



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Burun yapısal ve işlevsel olarak karmaşık bir organdır. Herhangi bir nedenle burnun anatomik ve histolojik yapısında meydana gelecek değişiklik, burun fonksiyonlarını bozarak çeşitli yakınmalara neden olmakta ve insanları bu semptomları giderici tedavi arayışlarına sokmaktadır. Bu arayış doktora gitmek şeklinde olabildiği gibi alternatif tıp modalitelerine başvurmak şeklinde de olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır(1). Bugün doğada yetişen 300'e yakın bitki familyasından yaklaşık 1/3'ü uçucu yağ asidi içermektedir. Bitkilerden ekstraktlar hazırlanarak ilaç olarak kullanılması, Çin'de M. Ö. 2700 yıllarına kadar uzanmaktadır. Dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de deneme yanılma yöntemiyle bulunmuş halk arasında şifalı bitkiler olarak anılan birçok bitki birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Çok farklı coğrafi iklimleri ve zengin bitki örtüsü barındıran ülkemizde de özellikle burun tıkanıklığı, baş ağrısı gibi rinit/rinosinüzit semptomlarının sık tekrarlaması yaşam kalitesinde düşüslere neden olmasından dolayı halk arasında tamamlayıcı ve alternatif tedaviye başvurulara neden olmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, alternatif ve tamamlayıcı tedavinin kullanımı %30.5 ile en sık başvuru olan yöntem olduğu bildirilmiştir(2). Buradan yola çıkarak bitki ve baharatların tedavi amacıyla kullanımlarını araştıran çalışmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır(3).

Ülkemizde, geleneksel olarak rinosinüzit tedavisinde ve allerjik rinitin semptomlarının kontrolünde "buğu" tedavisi çok uzun yıllardır kullanılmaktadır. Buğu tedavisi özellikle bitkilerden elde edilen uçucu yağların kaynar su içine konularak inhalasyon yolu ile kullanımındadır(4). Lokal olarak uygulanan farklı uçucu yağların inhalasyon yolu ile terapötik etki göstermesi öngörülmekte ve yöresel olarak farklı bitkiler uygulanmaktadır. Buğu tedavisinde uçucu yağlar denilen esansiyel yağlar kullanılmaktadır. Esansiyel yağlar, genellikle yaprakları, sapları, kabuğu veya meyvesi gibi bitkinin belirli

bir organında konsantre olan aromatik bir bitkinin ikincil metabolizmasının kokulu, uçucu ürünleridir(5).

Rinit semptomlarını kontrol altına almak amacı ile buğu yöntemi şeklinde kullanılan uçucu yağlardan birisi de okaliptus bitkisinden elde edilen okaliptüs yağıdır. Geleneksel tıpta, okaliptüs uçucu yağı solunum yolu rahatsızlıklarını ve semptomlarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Okaliptüs türevlerinin solunması soğuk algınlığı, farenjit, bronşit, rinit ve rinosinüzit tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır(6). Okaliptüs yağının antibakteriyel, antiviral, antioksidan aktivitesini gösteren araştırmalar mevcuttur(7, 8).

Tüm bu nedenlerden ötürü geçtiğimiz birkaç yıl boyunca, doğal ilaçlara olan ilgi, sanayileşmiş toplumlarda da artmaktadır. Bu yüzden de, bu alana olan bilimsel dikkat de artmaktadır. Biz de çalışmamızda bu noktadan hareketle okaliptus uçucu yağının inhalasyonu sonucu, solunum yollarının ilk uğrak yeri, giriş kapısı olan burun mukozasında meydana gelebilecek değişiklikleri, normal ve enflame rat burun mukozasında histopatolojik olarak incelemeyi amaçladık.

Literatürde antiviral, anibakteriyel, antioksidan gibi birçok olumlu etkileri gösterilen okaliptüs yağının çalışmamızda kullandığımız yöntem ile birebir aynı veya benzer çalışmanın hiç olmadığı görülmüştür. Bu sayede çalışmamızın literatüre yeni bilgiler katması da hedeflenmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İNSAN NAZAL ANATOMİSİ**

#### **2.1.1.Nasal Piramit**

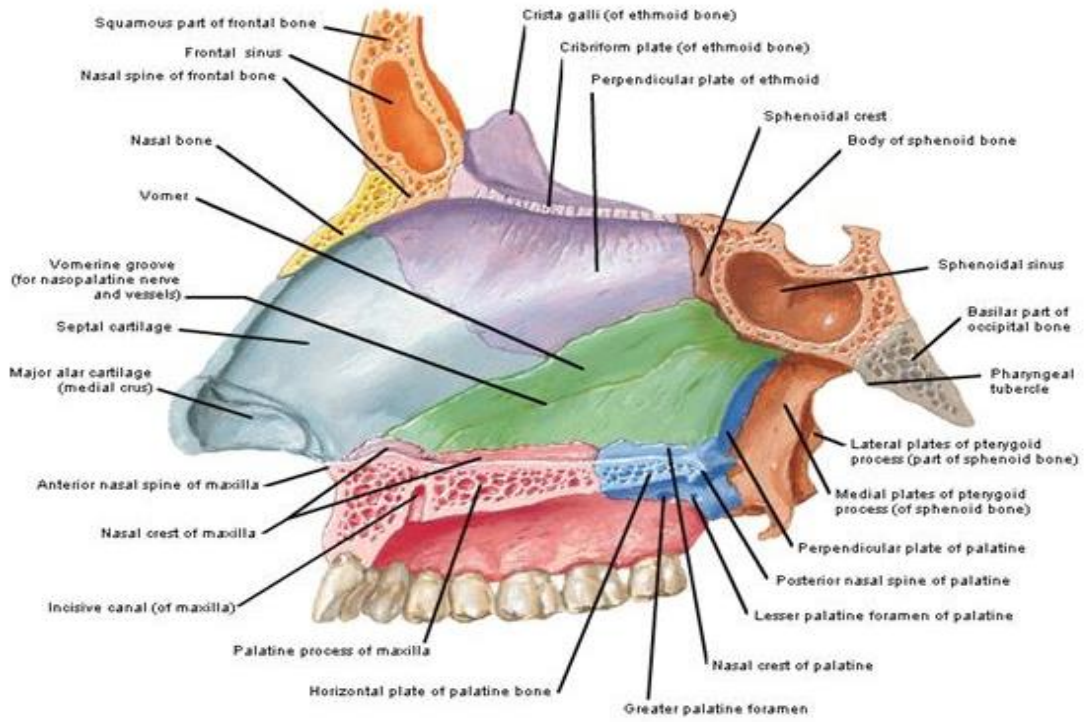
Burun kemik ve kıkırdaktan yapılmış, kas ve deri ile örtülü, anatomik olarak yüzün ortasında yer alan, tabanı aşağıda üç yüzlü piramide benzer bir organdır. Nazal piramit sefalik kısımda kemik, kaudal kısımda kıkırdaktan meydana gelir. Kemik kısmı, maksillanın frontal çıkıntıları ve orta hatta birleşen nazal kemikler oluşturur. Frontal kemiğin nazal kemikle birleştiği

orta hattaki bölgeye “nasion”, her iki nazal kemik arasındaki sütürün alt ucuna ise “rhinion” adı verilir. Nazal piramidin kıkırdak kısmını üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar ve sesamoid kıkırdaklar oluşturur. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin kaudalinde yer alan üçgen şeklinde oluşumlardır ve üst kenarları nazal kemiklerin altına girer. Üst lateral kıkırdakların medial kenarları ise nazal septumun üst kenarına bağlanır. Alar kıkırdaklar burnun alt 1/3'lük kısmını oluşturur. Alar kıkırdağın medial krusları orta hatta birleşerek burun ucunu şekillendirir. Alar kıkırdak ve üst lateral kıkırdağın lateral kısımları arasında bağ dokusu (skroll ligaman) ve sayıları 1-4 arasında değişen sesamoid kıkırdaklar yer alır. Nazal lobül alt lateral kıkırdaklar, minör alar kıkırdaklar, vestibüler bölge ve kolumelladan oluşur(9, 10).

### **2.1.2.Nazal Septum**

Nazal septum nazal kaviteyi iki bölüme ayıran, membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşan bir yapıdır. Nazal septumu oluşturan yapılar; altta vomer, üst kısımda etmoid kemiğin perpendiküler laminası, önde septal (kuadrangular) kıkırdak ve membranöz kolumella, maksiller krest ve palatin kemiğin nazal krestidir.

. Membranöz septum nazal septumun en kaudal kısmıdır; alar kıkırdağın medial krusu ile septal kıkırdak arasında yer alır. (Şekil 1)



*F. Netter M.D.*  
-IBN

Şekil 1. Nazal septumun yapısı (Netter'den)(11).

### 2.1.3. Nazal Kavite (Burun boşluğu)

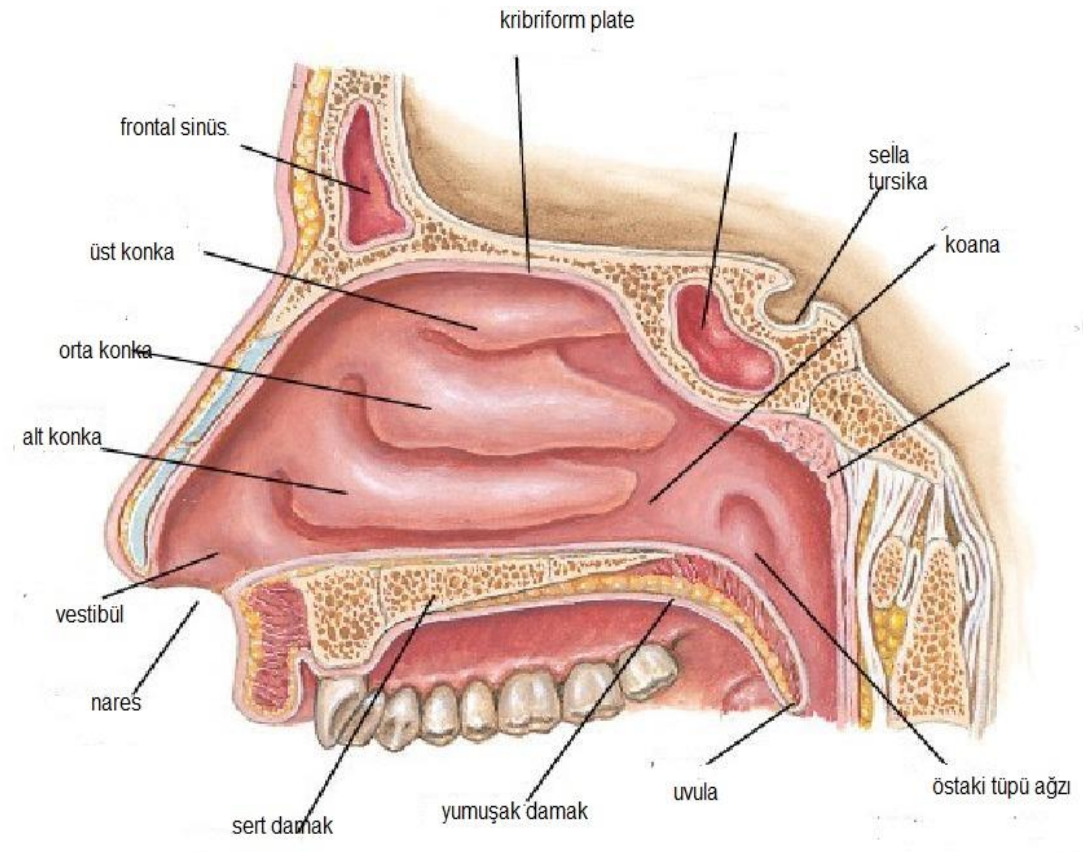
Önde burun giriş deliklerinden arkada koanaya kadar uzanan, orta hatta nazal septumla ikiye ayrılan bir oluşumdur. Nazal kavitenin tabanının ön  $\frac{3}{4}$ 'lük kısmını maksiller kemiğin palatal çıkıntısı, arka  $\frac{1}{4}$  'lük kısmını ise palatal kemiğin horizontal çıkıntısı oluşturmaktadır. Bu kemiklerin karşı eş yapılarıyla birleştiği yerde oluşan ve septumun oturduğu, önden arkaya doğru uzanan kabartıya 'krista nazalis' denilmektedir. Nazal kavitenin tavanı; frontal kemiğin nazal çıkıntısı, etmoid kemiğin kribriform plate'i ve sfenoid kemiğin gövdesi tarafından oluşturulur.

### 2.1.4. Nazal Lateral Duvarı (Burun dış yan duvarı)

Burun boşluğunun lateral duvarı, değişken boyutlarda üçer adet konka bulunduran yapıdır: alt, orta ve üst konkalar(12). Bunlardan alt konka ayrı bir kemik, orta ve üst konkalar ise etmoid kemiğin parçalarıdır. Ayrıca bazı

insanlarda gözlenen dördüncü bir konka vardır ve supreme konka olarak adlandırılır. Alt konka, üç konkadan en büyük olanıdır etmoid kemiğin lamina perpendicularisine ve maksillaya bağlıdır. Burun lateral duvarı ve alt konka arasında alt meatus yer alır. Alt meatusa nazolakrimal duktus açılır. Orta konka alt konkadan biraz daha kısa ve küçüktür. Yaklaşık olarak alt konkanın 1cm gerisinden başlar ve ön ucu serbest olup, burun lateral duvarı ile arasında yer alan orta meatusa maksiller sinüs, frontal sinüs ve ön etmoid hücreler açılır. Orta konka, mediale ve yukarıya doğru kaldırılırsa, hemen altında processus uncinatus (unsinat çıkıntı) ve bulla ethmoidalis göze çarpar. Unsinat çıkıntı, oblik olarak yerleşmiş kanca şeklinde bir kemik yaprakçıktır. Unsinat çıkıntının üst sınırı lateral nazal duvar ile ilişkiyken, arka sınırı ise serbesttir.

Üst konka kısa ve küçüktür; burun arka üst 1/3 ünde yerleşir ve arka etmoid hücrelerin açıldığı üst meatusun üzerindedir. Üst konkanın arka- üst kısmında sfenoid sinüsün içeriğinin boşaldığı sfenoid reses bulunur(13, 14). (Şekil 2)



Şekil 2. Burun lateral duvarı şematik görünüm

### 2.1.5.Burun Kanlanması

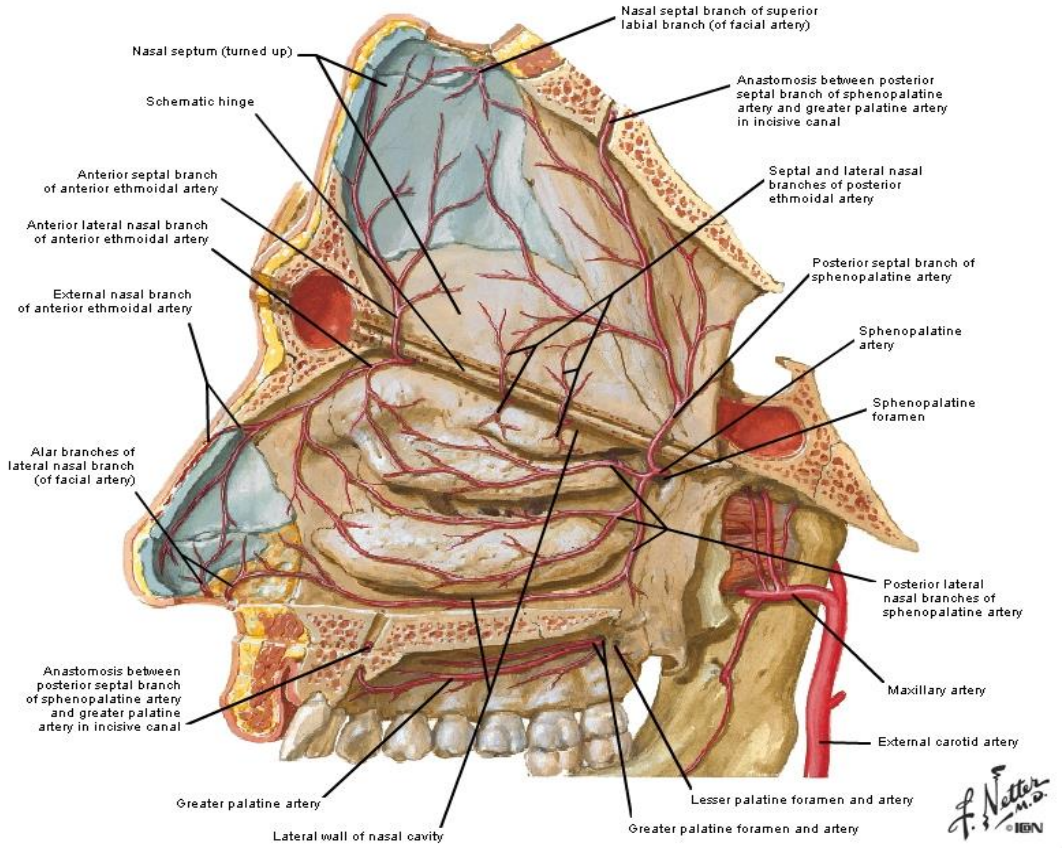
Burun internal ve eksternal karotid arterden kanlanmaktadır.

1) İnternal karotid arterin dalı olan oftalmik arterden ayrılan anterior etmoid arter, septum ve yan duvarların ön-üst bölümlerini; yine oftalmik arterden ayrılan posterior etmoidal arter ise septum ve yan duvarların üst kısımlarını besler(14, 15).

2) Eksternal karotid arterin dalı olan internal maksiller arter pterigopalatin fossaya girdikten sonra sfenopalatin arter adını alır. Bu arterden ayrılan septal dal septumun arka kısmını, burun taban ve tavanını besler. Sfenopalatin arterin bir diğer uç dalı olan dorsal lateral arter ise burun yan duvarlarının arka kısımlarını besler. Desenden palatin arter yan duvarların arka kısımlarını besler. Faringeal arter burnun tavanı arka kısımlarını besler. Yine eksternal karotid arterin bir dalı olan fasiyal arterden ayrılan superior labial arter septumun uç kısmını ve ala nasiyi besler(14, 15). (Şekil 3)

Septumun ön kısmında damarların anastomoz yaptığı, burun kanamalarının çok sık gözlendiği bölgeye 'Little bölgesi' adı verilir(15).

Nazal kavitenin venöz drenajı arterlere eşlik eden venlerle sağlanır. Burun ön kısmının venöz dönüşü esas olarak anterior fasiyal ven aracılığı ile internal veya eksternal juguler vene olur. Üst kısımların venöz kan akımı etmoidal venler aracılığı ile orbital kaviteye girerek oftalmik vene ve kavernöz sinüse gelir. Nazal kavitenin arka kısımlarının venöz drenajı ise sfenopalatin ven aracılığı ile pterigopalatin fossaya ve ardından infratemporal fossa içindeki pterigoid venöz pleksusa olur. Pterigoid venöz pleksus ve etmoidal venler dural venöz sinüslerle ilişkilidir.



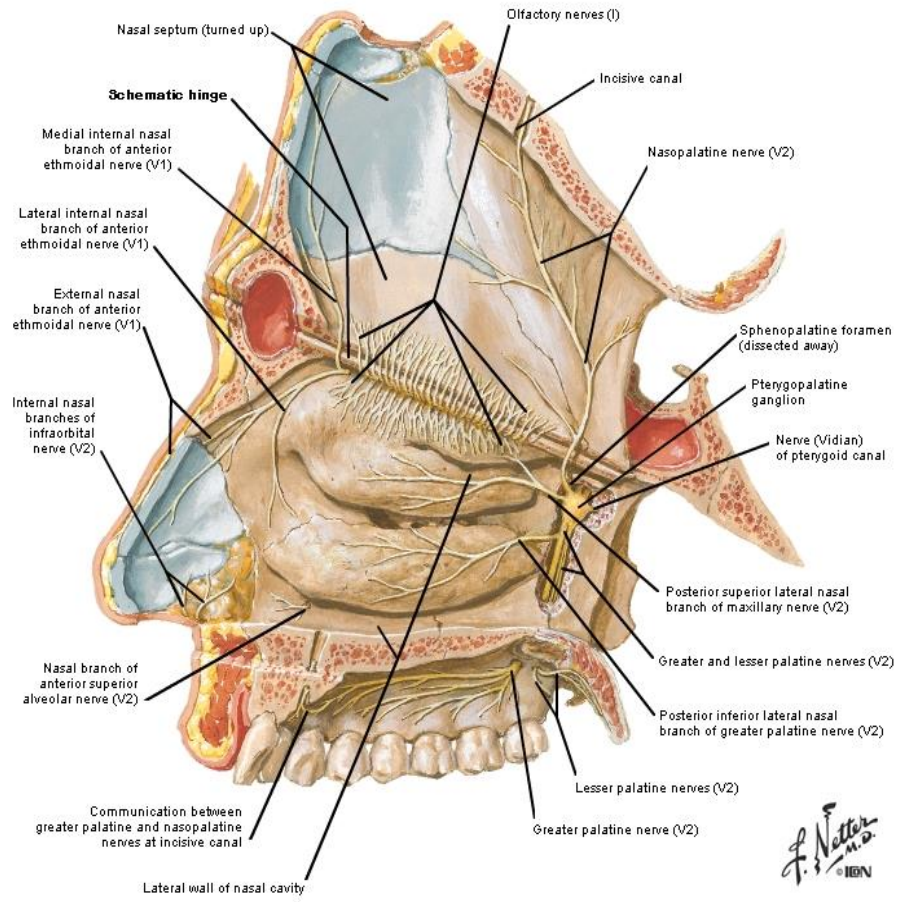
Şekil 3. Nazal kavite kanlanması (Netter'den)(11)

### 2.1.6. Burun İnnervasyonu

Nazal kavite innervasyonu; sensorial (ağrı, ısı), koku ve otonomik innervasyon olmak üzere üç şekildedir.

Koku duyusunu sağlayan sinir olfaktor sinirdir. Olfaktor sinir nazal kavite mukozasının 1/3 üst kısmında bulunan olfaktor hücrelerin aksonları tarafından oluşturulur. 15-20 adet sinir lifi halinde kribriform plate'i geçerek bulbus olfactoriusa ulaşır.

Duyusal innervasyon asıl olarak trigeminal sinirin maksiller ve oftalmik dallarından sağlanır(9, 10). (Şekil 4)



Şekil 4. Nazal kavite innervasyonu (Netter'den)(11)

Oftalmik sinirin orbita içerisine girdikten sonra verdiği dallardan biri olan nasosilyer sinir, anterior ve posterior ethmoidal sinir dallarını oluşturur. Anterior ethmoidal sinir ön kranial fossaya, septum ve lateral duvarın ön-üst kısımlarına, frontal ve ön ethmoid hücrelere dallar verir. Posterior ethmoidal sinirin dalları ise posterior ethmoidal hücreleri innerve eder. Trigeminal sinirin maksiller dalı, foramen rotundumdan geçerek oradan pterygopalatin fossaya gelir. Burada pterygopalatin ganglionunda maksiller sinirden ayrılan nazal sinir, foramen sfenopalatinadan geçerek, burun lateral duvarını ve septumun arka kısmını uyarır. Ayrıca yine maksiller sinirin dalları olan sfenopalatin sinir (nasopalatin sinir), major palatin sinir ve infraorbital sinir nazal kavitenin sensorial innervasyonunu sağlarlar.



Nazal kavitenin otonomik innervasyonu;

Sempatik innervasyon: T1-T3 spinal sinirlerden çıkan lifler superior servikal sempatik gangliyonda sinaps yaptıktan sonra postganglionik sempatik lifler olarak internal karotid arteri takip ederek n. petrosus profundusu, oradan n. petrosus süperfisialis majore katılarak vidian siniri oluşturur ve sfenopalatin gangliondan sinaps yapmadan geçerek sfenopalatin sinirin dalları aracılığı ile nazal kaviteye dağılır.

Parasempatik innervasyon: Beyin sapındaki nükleus salivatorius süperiorndan başlar. Daha sonra sırasıyla n. intermedius, n. fasialis, gangliyon genikuli, n. petrosus süperfisialis major ve vidian siniri yolu ile sfenopalatin gangliona gelir ve postganglionik lifler sfenopalatin sinirin dallarıyla nazal kaviteye dağılır.

Aksırma, vidian sinir aracılığı ile olur. Nazal tıkanıklık, parasempatik dalların hiperaktivitesine veya sempatik dalların hipoaktivitesine bağlı olarak oluşabilir(16).

## **2.2. İNSAN NAZAL FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ**

Burun fizyolojik olarak aşağıdaki işlevlere sahiptir:

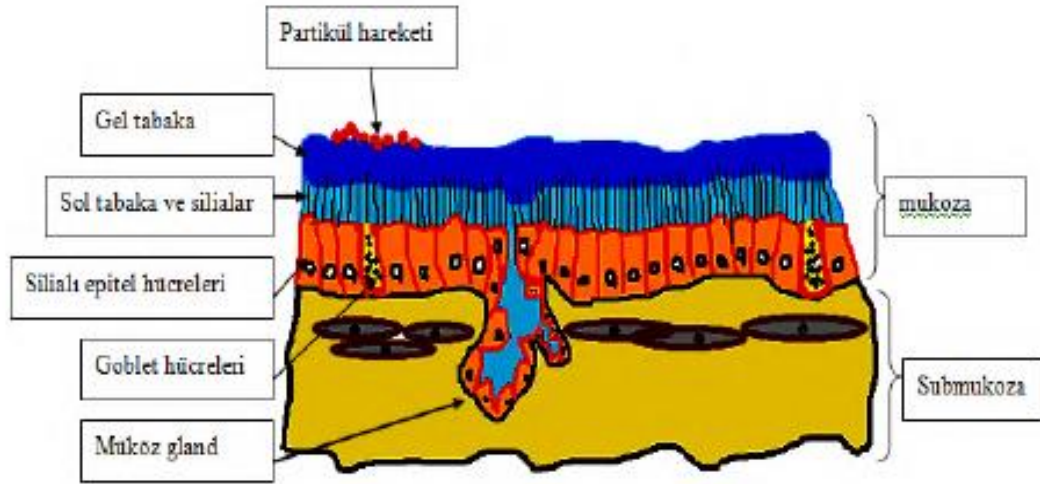
1. Koku alma
2. Duygu
3. İmmünoloji
4. Mukosiliyer temizleme
5. Filtreleme
6. Nemlendirme
7. Burun döngüsü ve hava akımı dinamiği

Burun, solunum sistemi rezistansının %50'sinden sorumludur. Nazal hava akımı ve nazal rezistansın kontrolü nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur. Burun mukozasında ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Genel olarak sempatik sistem aktivasyonunun nazal dekonjesyona, parasempatik sistem aktivasyonunun da nazal konjesyona neden olduğu söylenebilir. Burundaki kan damarları normalde sempatik vazokonstriktör tonus altındadır. Sempatik sistemin başlıca nörotransmitteri norepinefrin olmakla beraber, nöropeptid-Y (NPY) ve pankreatik polipeptidin de nörotransmitter olarak görev yaptığı öne sürülmektedir. Norepinefrin arter, arteriol ve venlerde vazokonstriksiyona yol açarken, NPY sadece arterioler vazokonstriksiyona neden olmakta, pankreatik polipeptid ise vazodilatasyon yapmaktadır (16, 17). Parasempatik sistem hem glandüler sekresyondan sorumludur hem de önemli bir vazomotor etkisi vardır. Başlıca nörotransmitter asetilkolindir, ancak VIP de nörotransmitter olarak görev yapar. Asetilkolin bütün damarlarda vazodilatasyona ve glandüler sekresyona neden olur. VIP de vazodilatasyon yapar. Glandüler yapılarda VIP reseptörü yoktur. Nazal siklus, nazal havayolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir (16).

Yüzey alanı fazla olması sebebiyle ilaçların absorpsiyonu solunum bölgesinden gerçekleşmektedir. İlaçların bu bölgede tutulması, partikül büyüklüğü ve solunum olayının bir fonksiyonudur. Tutulma, partiküllerin dansitelerine, şekline ve burun boşluğundaki patolojik duruma bağlıdır. Nefes alma ile 10 µm den daha büyük partiküller solunum bölgesinde depolanır, 5 µm den küçük olanlar inhale edilerek akciğerlere ulaşır ve 0.5 µm'den küçük olanlar ise dışarı atılırlar(18).

Nazal mukoza mukus tabakası ile kaplanmıştır, mukus nazal mukozayı fiziksel ve enzimatik olarak korur. Bu tabaka 10 dakikada bir yenilenmektedir. Her gün yaklaşık 1.5-2.0 litre mukus üretimi olur. Burada silialı ve siliasız hücrelerden başka goblet ve bazal hücreler de mevcuttur(19). Nazal doku sıvısının içeriği %95-97 oranında su, %2-3 oranında mukus ve elektrolitlerden (%1-2) oluşmaktadır. Mukus ise

glikoproteinler, enzimler, sekresyon proteinleri ve plazma proteinlerini içerir (3). Nazal mukus sekresyonunun pH sı yetişkinlerde 5.5-6.5 ve çocuklarda 5.0-6.7 aralığındadır. Solunum yolu ile dışarıdan hava ile alınan her türlü madde, nazal boşluktaki mukusa yapışarak veya mukusta çözünerek gastrointestinal kanala atılmak üzere nazofarinkse itilir. Bu mukusun ve adsorbe edilen/çözünen maddelerin uzaklaştırılması “mukosilyer klerens” olarak adlandırılır(19). Bu mekanizma, üstte uzanan mukus tabakası ile altta uzanan silianın birlikteki dalgalı hareketi ile gerçekleşir. Silialar, epitel hücre yüzeyindeki tüysü oluşumlardır. Hücre başına yaklaşık 300 silia mevcuttur, her bir silia 5-10 µm uzunluğunda, 0. 1-0. 3 µm genişliğindedir.



Şekil 5. Nazal mukosilyer epitel ve mukosilyer transport

Nazal mukusun seröz kısmını seröz bezler, müköz kısmını da goblet hücreleri üretir. Mukozayı etkileyen hastalıklar mukusun yapısını değiştirirler. Örneğin allerjik rinit ileri derecede seröz bir mukus üretilmesine neden olurken, kronik rinosinüzit viskozitesi artmış mukus üretimine neden olur.

Nazal mukosilyer aktiviteyi etkileyen faktörler; havanın nem oranındaki artma ve azalma, sigara dumanı, sülfür dioksit ve hava sıcaklığı

gibi çevresel faktörler; hipoksi, hiperkarbi, hipertonic ve hipotonik sıvılar, dehidratasyon ve pH değişiklikleri gibi fizyolojik durumlar; flunisolide, fenilefrin, epinefrin, efedrin, lidokain, atropin ve antihistaminikler gibi farmakolojik ajanlar; bakteriyel enfeksiyonlar (P.aeroginosa, H.influenza), viral enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve alerjik rinit gibi enfeksiyöz-enflamatuar durumlar; anatomik tıkanıklık, yabancı cisim, nazal polipler ve travma sonrası sinüs içine kanama gibi mekanik nedenler mukosilier aktiviteyi etkileyen başlıca faktörlerdir. Burun tıkanıklığı, burun ve sinüsler içinde CO<sub>2</sub>'i arttırıp O<sub>2</sub>'i düşürerek siliyer vuru sıklığını azaltır. Böylece sinüs boşluğu içinde bakterilerin yaşayabilirliği ile birlikte CO<sub>2</sub> seviyelerinde daha fazla artışın olduğu bir kısır döngü gerçekleşir. Ksilometazolin nazal mukozada dekonjesyona neden olmakla birlikte aynı zamanda siliyer hücre kaybı, goblet hücre artışı ve enflamatuar hücre infiltrasyonuna sebep olmakta; mukozada kalınlaşmaya yol açmaktadır. Psödoefedrinin bu tür etkileri daha azdır ancak, epitelde incelmeye sebep olmaktadır. Efedrin ise silyaları harap edip epiteli çok katlı yassı epitele dönüştürür(20). Atropin, antihistaminikler ve bazı kimyasal maddeler de siliyer aktiviteyi olumsuz yönde etkiler. Atropinin dehidratasyon yapıcı etkisi salgı bezleri üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Antihistaminiklerin etkisi ise, muhtemelen hem salgı bezleri ve hem de damar sistemi üzerinedir. Antihistaminikler, histaminin etkilerini ortadan kaldırmanın yanında antikolinerjik etkileri ile de hem salgı bezlerinin aktivitesini azaltır ve hem de vazodilatasyonu engellerler(16, 21).

Mukosiliyer hareketin normal olması için uygun şartların oluşması gerekir. Nazal siliyer hareketi bozan en önemli faktörlerden biri mukozadaki kuruluştur. Silyalar en etkin olarak %85 nemlilik oranında çalışırlar. Nem oranı %70'in altına düştüğünde mukosilier hareket azalmaktadır. Sigara dumanı silyaların sayısını azaltarak mukosilier transport süresini uzatmaktadır(22). Hava sıcaklığının 10 oC'nin altında ve 45 oC'nin üzerinde olması siliyer hareketin zayıflamasına, hatta durmasına neden olur. Eğer sıcaklık farklılığı uzun süre devam etmezse bozulan mukosiliyer aktivite

tekrar normale döner. Optimal siliyer hareket için ideal sıcaklık 18-37 oC olmalıdır(23). Silyaların hareketini azaltan diğer bir faktör de oksijen saturasyonunun düşük olmasıdır. Yapılan çalışmalarda oksijenizasyonun artırılması ile silya hareketinin %30-50 oranında hızlandığı saptanmıştır(24). Hipoksinin mukosilier transportu bozması özellikle süpüratif sinüzitte daha da önem kazanmaktadır. Sinüs ostiumunda obstrüksiyon olması durumunda sinüs içindeki oksijen, vaskularitesi artmış sinüs mukozası tarafından sürekli emildiğinden hipoksi daha da artmaktadır. Hipoksinin artması ve bunun sonucunda pH'nın düşmesi ile siliyer aktivite bozulmakta ve bakterilerin çoğalması için uygun ortam oluşmaktadır. Optimal siliyer hareket için ideal pH değeri 7-8'dir. pH'nın 8,5 olduğu alkali ortamda siliyer hareket durmakta, 6,4'un altında ise azalmaktadır(24). Böylece; oluşan kısır döngüde siliyer disfonksiyon, hipoksi ve bakteri proliferasyonu süreklilik kazanmaktadır(23). İzotonik tuzlu solüsyonlar mukosilyer transport için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Ancak, %5'in üzerinde ve %0,2'nin altındaki yoğunlukta olan tuzlu solüsyonlar siliyer hareketin durmasına yani siliyer paraliziye neden olur. Mukusun doğal yapısının bozulması da mukosilyer transportu etkilemektedir. Mukus yapısının belli bir denge içerisinde olması normal fizyoloji için önemlidir. Sekresyonun azaldığı veya ortamın kuru olduğu ve bu kuruluğun seromüköz bezler ve goblet hücreleri tarafından kompanse edilemediği durumlarda mukus daha kıvamlı hale gelir ve sol tabakası incilir. Bu tabakanın incilmesi jel tabakasının silyalar ile yakın temasına neden olarak onların hareketini engeller(25). Hipersekresyon durumlarında mukus kompozisyonu dengede kalırsa, yüzeyde bir jel tabakası devam eder. Bu sadece yüzeyde kalan silyaların sıvıyı hareket ettirmesine imkan verir. Fakat mukusun farklı yönlerdeki transportu yüzey jel tabakasının yapışıklığı ve intakt siliyer aktivitenin sınırlı gücü nedeniyle engellenir. Böylece, normal fonksiyon gören silyalı mukozaya rağmen sekresyonun transportu yavaşlar ve hatta tamamıyla durur. Eğer mukus birikintisi aspire edilirse normal transportun hemen başladığı görülür. Sekresyonun kompozisyonundaki farklılaşma nedeniyle mukus viskozitesindeki değişiklik kalın bir jel tabaka oluşturarak sinüs ostiumu boyunca pasajı engeller. Kalınlaşmış jel tabakası

ve oksijen azlığı silya hareketlerini azaltır. Bu da mukus retansiyonuna neden olur(26). Eğer mukus viskozitesi sürekli fazla ise ostiumda biriken sekresyonların tekrar sinüs içine dönmesi ile sinüs içinde koyu bir sekresyonun birikmesine neden olmaktadır(24). Enfeksiyon durumunda mukoza ve submukozadaki bezlerin salgıladığı mukus akışkan karakterini yitirdiğinden ekspektoran ve mukolitikler mukusu parçalayıp akışkanlığını artırmak ve vizkositesini azaltmak amacıyla verilebilirler(27). Havadaki nemin düşük olması, dehidratasyon ve mukus yapımındaki azalma viskozitenin artmasına neden olan başlıca faktörlerdir(23). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar mukozayı etkileyerek mukosilyer transportu bozmaktadır(24). Yapılan invitro çalışmalarda Pseudomonas aeroginosa ve Haemophilus influenzae'nın silyer hareketi azalttığı saptanmıştır(22). Viral enfeksiyonlar hücrel nekroz meydana getiren bakteriler için uygun bir ortam hazırlamaktadır. Viral rinosinüzit vakalarında genellikle başlangıçtan 24-48 saat sonra bakteriyel mikroorganizmalar saptanmaktadır. Bu nedenle viral enfeksiyonlarda akut dönem sonrası subakut dönemde tedaviye antibiyotiklerin de eklenmesi gerekebilir.

Mukosilier transportu bozan faktörler arasında intranazal anatomik varyasyonlar da vardır. Septum deviasyonlarının sinüzite neden olması; sadece mekanik olarak mukosilier transportu bozması ile değil, aynı zamanda burundan geçen hava akımının bozulmasıyla da açıklanmaktadır. Kuruluk nedeniyle mukusun kıvamı artarak silya hareketlerini zayıflatır(24). Böylece mukosilier transport kaybolmakta ve goblet hücrelerinde sekresyon azalmaktadır. Mukusun azalması ile koruyucu immün globülinler ve enzimler de azalacağından rekürren enfeksiyonlar, kabuklanma ve kanama görülebilir.

### **2.2.1.İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörler**

İlaçların nazal absorpsiyonunu etkileyen faktörleri 3 kategoride özetlemek mümkündür(19, 28).

a)Anatomik ve fizyolojik faktörler

- Anatomik faktörler
  - Biyokimyasal faktörler
  - Fizyolojik faktörler
  - Patolojik durumlar
  - Çevresel faktörler
- b) İlaça ait faktörler
- Molekül ağırlığı ve yapısı

- Çözünürlüğü
  - Lipofilitesi
  - pKa
- c) Formülasyona ait faktörler

- pH
- Viskozite
- Konsantrasyon
- Uygulama hacmi
- Nazal yolla uygulanan dozaj

### **2.2.2. İlaçların nazal mukozadan sistemik absorpsiyonunun artırılmasına yönelik yaklaşımlar**

Aşağıdaki şekilde özetlenebilir(29).

- a) İlacı nazal metabolizma etkisinden korumak amacıyla;
- Kimyasal modifikasyonlar yapmak
  - Kovalan bağlar eklemek

- İlacı enkapsüle etmek
- Enzim inhibitörleri veya inaktivatörleri kullanmak
- b) İlaç veya formülasyonda değişiklik yapmak
  - Ön ilaçlar uygulamak
  - Kimyasal modifikasyon yapmak
  - Absorbsiyon arttırıcı ilave etmek
- c) İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatmak
  - Biyoadheziv tozlar ile
  - Hidrojel ile
  - Mikro- ve nanopartiküller ile.

### **2.2.3.İlacın nazal boşlukta kalış süresini uzatan sistemler**

- Nazal mukoza ile ilaç arasında sıkı temas oluşturarak,
- Yüksek lokalize ilaç konsantrasyonu sağlayarak(30).

Bu sistemler; nazal mukozaya yapışmalı, mukusu absorplamalı, viskoz bir tabaka oluşturmalı, yavaş arınma göstermeli, etkin maddenin stabilitesini olumsuz yönde etkilememeli ve etkin maddenin yavaş salınımını sağlamalıdır.

Onay almayı bekleyen etkin maddeler: Nazal yolla uygulanmak üzere üzerinde çalışmaların başlatıldığı pek çok etkin madde mevcuttur. Bunlar arasında aşılarda, büyüme hormonu, insülin gibi büyük moleküllü ilaçlar da yer almakta ve bu ilaçların nazal yolla kullanımına ait çalışmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. (31)

## **2.3. SIÇAN NAZAL ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ**

Anatomik olarak lateral duvar haricinde insanların burnuna çok benzemektedir. Solunum epiteli de yapısal, fonksiyonel ve metabolik olarak insan solunum epiteline benzemektedir(32).

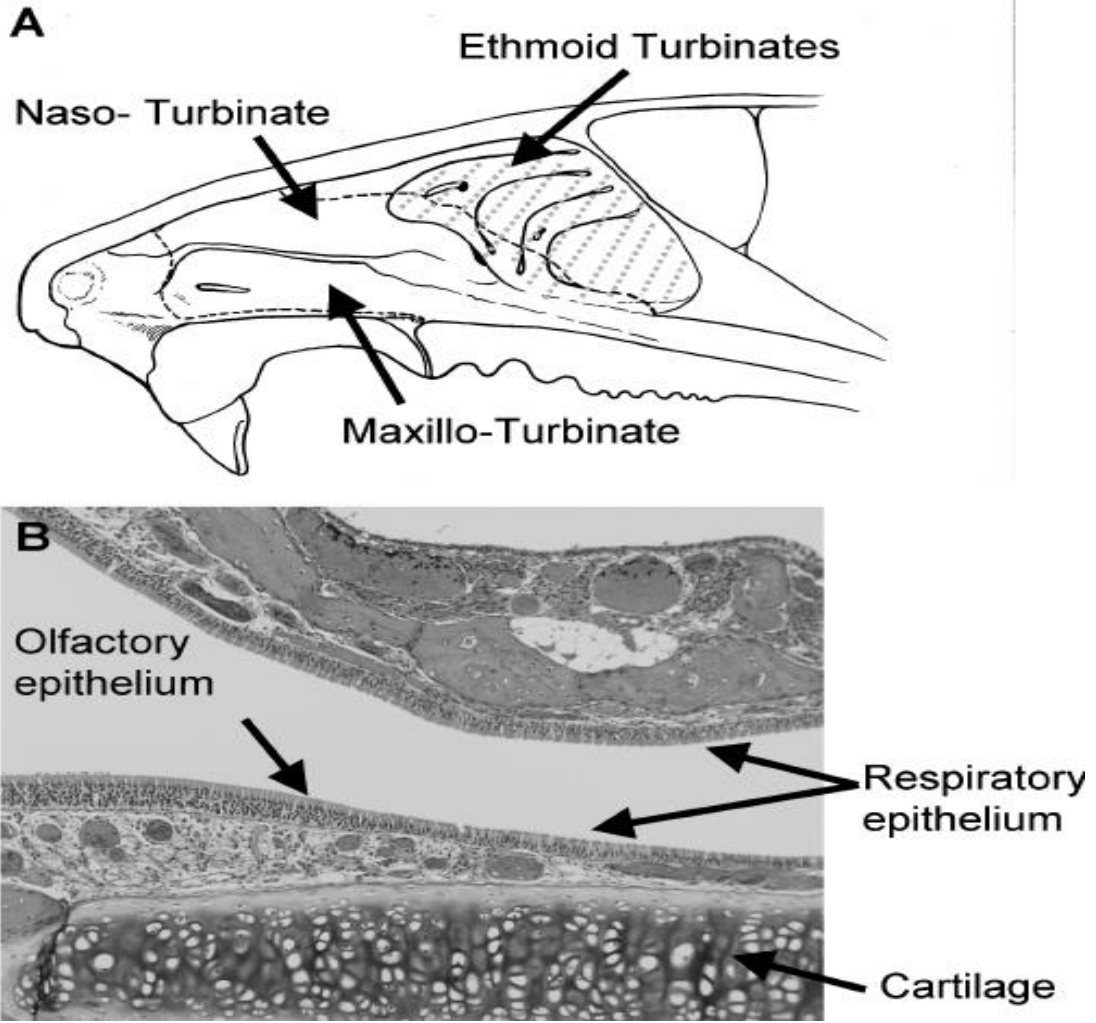
Vesibulum nasi, ince bir yarık şeklinde olup mediale doğru eğilidir ve vertikal, paramedian ve lateral kısımlarına doğru açılan bir yapı olup burun



deliğine şekil verir. Nazal kavite diğer memelilerdeki gibi segmentlere ayrılır. Dorsal, orta ve ventral meatuslar orta meatusun nazal konka ile inkomplet olarak ayrılmıştır. Dorsal meatus, dorsal konka, çatı ve nazal kavitenin lateral duvarı ile çevrili olarak geriye doğru etmotürbinal labirent ile birleşir. Orta meatus iki konka ve lateral duvar ile çevrelenmiş olup nazal kavitenin fundusuna kadar uzanır. Ventral meatus dar bir vertikal boşluk olarak önden başlar ve ventral konka ve insisör alveol tarafından sınırlanır. Arka kısımda her iki meatus birleşerek nazofarengeal duktusu oluşturur (33).

Dorsal konkanın ön kısmı nazotürbinat kemik tarafından desteklenir. Kaudalde etmoid ektotürbinat ile birleşir. Ventral konka ise maksillotürbinat kemik tarafından desteklenir. Orta konka ektotürbinat II tarafından oluşturulur. Bu yapı eğri bir bazal lamella etrafında iki adet spiral lamelladan meydana gelmiştir. Kısa olan ektotürbinat III ventrale doğru uzanan kanca şeklinde spiral lamelladır. Ektotürbinatlara ek olarak üç tane de endotürbinat vardır. Nazolakrimal kanal maksillotürbinatın ventralinde bulunmaktadır. Nazal septumun ventral kısmında vomeronazal organ görülebilir. Bu organın fonksiyonu hala araştırılsa da, duyuşsal bir fonksiyona sahip olduğu ve feromon aracılı davranışta rolü olduğu düşünökmektedir. (34)

Nazal septumun epitelyal dokusu önden arkaya doğru çok katlı yassı epitel, solunum epiteli ve olfaktor epitel şeklindedir. Vestibulum çok katlı yassı epiteli ventral meatus tabanından başlayarak insisiv duktusun çıkışına kadar devam eder. Respiratuar bölge nazal fossayı, maksillar resesi ve nazofarengeal duktusu kapsayan bölgedir. Epitel dokusu türlere özgü olarak yapısal değişiklik göstermez. Seröz nazal glandlar lamina propria içinde bulunur ve 10-12 adet duktus aracılığıyla lümeneye açılırlar. Respiratuar bölgenin mukozası çok sayıda tubuloalveolar gland içerir. Bu nazal glandlar vestibulume açılan seröz glandlar ve vomeronazal organa açılan muköz glandlardır. Vomeronazal organ vestibülden insisiv duktusa kadar uzanan 10 mm uzunluğunda epitelyal bir tüpdür. Kemik bir lamella çevrili olup kan damarları organa paralel olarak uzanır(35).



Şekil 6. Rat, nazal mukozası şematik çizimi (A) ve histolojik yapısı (B) (36).

## 2.4. RİNİTLER

### 2.4.1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırması

Rinit; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması ve hapşırık gibi yakınmaların iki veya daha fazlası ile karakterize, alerjik ve nonalerjik etkenlerle ortaya çıkabilen, nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır(37).

Toplumda en sık görülen hastalıklardan biridir. Hastalığın bu kadar sık rastlanmasına rağmen ölümcül olmaması nedeniyle hastalar ve hekimler

tarafından çok önemsenmemektedir. Ancak bu durum hastanın hayat kalitesini kötü yönde etkilemektedir. Ayrıca gerek rinitlerin, gerekse rinit komplikasyonlarının doğrudan tedavi giderleri, dolaylı olarak iş gücü ve okul günü kayıplarıyla birleşince sosyoekonomik sorun oluşturmaktadır(38).

Etyolojik açıdan çok geniş bir spektruma sahip olan rinitlerin sınıflandırmasını yapmak güçtür. Olguların yarısında alerji temel etyolojik faktördür. Geri kalanların bir kısmını enfeksiyöz ajanlara bağlı rinitler, diğer kısmını ise alerji ve enfeksiyondan bağımsız rinitler oluşturmaktadır(39).

Ailede atopik hastalık öyküsü olan çocuklar, alerjik olmayan ebeveynlere göre daha sık ve daha küçük yaşta belirtiler geliştirir. Ergenlik döneminde ve yetişkinlikte, alerjik rinit erkeklerde, alerjik olmayan rinit ise kadınlarda daha sık görülmektedir(40, 41)

#### **2.4. 2. Patogenezi**

Nazal mukus, dış patojenlere karşı bir bariyer görevi görür ve antioksidan, antiproteaz ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Nazal mukusun ana bileşenleri, antimikrobiyal ve antienflamatuar savunmaların yanı sıra mukosilyer klirensde de önemli rol oynayan müsinlerdir(42) . Siliyalı epitel, yabancı cisimleri arka nazofarinkse doğru göç eden ince bir yüzey mukusu tabakası içinde tutar. Nazal vaskülarite optimal homeostatik bir fonksiyon sağlarken, inflamasyon durumunda vasküler geçirgenlik artar ve burun tıkanıklığına neden olur.

#### **2.4. 3. Epidemiyoloji**

Alerji kliniklerinde yapılan bir çalışmada, rinitli hastaların% 23'ünde alerjik olmayan,% 43'ünde alerjik ve % 34'ünde her iki form (karışık tip rinit) saptanmıştır(43).

#### **2.4. 4. Rinit Fenotipleri**

ALERJİK RİNİT

- Sistemik sensitizasyonlu alerjik rinit
- Sistemik sensitizasyon olmadan lokal alerjik rinit

#### NON-ALLERJİK RİNİTLER

- Vazomotor rinit
- Enfeksiyöz rinit
- Gustatory rinit
- Eozinofilik sendromlu non-alerjik rinit(NARES)
- Mesleki rinit

#### DİĞER RİNİTLER

- Hormonal rinit
- İlaça bağlı rinit:
- Atrofik rinit
- Otoimmünolojik bozukluklarla ilişkili rinit (örn. vaskülit)(44)

#### 2.4. 4. 1. Alerjik Rinit

İnhale edilen allerjene karşı gelişen IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanır(45). Bu reaksiyon sonucunda oluşan mediatörler, hücreler, vasküler yapı, bezler arasında oluşan etkileşim klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır. AR tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilediği tahmin edilmektedir(2).

Allerjik rinitte, allerjen maruziyeti sonrasında mukozada inflamasyon ortaya çıkar. Bu inflamasyonda eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfositler ve bu hücrelerden salgılanan mediyatörler sorumludur. Sonuçta ortaya çıkan inflamasyon klinik bulgularla korelasyon gösterir(2). Hapşırık, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı allerjik rinitte en sık görülen birincil

semptomlardır. Birçok hasta buna ek olarak kulak ve damak kaşıntısı da tarifler. Semptomlar belli aylarda olabildiği gibi yıl boyu da sürebilir. Gözlerde kızarıklık, kaşıntı, sulanma ve fotofobi tabloya eşlik edebilir. Allerjik rinitli hastaları genellikle en fazla rahatsız eden semptom burun tıkanıklığıdır. AR nazal muayenesinde konkalar ödemli, mukozalar soluk, hafif morumsu renktedir. Mukozanın üzerinde, normale göre artmış, su gibi seröz akıntı görülür. Mukozanın morumsu görünmesine mukozal venlerdeki konjesyon neden olur(46). AR, semptom sıklığına göre intermittan allerjik rinit ve persistan allerjik rinit olarak sınıflandırılmıştır [1].

#### 2.4. 4. 2. Vazomotor rinit

VMR, alevlenmelerle karakterize, perennial seyir izleyen, ani başlayan ve genellikle kısa süren, burun tıkanıklığı, sulu nazal veya postnazal akıntı semptomları olan, alerji testlerinin negatif olduğu ve nazal sekresyonlarda eozinofillerin artmadığı, hiperreaktif bir nazal mukoza hastalığıdır(39). Soğuk ve kuru hava, yüksek nem, boya, çamaşır suyu, parfüm gibi keskin kokular, sigara ve egzoz dumanı gibi iritanlar semptomları başlatabilmektedir. Ayrıca yorgunluk, stres ve cinsel aktivite gibi kişisel faktörler de hastalarda klinik tabloyu ortaya çıkarabilmektedir. Hastalarda semptomların başlamasına sıklıkla ani ısı ve hava basıncı değişiklikleri yol açar(39).

#### 2.4.4.3. Enfeksiyöz rinit

Akut enfektif rinitleri burun mukozasının akut viral ve bakteriyel enfeksiyonları oluşturur. Çok yaygın olarak görülen bu durum coryza, influenza, döküntülü hastalıklar, bazı spesifik hastalıklar dışında lokal iritan faktörler ve travmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Patolojik olarak ilk evrede geçici bir vazokonstrüksiyonu vazodilatasyon, ödem, serömüsinöz bezlerde ve goblet hücrelerinde aktivite artışı izler. Lökosit intiltrasyonu ve epitel hücrelerinde şişme ve deskuamasyon görülür. Mukozadaki toksinler lenfatiklerle boyun lenf nodlarına ve sonuçta kan dolaşımına taşınır. Burun mukozasının normaldeki

asidik pH'sı değişir ve alkali reaksiyon vermeye başlar. Rezolüsyon evresinde bu gelişmeler tersine dönerek hücre proliferasyonu ile tahrip olan dokunun tamiri gerçekleşir. Bu evrede nazal pH nötraldir.

Enfeksiyöz rinit için artık günümüzde rinosinüzit terimi kullanılmaktadır. Çünkü nazal mukoza ile sinüsler devamlılık göstermekte ve nazal mukozada inflamasyon görülen durumlarda sıklıkla sinüslerin mukoz membranları da etkilenmektedir(2). Rinosinüzitler akut, subakut ve kronik olmak üzere başlıca 3 gruba ayrılmaktadır. "Akut rinosinüzitler" 1 gün ile 30 gün arası süren enfeksiyonlardır. "Subakut rinosinüzitler" 30 gün ile 3 ay arası devam etmektedir. Subakut rinosinüzitte enfeksiyon halen geri dönüşümlüdür ve medikal tedavi ile iyileşmesi mümkündür. Üç aydan (12 hafta) uzun süren enfeksiyonlar "kronik rinosinüzit" olarak adlandırılır.

Rinosinüzit patogenezinin temelini mukoza, silya, mukus tabakasının oluşturduğu fonksiyonel ünite ve ostiomeatal kompleks oluşturur. Her iki ünite fizyolojik olarak birbiri ile iç içe olduğundan herhangi birinde gelişecek patolojik durum rinosinüzite yol açabilmektedir. Hem ostiomeatal kompleks tıkanıklığı hem de yetersiz mukosilyer aktivite sekresyon stazına, mukozal hiperplaziye ve ödeme yol açmakta, bunun sonucunda sinüs boşluğunda enfeksiyon için uygun olan asidik ve anaerobik ortam oluşmaktadır(47). Bu değişikliklere neden olabilen faktörler sistemik ve lokal faktörler olarak iki grupta incelenebilir.

Sistemik faktörler arasında alerji, immun yetmezlikler, mukosilyer disfonksiyon hastalıklar yer almaktadır. Lokal faktörler arasında ise yapısal anormallikler, adenoid hipertrofisi ve enfeksiyonlar, travma ve iritanlar sayılabilir(47).

Rinosinüzitin klinik prezentasyonunda burun tıkanıklığı, nazal veya postnazal pürülan akıntı ve fasiyal ağrı üç temel semptom ve bulgudur. Bunların dışında baş ağrısı, dental ağrı, öksürük, kulakta ağrı-basınç-dolgunluk görülebilir (47).

#### 2.4.4.4. Gustatuar rinit

Acılı yiyecekler yendiğinde ani ve aşırı burun akıntısı görülmekte olup, bu durum tamamen nörojenik refleks mekanizmalarına bağlıdır. Burada efferent yolu sağlayan parasempatik sinirlerdir. Acılı yiyecekler etkisini kapsaisin içerikleri üzerinden yaparlar ve patofizyolojide duyuşal sinir fibrillerinden salgılanan nöropeptidler sorumludur(37).

#### 2.4. 4.5. NARES “Non-Allerjik Rinitis with Eosinophilia Syndrome”

Allerjik olmayan ve burunda bol eozinofil varlığı ile karakterize bir sendromdur. NARES“te eozinofillerin ağırlıkta olduğu, buna karşın mast hücreleri ve bazofillerin artmadığı bir enflamasyon vardır. NARES“li hastaların yaklaşık %70“inde semptomlar 20 yaşından sonra başlar. Atopi ve ailede allerjik rinit öyküsü yoktur. Hastalar genellikle orta yaşlı kişilerdir ve hapşırma, kaşıntı, rinore gibi perennial belirtiler gösterirler. Bazen koku alma kaybı da görülebilir. Ancak yapılan deri testleri ve IgE seviyeleri tayininde hiçbir allerjik hastalık bulgusu göstermezler. NARES‘deki anahtar hücre eozinofillerin inaktif formlarının spesifik reseptörleri nedeniyle kortikosteroidlerden etkilenecek yaşam sürelerinin, kemotaksilerinin ve sayılarının azalması kortikosteroidleri tedavideki en etkili ve önemli ilaç grubu olarak ortaya çıkarmaktadır. (39)

#### 2.4.4.6. Mesleki rinit

Kimyasallar, yapıştırıcılar, solventler, sigara dumanı ve çalışma ortamındaki küçük moleküller gibi irritatif veya toksik ajanlara maruz kalma ile oluşun rinit olarak tanımlanır. Bu ajanlar immünolojik olmayan mekanizma ile etki ederler ve irritasyon, nazal obstruksiyon, sulu sekresyon, postnazal akıntı ve hapşırma yolu açarlar. Nazal epitelyal hücrelerin ve nöronların iritanlarla uyarılması veya hasarı proinflamatuvar medyatörler ve nöromedyatörlerin sentezine yol açar. Bu medyatörler nazal mukozayı inflamasyon ve enfeksiyona yatkın hale getirir ve rinit semptomları oluşur(48) . Irritatif etki daha çok talk, kömür tozu, ozon, boya kokusu, toluen, ksilen, sülfür dioksit, sigara dumanı ve hava kirliliği ile ortaya çıkar. İn hale edilen ajanlar nazal

mukozada iritan reseptörleri uyarır; P maddesi ve diğer nöropetidler nazal duyuşal sinirlerden salgılanır ve burunda yanma hissi ortaya çıkar(49). Semptomlar hasta işten uzaktayken iyileşir ve çalışma haftası boyunca kötüleşir. Bu semptomları tedavi etmek için tetikleyici ajandan kaçınmak gerekir.

Kazan üreticilerinde akaryakıt külünün solunum sistemi tahriş edici maddesi olan vanadyum pentoksitin buralarda çalışan işçilerin burun mukozasında proinflamatuvar değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir(50, 51). Mukozada iritan reseptörleri uyarır; P maddesi ve diğer nöropetidler nazal duyuşal sinirlerden salgılanır ve burunda yanma hissi ortaya çıkar(49). Semptomlar hasta işten uzaktayken düzelir, çalışma haftası boyunca kötüleşir. Bu semptomları tedavi etmek için tetikleyici ajandan kaçınmak gerekir.

#### 2.4.4.7. Hormonal rinit

Metabolik ve endokrin koşullarla ilişkili rinit, en sık yüksek östrojen durumları ile ilişkilidir. Burun tıkanıklığı gebelik, adet ve oral kontraseptif kullanımı ile bildirilmiştir. Bu şartlarda tıkanıklık mekanizması hala net olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Geniş çok merkezli bir çalışmada gebeliğe bağlı rinitin kümülatif insidansı %22 saptanmış olup, sigara içen kadınlarda bu oran %69'a çıkmaktadır(52). İlaç tedavisi düşünöldüğünde, sadece intranazal budesonid (Rhinocort) gebelik kategorisinde B derecelendirmesine sahiptir.

Hipotiroidizm, akromegalinin de rinit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.  
(38)

#### 2.4.4.8. İlaç kaynaklı rinit

Aspirin, diğer steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, metildopa, oral kontraseptifler, psikotropik ajanlar ve bunlardan bazıları gibi yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar rinit semptomlarına neden olabilir(48).



#### 2.4.4.9.Rinitis medicamentosa

İlaça bağılı rinit alt tipidir. Dekonjestan spreylerin aşırı lokal kullanımının ardından rebound tıkanıklık olarak tanımlanır. Histolojik değişiklikler arasında siliyer kayıp, skuamöz hücreli metaplazi, epitel ödemi, goblet hücresi hiperplazisi ve enflamatuar hücre birikimi bulunur(53).

#### 2.4. 4.10. Atrofik rinit

Burun mukozası ve kemik konkaların atrofisi ile birlikte giden burunda konjesyon, hiposmi, kötü koku, baş ağrısı ve kronik sinüzit belirtileri gösteren bir durumdur. Muayenede burun içini dolduran kötü kokulu krutlar görülür. Primer ve sekonder alt tipleri vardır.

Primer atrofik rinitin Klebsiella ozaenae bakterisi infeksiyonuna bağılı ortaya çıktığı ile sürülmüştür(54).

Sekonder atrofik rinit, nazal veya sinüs cerrahisi, travma, granülomatöz hastalık veya radyasyona maruz kalmanın bir komplikasyonu olabilir. Bu hastalığa tipik olarak burun endoskopisi ile tanı konur ve günlük tuzlu su ile yıkama yapılır(55).

#### 2.4. 4.11. Sistemik hastalıklara bağılı rinitler

Wegener granülomatozisi, sarkoidoz, tekrarlayan polikondrit, orta hat granülomları, Churg-Strauss sendromu ve amiloidoz, sistemik semptomları göstermeden önce bile burun içindeki yapıları etkileyebilir. Burun içerisindeki granülomatöz enfeksiyonlar kabuklanma, kanama ve burun tıkanıklığına neden olabilir(56). Burun içi steroidlere veya oral antibiyotiklere cevap verilmemesi bu durumların göz önüne alınmasına ve tedavinin spesifik hastalığa göre uyarlanmasına neden olmalıdır.

### **2.4. 5. TEDAVİ**

#### 2.4. 5. 1. Topikal Glukokortikoidler

Kortikosteroidler hem topikal hem sistemik kullanımda hücresel düzeyde etkili olan antiinflamatuvar ajanlardır. Hidrokortizon ve deksametazonun topikal uygulamada ortaya çıkan ciddi yan etkileri nedeniyle

havayolu allerjilerinde topikal kullanımından vazgeçilmiştir. Ancak 1972 yılında beklometazonun kullanıma girmesi ile bu durum değişmiştir. Daha sonra diğer topikal steroidler geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar; budesonide, flunisonid, flutikazon propionat, mometazon furoat ve triamsinalon asetonid'dir. Kortikosteroidler antijen prezentasyonunu engelleyerek sitokin (IL3,IL4, IL5 ve IL13) ve kemokin salınımını ve nazal mukozadaki hücre infiltrasyonunu (T hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller) ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltarak kuvvetli antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Düzenli kullanımda kortikosteroidler sadece inflamatuvar prosesi azaltmakla kalmaz aynı zamanda Ig sentezini de etkilerler(57). Topikal glukokortikosteroidler alerjide sadece erken ve geç cevabı inhibe ederler. Özellikle burun tıkanıklığı üzerine etkilidirler(58) Kortikosteroidler günümüzde allerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomların yanı sıra burun tıkanıklığı üzerine de etkilidir. En son yapılan bir meta-analizde allerjik rinit semptomları üzerinde topikal steroidlerin sistemik antihistaminiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir(59) Burun içi uygulamada karşılaşılan en büyük zorluk, burundaki tıkanıklıktan dolayı hedef sahaya ulaşılmasındaki yetersizliktir(60).

Topikal kullanım için altı kortikosteroid mevcuttur; beklometazon, triamsinolon, flunisolid, mometazon, budesonid ve flutikazon. Her ne kadar farklı ajanlar karşılaştırılabilir etkinliklere sahip olsalar da, doz sıklığı, formülasyon, maliyet ve lokal yan etkilere göre farklılık göstermektedirler(38) Bu bileşikler sınıfına yapılan en yeni ilaveler sınırlı sistemik etkiye sahiptir, ancak etkilerinin başlaması nispeten yavaştır. Topikal kortikosteroidlerin çocuklarda büyüme baskılaması potansiyeli ile ilgili endişeler vardır ve sonuçlar ajana göre değişir.

Bir beklometazon çalışması, 1 yıl tedavi gören çocuklarda büyüme baskılandığını gösterdi; başka bir çalışmada budesonide yer verilmiştir; ancak, mometazon ile bu tür bir etki bulunmamıştır(61).

İntranazal kortikosteroidlerin lokal yan etkilere neden olabilmesinden dolayı, hastalara spreyi nazal septumdan uzağa yönlendirmeleri talimatı

verilmesi gerekmekte ve tüm hastaların rutin olarak mukozal erozyon açısından izlenmesini önerilmektedir. (38)

#### 2.4. 5. 2. Antihistaminikler

Antihistaminikler H1 reseptörlerini bloke ederek histamin salınımını engeller. Bu yüzden en iyi sonuç allerjene maruz kalınmadan, histamin salınmadan önce profilaktik olarak düzenli kullanıldığında alınır(45). Oral antihistaminler histaminin neden olduğu burun, damak, boğaz, göz kaşıntısı, akıntısı, hapşırık üzerine oldukça etkilidir; ancak burun tıkanıklığı üzerine olan etkileri steroidler veya nazal dekonjestanlar kadar güçlü değildir(62).

#### 2.4. 5. 3. Topikal Antihistaminikler

Topikal ikinci kuşak antihistaminiklerin oral antihistaminiklerle etkinliği benzerdir. Dolayısıyla hafif- orta şiddetli semptomlarının düzeltilmesinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir(38). Oral antihistaminiklerle karşılaştırıldıklarında intranasal antihistaminikler hedef bölgede daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve sistemik alınmadıkları için de yan etkileri daha az olmaktadır(63).

#### 2.4. 5. 4. Mast Hücre Stabilizatörleri

Bu ilaçlar mast hücrelerinin membranını stabilize ederek histamin ve diğer otakoidlerin (lökotrien vb. ) salınımını inhibe ederler. Histamin reseptörleri üzerinde belirgin bir bloke edici etkinlikleri yoktur. Sadece mukozal (trakea, bronş dahil) mast hücrelerini stabilize ederler. Bağı dokusundakilere dokunmazlar. Bronkodilatör etki göstermezler. Allerjik astım, rinit ve konjunktivitte kullanılabilirler. Sadece profilaksizde kullanılırlar. Mast hücre stabilizatörleri; disodyum kromoglikat, ketotifen ve neokromil'dir. (64)

#### 2.4. 5. 5. Topikal Dekonjestanlar

Dekonjestanlar geç faz allerjik rinitte nazal ödemi azaltmada faydalıdır. Alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden etkilerini göstererek vazokonstriksiyona yol açar. Hem allerjik rinit hem de non-allerjik rinitteki

nazal obstrüksiyonun tedavisinde kısa sürede oldukça etkilidir(65). Nazal konjesyonun ön planda olduğu alerjik rinitli hastalarda, topikal steroidlerin etkisi belirinceye kadar, medikal tedavinin başlangıç aşamasında tercih edilmelidir. Burun kaşıntısı ve hapşırık üzerine etkili değildir.

Burun mukozasına lokal olarak uygulanırlar. Bazıları lokal anestetik solüsyonlara da katılır. Lokal dekonjestanlar genellikle saf alfa-mimetik etkinlik gösterirler ve çoğu direkt etkili ilaçlardır. Topikal olarak, burun damlası, burun spreyi, inhalatör içindeki buhar şeklinde uygulanırlar. Kullanılan bütün topikal dekonjestanlar, intranazal uygulamadan 10 dakika sonra nazal mukozada lokal vazokonstrüksiyon sağlarlar. Epinefrin 1 saatten az süre ile etkili olurken, oksimetazolin ve ksilometazolin 8-12 saat süre ile etkili olmaktadır. Bu ajanların uzun etkileri mukozal klirenslerinin yavaşlamasıyla açıklanabilir(66)

#### 2.4. 5. 6. Antilökotrienler

Lökotrienlerin inhibisyonu ilk önceleri astım tedavisi için bir seçenek olarak sunulmuştur. Son zamanlarda alerjik rinit de dahil olmak üzere diğer alerjik hastalıkların tedavi stratejisi içinde yer almaya başlamışlardır(67, 68). Lökotrien antagonistleri oral yoldan çok hızlı absorbe edilir, plazma proteinlerine bağlanma oranları çok yüksektir. Genellikle iyi tolere edilirler ve yan etki profili düşük ajanlardır(69). Montelukastın etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, persistan alerjik riniti olan 46 olguda montelukastın pleseboya göre yaşam kalitesi ve rinokonjonktivit yaşam kalitesi sorgulamalarında belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (70).

#### 2.4. 5. 7. Kombine Tedavi

Antilökotrien ile antihistamin kombinasyonunun monoterapiye göre aditif etkilerinin olabileceği bildirilmiştir(71). Montelukast ve antihistamin kombinasyon tedavisinin nazal mometazon ile karşılaştırıldığında etkinliğinin benzer olduğu, nazal flutikazon propionat ile yapılan çalışmalarda ise nazal flutikazon propionatın bu kombinasyona oranla daha etkin olduğu gösterilmiştir (72).

#### 2.4. 5. 8. Nazal Yıkama

Mukozal staz, infeksiyon ve sekresyonların kalınlaşması mukosilyer aktiviteyi engeller. Koyulaşmış mukusun ve debrisin çıkartılması mukosilyer klerensin normalleşmesine yardımcı olur. İzotonik veya hipertonic salin solüsyonlarıyla nazal irrigasyon kabuklanmaları ve debrileri temizler. Aynı zamanda mukusu inceltip, sekresyonların klerensini artırır. İzotonik salin solüsyonları mukosilyer klerensi daha çok mekanik temizleme yoluyla artırır. Hipertonik salin solüsyonları ise ödemi azaltır, mukosilyer klerensi siliyer atım frekansını stimüle ederek, mukusu inceltip, inflamasyonu süprese ederek artırır (73). Allerjik rinitte nazal irrigasyon ister izotonik, ister hipertonic salin solüsyonlarıyla yapılsın, bu yöntem yan etkisi olmayan, ucuz ve akıllıca bir uygulamadır(74).

#### 2.4. 5. 9. İmmünoterapi

Allerjen maddenin hastaya gittikçe artan dozlarda uygulanması yoluyla semptom ve ilaç kullanımında düzelme ve uzun süreli tolerans sağlamak amacıyla yapılır. İmmünoterapinin etkili olabilmesi için hasta seçiminde özenli ve dikkatli olmak gereklidir. Mevsimsel allerjik riniti olanlarda subkütan immünoterapiyle plasebo kullanımının karşılaştırıldığı meta-analiz sonucunda subkutan immünoterapi uygulanan grupta plasebo kullanan gruba kıyasla mevsimsel semptomların daha fazla düzeldiği ve kurtarıcı ilaç kullanımına ihtiyacının daha az olduğu bildirilmiştir(75).

Sublingual immünoterapi ise allerjen ekstresinin hastanın kendisi veya ebeveyni tarafından dil altına uygulanması ve burada 1-2 dakika tutulduktan sonra yutulması prensibine dayanır. Çalışmalarda ilk yıllarda immünoterapi sublingual damla şeklinde uygulanırken daha sonraları sublingual ağızda eriyen allerjen tabletleri de kullanılmaya başlanmıştır(76). Bir meta-analiz çalışmasında, sublingual immünoterapi ile rinit semptomlarında ve ilaç kullanımında plaseboya kıyasla daha belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir(77).

#### 2.4. 5.10. İntranazal Fototerapi

Gebelik ve emzirme döneminde, böbrek ve kalp yetmezliği olanlarda ya da ilaç almayı kabul etmeyen hastalarda alternatif tedavi yöntemidir. Bir çalışmada, intranazal fototerapinin kısa dönem allerjik rinit semptom ve muayene bulgularında düzelme sağladığı, hastaların yaşam kalitesi skorlarında olumlu yönde etkileyen bir tedavi yöntemi olduğu, uzun dönemde yeterli yanıt alınamadığı, diğer tedavilerden yeterli yanıt alınamayan hastalarda denenebileceği bildirilmiştir(4).

#### 2.4. 5. 11. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

Bu ilaçların çeşitli nedenlerle kullanılamadığı, etkin olmadığı, yan etkiye yol açtığı ya da tercih edilmediği durumlarda yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç dışı olan bu tedavilere 'tamamlayıcı alternatif tıp' denilmektedir.

#### 2.4. 5. 12. Akupunktur

Tamamlayıcı alternatif tıp alt dallarından biridir. Birçok hastalığın tedavisinde kullanılabildiği gibi rinit tedavisinde de kullanımı mevcuttur. Rinitler arasında özellikle allerjik rinitte tercih edilmektedir. Akupunktur ile tedavinin immünolojik olarak Th1 ve Th2 kaynaklı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliği düzelttiği bildirilmiştir. Fakat çift-kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalar olmadığı için tedavi protokollerinde henüz yer alamamaktadır (45).

#### 2.4. 5. 13. Bitkisel İlaçlar

Bitkisel ilaçlar, birçok hastalıkta olduğu gibi rinit tedavilerinde de denenmiş ve semptomlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin çörek otu yağının, allerjik reaksiyonlarda görev alan en önemli sitokinlerden biri olan IL-5 miktarında azalmaya sebep olduğu böylece allerjik rinitte kullanılabileceği bildirilmiştir(78). Yayınlanan güncel klavuzlarda, kesin tavsiye etmeyi sağlayacak düzeyde randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma olmadığı gözlenmiştir(45).

#### 2.4.5.14. Buğu Tedavisi

Buğu tedavisi özellikle bitkilerden elde edilen uçucu yağların kaynar su içine konularak inhalasyon yolu ile kullanımındır(79). Rinit semptomlarını kontrol altına almak amacı ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bitkisel uçucu yağlar, buğu yöntemi ile uzun yıllardır kullanılmaktadır.

#### 2.4. 6. İlaç Uygulama Yolları

Sistemik olarak verilen ilaçların, verilme amacı dışındaki olası yan etkileri konusundaki artan endişeler, topikal ilaç kullanımını öne çıkarmış ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. İlaçların ağız yoluyla verilmesi (oral uygulama) sistemik uygulama açısından en doğal ve uygulaması en kolay ilaç verme yöntemidir. Ancak, nazal uygulamaya göre bazı dezavantajları vardır. Oral yoldan alınarak kan dolaşımına giren ilaçların sistemik dolaşıma geçmeden önce portal ven içerisinde karaciğerden geçerken yıkıcı enzimler tarafından metabolize edilmeleri (ilk geçiş etkisi) ilaçların etkisinin önemli ölçüde azalmasına yol açar. Bu nedenlerden dolayı ilaçların nazal yolla uygulanması aynı ilaçların oral uygulanmasıyla karşılaştırıldığında önemli üstünlükler sağlar. Nazal yol; yaygın damar ağı, geniş absorpsiyon alanı, çabuk etki sağlaması, doz aşımının düşük olması, gastrointestinal sistemde metabolize olan ilaçlar için alternatif yol olması gibi avantajlara sahiptir(80). Dezavantajları, uygulanan ilaçların nazal mukozaya irritasyon oluşturma olasılığı, nazal boşluğu etkileyen patolojik durumların ilaç absorpsiyonu etkileyebilmesi, nazal boşluğa ilaç uygulama hacminin küçük olması olarak bildirilmiştir(19)

Çeşitli formülasyon stratejileri ile günümüzde pek çok nazal uygulanan ilaç eczane raflarında yerini almıştır. Son yıllardaki çalışmalar ise yüksek molekül ağırlığına sahip peptit - protein yapısındaki ve immunizasyon amaçlı ilaçların nazal yolla sistemik uygulanması üzerine yoğunlaşmıştır.

##### 2.4.6.1. Nazal yolun avantaj ve dezavantajları

Diğer yollarla mukayese edildiğinde nazal yol pek çok avantaja sahiptir:

- Epitel hücrelerinde mevcut mikrovilliler ile oldukça geniş bir absorpsiyon alanının olması,
- Poröz ve ince membran mevcudiyeti,
- Yaygın damar ağı yapısı ve kan akışının hızlı olması,
- Hızlı absorpsiyon ve çabuk etki sağlaması,
- Gastrointestinal sistemde bozulan ilaçlar için alternatif yol olması,
- Hepatik ilk geçiş etkisinin olmaması,
- Hastanın kendisinin uygulayabileceği kolay bir yol olması,
- Doz aşımı riskinin düşük olması.

Bu avantajları ile nazal yol hem parenteral hem de oral yola alternatif olarak düşünülmektedir.

Bu avantajlara rağmen nazal yola ait bazı dezavantajlar söz konusudur (1,3).

- Nazal boşluğa uygulama hacmi drenaj nedeniyle 25-200 µl olarak sınırlanmıştır.
- 1000 Dalton'dan büyük olan ilaçların nazal mukozadan geçişleri zordur.
- Patojik şartlar ilaç absorpsiyonunu etkiler.
- Nazal mukozanın normal defans mekanizması ilaçların permeabilitelerini etkiler.
- Uygulanan ilaçlar nazal mukozayı irrite edebilir.
- Peptit ve proteinler için az da olsa enzimatik degradasyon mevcuttur.

#### **2.4. 7. Okaliptus Bitkisi**

Alem - Plantae

Alt alem - Angiosperms

Şube- Eudicots

Sınıf- Rosids

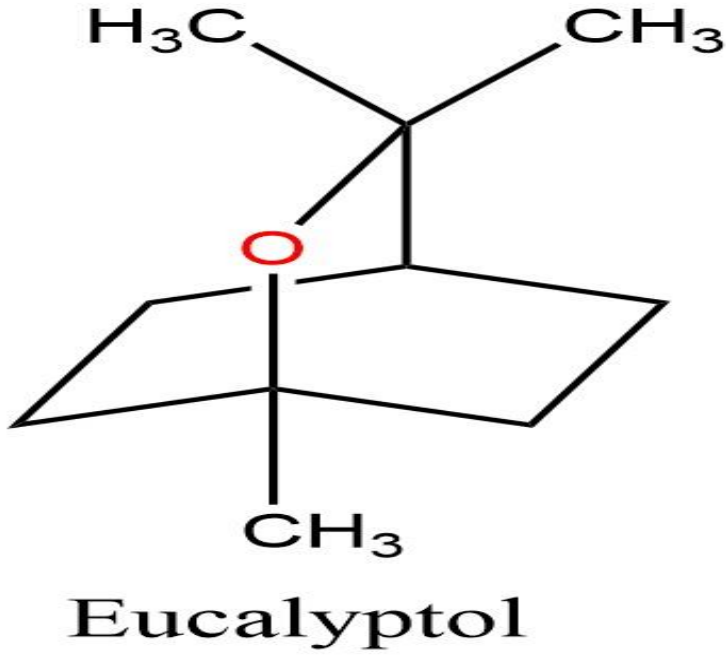


Takım - Myrtales

Aile - Myrtaceae

Cins - Eucalyptus

Tür - E. Globulus



Şekil 7. Okalıptüs kimyasal yapısı



Şekil 8. Okalıptüs bitkisi yaprakları

Ana vatanı Avustralya kıtası olan, Mersingiller (Myrtaceae) familyasına ait Eucalyptus'un çoğu Avustralya'ya özgü 700'den fazla türü mevcuttur. Okaliptus ağacının kültürü, tropikal iklime yakın olan bölgelerde başta Güney Avrupa olmak üzere, Kuzey Afrika ve Amerika' da yapılmaktadır. Ülkemizde ise Güney Doğu Anadolu ve Batı Anadolu bölgeleri başta olmak üzere, birçok yerleşim yerinde okaliptus ağacının kültürü yapılmaktadır. Dünyanın en hızlı uzayan ve en uzun boylu ağaçlarından biri olan okaliptus ağacının bazı türlerinin boyu 100 metreye kadar ulaşır. Sepal taşımayan mor renkli çiçekleri Haziran- Temmuz arasında açar. Yapraklar gençlerde sapsız, oval, açık yeşil, 16 cm boyunda ve 9 cm enindedir. Yaşlılarda ise yapraklar daralır, 13 cm boyunda ve 4 cm eninde, uzunca saplı, orak şeklinde, derimsi ve koyu yeşildir. Meyvesi ise küçük ve çok miktarda tohum taşıyan oval şekilli bir kapsüldür(81).

Okaliptüs yağı esansiyel bir yağdır oda ısısında buharlaşma özelliğine sahiptir (uçucu yağlar). Bu tür yağlar tipik olarak doymuş ve doymamış siklik hidrokarbonlar, eterler, alkoller, esterler ve ketonların bir karışımını içerir. Okaliptüs yağı, okaliptüs ağacı yapraklarının buharla damıtılmasıyla izole edilir. Okaliptüs yağının antibakteriyel, antiviral, antioksidan aktivitesini gösteren araştırmalar mevcuttur(7, 8).

#### **2.4. 8. Formaldehit**

Anatomi ve patoloji laboratuvarlarında, laboratuvarın ötesinde çevremizdeki hemen her yerde bulunabilen, günlük yaşantımızda iç içe olduğumuz bir maddedir. Kimya, yapıştırıcı, boya, inşaat, plastik, tekstil, mobilya, kağıt ve kozmetik sanayilerinde, bakterisidal ve protein çökeltici etkileri nedeni ile tıpta dezenfeksiyon işleminde, doku, organ ve kadavra tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır(82, 83).

Bu kimyasal bileşik yüksek derecede reaktif ve suda çözünebilir olduğu için akut etkileri, ilk temas yeri olan göz, burun ve üst solunum

yollarının muköz membranında görülmektedir. Suda iyi çözünebilme özelliği, yüksek konsantrasyonlarda maruz kalınmadıkça zararlı etkilerinin alt solunum yollarına inmesini engellemektedir(84).

Formaldehitin mutajenik olduğu ve solunan formaldehitin, yeterince yüksek konsantrasyonlarda (>6 ppm) uygulandığında, sıçanlarda nazal kavitede kanser oluşturduğu gösterilmiştir. Daha düşük (<2 ppm) konsantrasyonlarda uygulandığında ise akut toksik etkileri görülmektedir(85).

Monticello ve ark. maymunları da benzer şartlara maruz bırakarak gözlemlerini sıçanlardaki sonuçlarla karşılaştırdıklarında sıçanlarda burunda oluşan lezyonun daha geniş bir alana yayıldığını görmüş ve bu farkın, maymunların oronazal nefes alması ve havanın burunlarında daha uzun süre kalması sonucu formaldehitin daha derine penetre olması sebebiyle meydana gelebileceğini belirtmişlerdir(86).

Formaldehit maruziyeti ve akciğer, burun, nazal sinüsler ve nazofarinks kanserleri üzerine yapılan 34 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde, tüm kanserlerde hafif bir risk artışı olduğu bildirilmiştir. 1995'te, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), insan çalışmaları ile ilgili literatürün kapsamlı bir incelemesini içeren formaldehit hakkında ayrıntılı bir rapor yayınladı. İnsanlarda kanserojenlik konusunda sınırlı kanıt bulunmasına dayanarak, deney hayvanlarında yeterli kanıt bulunduğundan, IARC kategori 2A'da formaldehiti olası bir insan kanserojeni olarak sınıflandırmıştır(85).

Sıçanlar 0.3, 0.7, 2, 6 ve 10 ppm formaldehite ve Rhesus maymunları 0.7, 2 ve 6 ppm formaldehit'e 6 saatlik tek bir maruz kalma sonrası yapılan çalışmada orta konkalarda en yüksek dağılım paterni; anterolateral duvar, septum ve nazofarinkste düşük konsantrasyonlar; larinks, trakea, karina ve proksimal intrapulmoner solunum yollarında çok düşük konsantrasyonlarda tespit edilirken; maksiller sinüslerde ve pulmoner parankimde ise hiç tespit edilememiştir(87).

### **3. MATERYAL-METOD**

Bu araştırma, Ondokuzmayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığının 23/02/2018 tarihli ve 2018/09 sayılı izniyle Ondokuzmayıs Üniversitesi Proje Araştırma-Geliştirme Başkanlığının desteğiyle PYO.TIP.1904.18.013 proje numaralı çalışma olarak Ondokuzmayıs Üniversitesi Deneyle Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi.

Bu çalışmada, okalıptüs yağının sağlıklı ve patoloji oluşturulmuş burun mukozası üzerindeki etkileri hayvan modeli üzerinde histopatolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada sıçanların seçilmesinin nedeni fonksiyonel ve metabolik olarak respiratuar mukozalarının insan dokusuna yapısal benzerlik taşımasıydı (33, 88).

#### **Deneyle hayvanları**

Deneylelerde kullanılan hayvanlar, 43 adet 250-300 gr ağırlığında tamamı dişi ve sağlıklı Albino-Wistar cinsi sıçanlardan oluşmaktadır. Sıçanlarda bilinen üst solunum yolu hastalıklarının olmaması çalışmamız üzerine olabilecek muhtemel istenmeyen etkilerin önüne geçmemizi sağladı. Sıçanlar, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyle Araştırma ve Hayvan Laboratuarında ilaç uygulama zamanları haricinde sıcaklığı  $22 \pm 2$  °C' de, nemi % 65–70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık–12 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda tutuldu. Deneyleler standart laboratuar yemiyle beslendi.

#### **Okalıptüs uçucu yağı**

Okalıptus uçucu yağı ticari bir firmadan temin edildi, şekil 9'da gösterilmektedir.



Şekil 9. Okaliptüs uçucu yağı ticari ürünü

### Gruplar

Her biri rastgele seçilen 10 sıçandan oluşan dört ayrı grup oluşturuldu, 3 sıçan da kontrol olarak ayrıldı.

Tablo 1. Gruplara göre ratlar

Gruplar	Sayı	İşlem
Kontrol grubu-1 (Grup 1)	10	50x50x40 cm.lik kapalı cam fanusa 10 adet rastgele seçilen rat ve kaynama sıcaklığında 300 ml kaynama noktasında sıcak su konularak ve her gün 20şer dakika bekletilerek, 7 gün uygulandı.
Çalışma grubu-1 (Grup 2)	10	Aynı boyutlarda kapalı cam fanusa 10 adet rat ve 300 ml kaynama noktasında sıcak su ile hazırlanan %1.5'luk okaliptüs yağı çözeltisi, her gün 20şer dakika oalcak şekilde 7 gün uygulandı.

Kontrol grubu-2 ( Grup 3)	10	Aynı boyutlarda kapalı cam fanusa 10 adet rat koyularak,300 ml su ile hazırlanan 2 ppm formaldehit solüsyonu günde 6şar saat olacak şekilde 7 gün uygulandı
Çalışma grubu-2 (grup 4)	10	Aynı boyutlarda kapalı cam fanusa 10 adet rat koyularak, 300 ml su ile hazırlanan 2 ppm formaldehit solüsyonu günde 6 saat olacak şekilde ugulandı ve hemen sonrasında 300 ml kaynama noktasında sıcak su ile hazırlanan %1.5 luk okaliptüs yağı çözeltisi hazırlanarak günde 20şer dakika bekletildi ,7 gün bu şekilde uygulandı.
Negatif kontrol grubu	3	Herhangi bir cerrahi müdahale veya destek tedavi uygulanmayan grup



Şekil10. Kapalı cam fanus ve deney grubu.

Negatif kontrol grubu aynı süre zarfında normal laboratuvar koşullarında tutuldu ve hiçbir işlem uygulanmadı. 7 günlük deney süresi bittikten sonra 8. gün deneklerin ve kontrol grubundaki sıçanlar; 66 mg/kg

intraperitoneal, 44 mg/kg intramüsküler ketamin hidroklorür uygulanarak anestezi altında ötenazi (dekapitasyon) işlemi yapıldı. Alt çene ve cilt baştan ayrılarak; baş, insisiv dişlerin arasından geçen hattan sagittal planda ikiye ayrıldı. Burun mukozası konkalarla beraber disseke edildi. Diseksiyon sonrası histopatolojik inceleme, Ondokuzmayıs üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim dalında ve herhangi bir taraflılık oluşturmamak amacıyla tek bir patalog tarafından kodlanarak incelenmiştir. Diseksiyon sırasında mukoza bütünlüğü bozulmadan burun çıkartılarak doku örnekleri %10'luk tamponlanmış nötral formaldehit solüsyonunda inceleme öncesinde tespit edildi. Doku örnekleri daha sonra asetik asit ve formik asit içeren asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrasında dokular parafin içine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kesitler Hemotoksilen Eozin (HE) ile boyandıktan sonra Nikon Eclipse E600 marka ışık mikroskopunda 10, 40 ve 100'lük büyütme altında epitel kalınlığı, lamina propria kalınlığı, siliya sayısı, goblet hücre sayısı, lamina propria enflamatuar hücre infiltrasyonu ve skuamöz metaplazi açısından incelendi. Spesmenlerin değerlendirilmesinde kantitatif ölçümler için bir değerlendirme sistemi de oluşturuldu. Buna göre; 0 (yok) , 1 (hafif) , 2 (orta), 3 (şiddetli) olarak derecelendirildi. Yapılan bu incelemeleri değerlendirmede Khalmuratova ve arkadaşları ve Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar modifiye edilerek kullanılmıştır(89).



A



B

Şekil 11. Patoloji spesmenlerinin hazırlanma aşamaları;  
A)Maksiller kemik üzerindeki cildin soyulmadan önceki hali  
B) Maksiller kemik üzerindeki cildin soyulduktan sonraki hali





Şekil 12. Rat burun, diseksiyon sonrası sagittal görünümü

Tablo 2. Morfometrik histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

Parametre	Araç	Yöntem
Epitelyal kalınlık	HE - 20 X objektifle	Her bir spesimende epitel kalınlığı 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı, ardından grup ortalaması oluşturuldu.
Lamina propria kalınlığı	HE - 20 X objektifle	Her bir spesimende lamina propria kalınlığı 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı, ardından grup ortalaması oluşturuldu.

Skumöz metaplazi	HE - 20 X objektifle	Her bir spesimde skumöz metaplazi alanları 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı, ardından grup ortalaması oluşturuldu.

Tablo 3. Kantitatif histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve ark.'nın yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

Parametre	Araç	Yöntem
Enflamatuar hücre sayısı	HE - 40 X objektifle	Her bir spesimde 5 farklı alanda toplam enflamatuar hücre sayısı hesaplandıktan sonra grup ortalaması oluşturuldu.
Silier hücre sayısı	HE - 40 X objektifle	Her bir spesimde 5 farklı alanda toplam siliyer hücre sayısı hesaplandıktan sonra grup ortalaması oluşturuldu.
Goblet hücre sayısı	MÜB - 40 X objektifle	Her bir spesimde 5 farklı alanda toplam

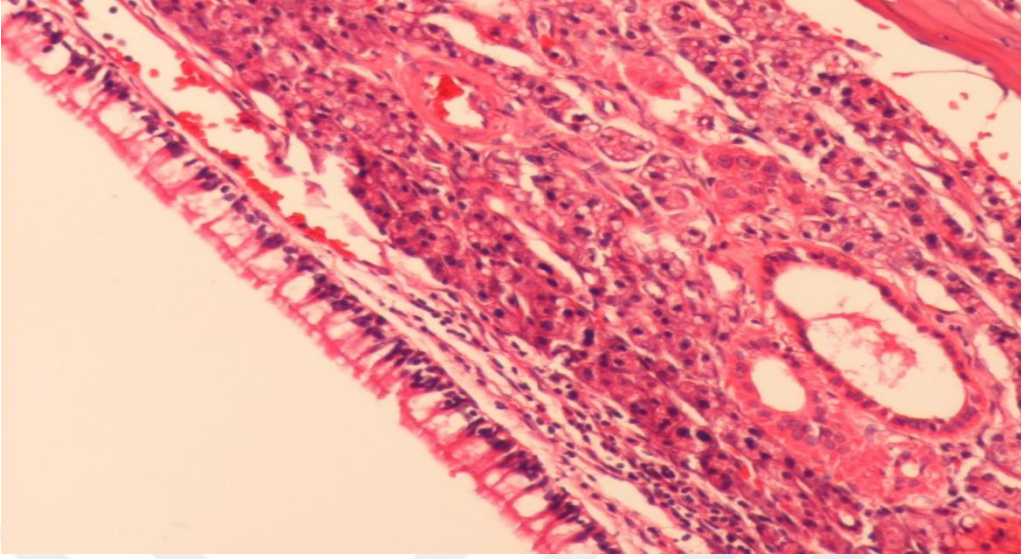
		goblet hücre sayısı hesaplandıktan sonra grup ortalaması oluşturuldu.
--	--	---

### **İstatistiksel değerlendirme**

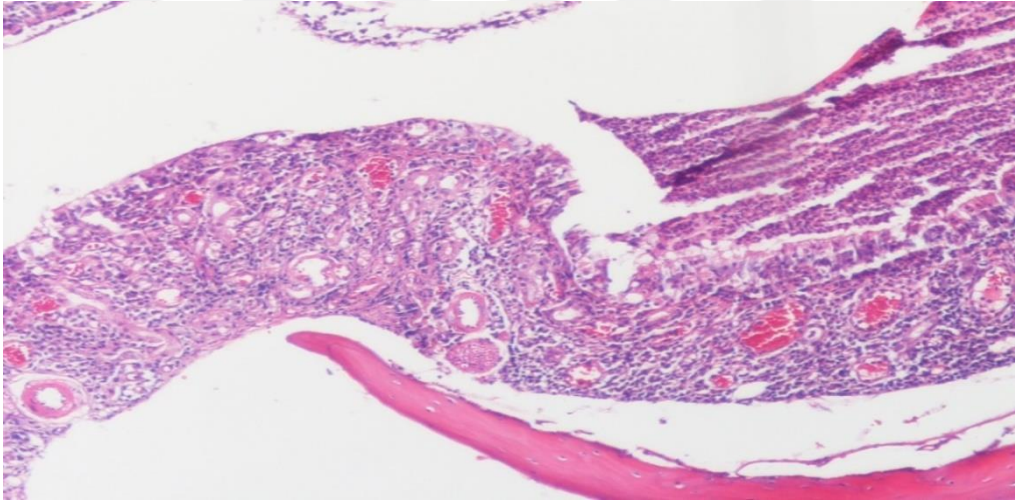
Mevcut bulguların değerlendirilmesinde, çalışmada elde edilen ölçümler için ortalama ve standart sapma kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılan ölçümler için one way anova, normal dağılmayanlar için kruskal wallis testleri kullanıldı. Bu testler için anlamlılık  $p < 0.05$  alındı. İkişerli karşılaştırmalar Mann whitney u ve Tukey testleri kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Analiz SPSS 21 paket programında yapıldı. Sonuçlar, gruplar arası epitel kalınlığı, lamina propria kalınlığı, silya sayısı, goblet hücre sayısı, lamina propria enflamatuar hücre infiltrasyonu ve skuamöz metaplazi mevcudiyeti açısından incelenmiştir. Çalışmamızda p değeri 0,05'ten küçük bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### **4. BULGULAR**

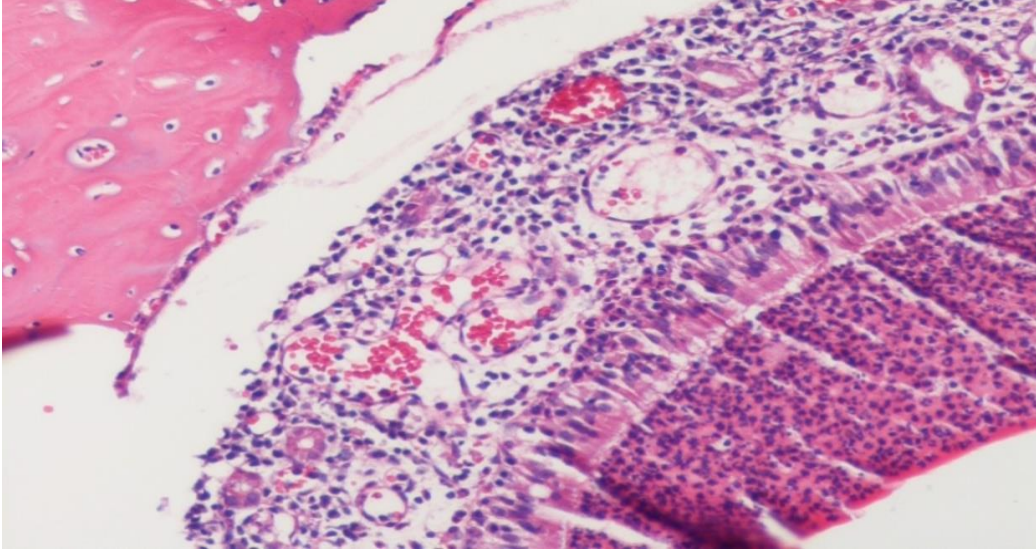
Deney ve kontrol grubundaki toplam 43 ratın burun mukozalarından hazırlanan örnekler epitel kaybı ve kalınlığı, lamina propria kalınlığı, intraepitelyal inflamatuvar hücre, silya kaybı, goblet hücrelerinde artış ve squamöz metaplazi varlığı açısından değerlendirildi. Kontrol grubundan bir rata ait normal burun mukozasının histopatolojik görünümü şekil 13'te, diğer örnekler de diğer şekillerde gösterilmiştir.



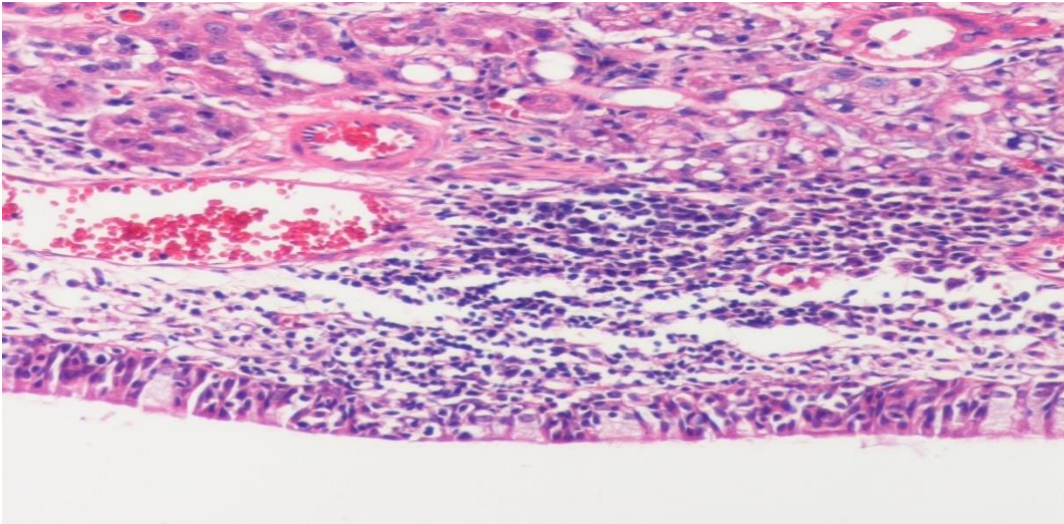
Şekil 13. Rat, burun mukozası, NKG'dan bir rata ait normal mukoza



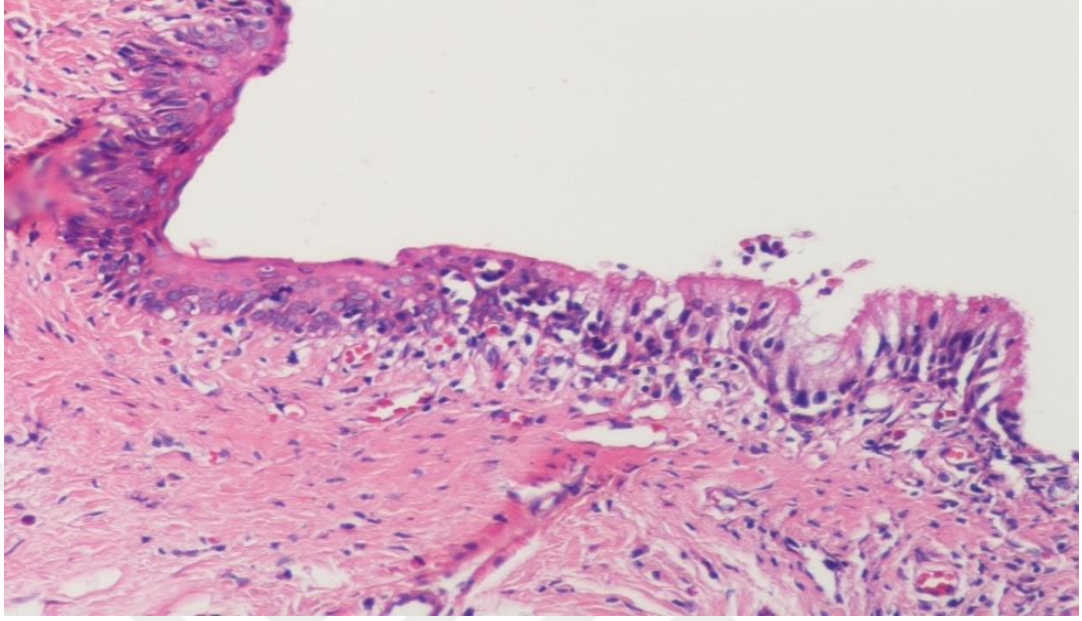
Şekil 14. Rat, burun mukozası, Epitel doku kaybı (H&E boyama, X120)



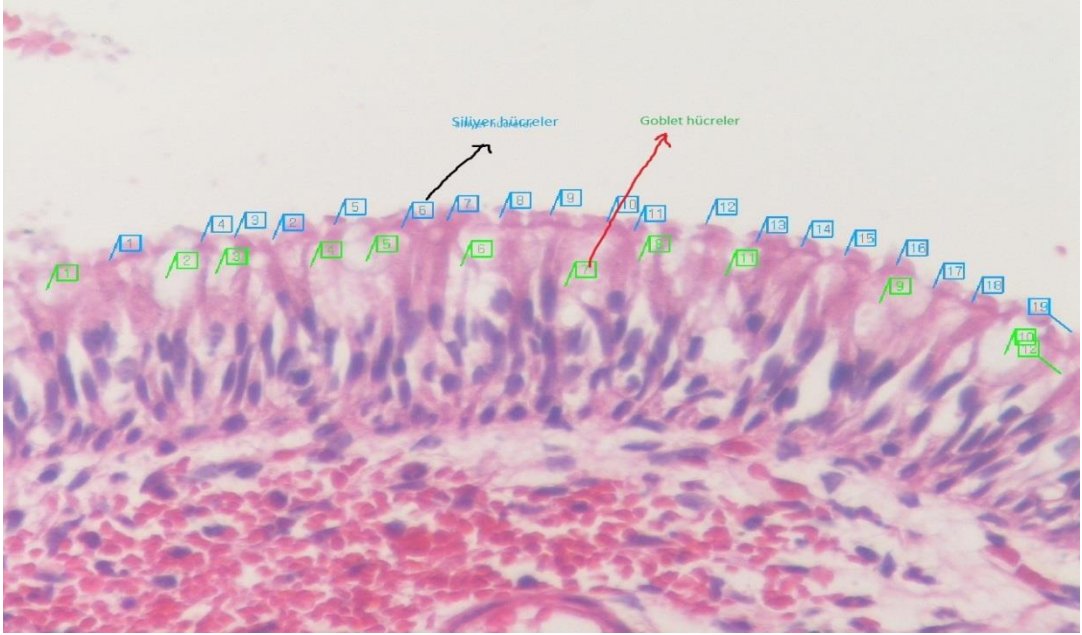
Şekil 15. Rat, burun mukozası, lamina propria hücre infiltrasyonu (H&E boyama, x240)



Şekil 16. Rat, burun mukozası, lamina propiyada enflamatuar hücre infiltrasyonu (H&E ,x240)



Şekil 17. Rat, burun mukozası, skuamöz metaplazi (H&E ,x240)



Şekil 18. Rat, burun mukozası, goblet ve silier hücre sayımı (H&E,x480)

**Epitelyal kalınlık:** KG-1(sıcak su buharı inhale ettirilen grup) ve ÇG-1(sıcak su ile hazırlanan okalıptüs yağı çözeltilisi inhale ettirilen grup) karşılaştırıldığında, ÇG-1'de epitelyal kalınlık değerleri ve ortalamaları daha az iken, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. KG-2 (formaldehit solüsyonu inhale ettirilen grup) ve ÇG-2 (formaldehit ve sonrasında okalıptüs yağı çözeltilisi inhale ettirilen grup) karşılaştırıldığında da ÇG-2'de epitel kalınlıkları ve ortalamaları KG-2'den daha az saptanmıştır, ancak gruplar arasında yine anlamlı fark izlenmemiştir.(p=0,208, F=1,593) Buradan hareketle okalıptüs yağı çözeltilisinin epitel kalınlığında yeterli değişime neden olmadığı anlaşılmaktadır. Grupların epitel kalınlık ortalamaları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların epitel kalınlık ortalamaları

Gruplar	Sayı	Ortalama (µm )	Standart sapma	P
KG1(Sıcaksu buharı)	10	36,24	7,742	<b>p=0,208</b>
ÇG1(Okalıptüs çözeltilisi)	10	31,08	4,339	
KG2(Formaldehit)	10	32,20	5,039	
ÇG2(Formaldehit ve sonrasında okalıptüs çözeltilisi)	10	34,78	5,945	
Toplam	40	33,58	6,039	

**Lamina propria kalınlığı:** Yapılan istatistiksel analizde lamina propria kalınlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Grupların lamina propria kalınlık ortalamaları tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Grupların lamina propria kalınlık ortalamaları

Gruplar	Sayı	ortalama ( $\mu\text{m}$ )	median	Std sapma	min	maks	
KG-1	10	141,22	134,60	21,670	114	194	<b>P=0,441</b>
ÇG-1	10	155,40	162,00	21,696	120	182	
KG-2	10	159,86	157,90	36,710	106	217	
ÇG-2	10	145,64	135,70	30,291	104	190	

**Silyumlu hücre sayısı:** Gruplardaki silya sayıları tablo 6’da gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında silya sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (  $P=0,064$ ,  $F=2,648$ ).

Tablo 6. Grupların silyumlu hücre sayısı ortalamaları

Grup	Sayı	Ortalama (adet)	median	Std sapma	Min	Maks	<b>P=0,064</b>
KG1	10	16,28	16,30	2,109	13	20	
ÇG1	10	15,54	15,30	2,402	13	20	



KG2	10	15,52	15,20	1,682	13	19
ÇG2	10	17,84	17,50	2,207	15	21

**Goblet hücre sayısı:** Goblet hücre sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı(  $p=0,033$ ) Ancak gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir değer saptanmadı. Grupların goblet hücre sayısı ortalamaları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grupların goblet hücre sayısı ortalamaları

Gruplar	Sayı	Ortalama (adet)	Std. sapma	
KG1	10	16,28	2,109	<b>P=0,033</b>
ÇG1	10	15,54	2,402	
KG2	10	15,52	1,682	
ÇG2	10	17,84	2,207	
Toplam	40	16,65	2,528	

**Skumöz metaplazi:** KG1’de 1 siçanda orta düzey şiddette, 4 siçanda hafif şiddette görülürken, 5 siçanda ise hiç metaplazi saptanmadı. ÇG1’de 3 siçanda hafif şiddette metaplazi saptanırken, 7 siçanda hiç metaplazi saptanmadı. KG2’de 4 siçanda hafif şiddette metaplazi görülürken, 6 siçanda

metaplazi saptanmadı. ÇG2’de yine 4 sıçanda hafif şiddette metaplazi görülürken, 6 sıçanda metaplazi saptanmadı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı(P=0,772). Gruplardaki skuamöz metaplazi dağılımları tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 Skuamöz metaplazinin gruplara göre dağılımı

SIÇAN GRUP NO	SQUAMÖZ METAPLAZİ				
	0=YOK	1=AZ	2=ORTA	3=ŞİDDETLİ	
KG1	5 (%50)	4 (%40)	1 (%10)	0	
ÇG1	7 (%70)	3 (%30)	0	0	
KG2	6 (%60)	4 (%40)	0	0	
ÇG2	6 (%60)	4 (%40)	0	0	P=0,772

**Lamina propria enflamatuvar hücre infiltrasyonu:** KG1’de tüm sıçanlarda şiddetli enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülürken, ÇG1’de 5 sıçanda şiddetli, diğer 5 sıçanda orta derece şiddette hücre infiltrasyonu saptandı. KG2’de 1 sıçanda şiddetli, 8 sıçanda orta derece, 1 sıçanda ise hafif derece infiltrasyon saptandı. ÇG2’de 3 sıçanda orta,7 sıçanda ise hafif derecede infiltrasyon saptandı. NKG’da ise 3 sıçandan 1 tanesinde az derecede infiltrasyon saptanırken, 2 tanesinde hiç infiltrasyon saptanmadı.

Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı fark saptandı(P=0,000) (Kruskal Wallis testiyle). Mann- Whitney U testiyle gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Dağılımlar tablo 9’da, gruplar arası karşılaştırma tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Lamina propria enflamatuar hücre infiltrasyonunun gruplara göre dağılımı

SIÇAN GRUP NO	LAMİNA PROPRIA HÜCRE İNFİLTRASYONU				P=0,000
	0=YOK	1-AZ	2=ORTA	3=ŞİDDETLİ	
KG1	0	0	0	10 (%100)	
ÇG1	0	0	5 (%50)	5 (%50)	
KG2	0	1 (%10)	8 (%80)	1 (%10)	
ÇG2	0	7 (%70)	3 (%30)	0	

Tablo 10. Lamina propria enflamatuar hücre infiltrasyonu açısından gruplar arası karşılaştırması

KG1-ÇG1	p=0,012
KG2- ÇG2	p=0,007
ÇG1- ÇG2	p=0,001

Okaliptus çözültisi olan çalışma gruplarında kontrol gruplara göre enflamatuar hücre infiltrasyonu anlamlı olarak daha az bulunduğundan okaliptus yağının literatürde belirtildiği gibi anti-inflamatuar etkisi olduğu söylenebilir.

**Epitel kaybı ve dejenerasyonu:** KG1 ve ÇG1 karşılaştırıldığında deneklerin burun mukozalarında epitel kaybı açısından anlamlı fark saptanmazken, KG2 ve ÇG2 arasında anlamlı fark saptandı. Grupların dağılım ve karşılaştırmaları tablo 11 ve 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Grupların epitel kaybına göre dağılımları

SIÇAN GRUP	EPİTEL KAYBI				
	0=YOK	1=AZ	2=ORTA	3=ŞİDDETLİ	
KG1	0	0	0	10 (%100)	
ÇG1	0	0	3(%30)	7(%70)	
KG2	0	1 (%10)	7 (%70)	2 (%10)	
ÇG2	0	7 (%70)	3 (%30)	0	<b>P=0,000</b>

Tablo 12. Grupların epitel kaybına göre karşılaştırmaları

KG1- ÇG1	p=0,067
KG2- ÇG2	p=0,006
ÇG1- ÇG2	p=0,006

## 5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır(1). Çok farklı coğrafi iklimleri ve zengin bitki örtüsü barındıran ülkemizde de özellikle burun tıkanıklığı, baş ağrısı gibi rinit/rinosinüzit semptomlarının sık tekrarlaması, yaşam kalitesinde düşüslere neden olmasından dolayı halk arasında tamamlayıcı ve alternatif tedaviye başvurular olmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, alternatif ve tamamlayıcı tedavinin kullanım 30. 5% ile en sık başvurulan yöntem olduğu bildirilmiştir(2). Ülkemizde, geleneksel olarak rinosinüzit tedavisinde ve allerjik rinitin semptomlarının kontrolünde “buğu” tedavisi çok uzun yıllardır kullanılmaktadır. Buğu tedavisinde uçucu yağlar denilen esansiyel yağlar

kullanılmaktadır. Bu yağların elde edilmesi ve kullanımı oldukça basit ve ucuzdur, ayrıca biyolojik olarak parçalanabilir olmalarından ötürü çevre dostudurlar.

Rinit\rinosinüzit tedavisinde kullanılan ilaçlar sistemik ve topikal yol ile kullanılır. Yan etkiden kaçınma ve hedefe yönelik ilaç tasarımının başarılı örnekleri arasında intranasal ilaç uygulamaları gelmektedir. Tedavinin uzun sürmesi yan etkilerin ortaya çıkışına ve taşiflaksi gelişimine neden olabileceği için sistemik tedavi yerine intranazal tedavi önemli avantaj sağlamaktadır. İnhalasyon veya intranazal yol ile uygulamada sistemik yan etki olmaksızın ya da minimal yan etkiyle yüksek dozda ilacın direk olarak nazal mukozaya uygulanabilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hastalığın sadece burun mukozasında bulunduğu düşünülerek rinit tedavisinde lokal ilaç uygulaması uzun yıllardır pek çok klinik araştırmaya konu olmuştur.

Örneğin intranazal ilaç uygulamanın sistemik yolla etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, mevsimsel allerjik rinit hastalarında mometazon furoatın 200 µg günde bir defa intranasal kullanımı Beklametazon 0.25 mg günde iki kez oral kullanımına göre nazal semptomları azaltmada eşit ve etkin olduğu bildirilmiştir(90). Bu nedenle intranazal yol, reseptör bölgesinde yüksek oranda ilaç yoğunluğu oluşturabilmesi ve sistemik yan etki riskinin en düşük düzeyde olması nedeni ile rinit tedavisinde kullanılmaktadır.

Yurdumuzda nane, çörekotu, biberiye, narenciye ve kekik uçucu yağları farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Halk arasında tamamlayıcı alternatif tedavi olarak kullanımının yanısıra, bu konuda yapılmış bilimsel çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürde nane ile ilgili yapılan çalışmalarda, nazal mukoza mast hücrelerinden histamin salgılamını büyük ölçüde engelleyerek antiallerjik ve gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı orta düzeyde antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.(91)

Çörek otu yağı ile yapılan çalışmalarda, rinosinüzit geliştirilen ve nazal mukozada hasar oluşturulan tavşanlarda antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği sayesinde bu mukozal hasarın azaldığı, antimikrobiyal etkiye sahip

olduğu ve alerjik hastalıkların tedavisinde etkili bir yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir(92, 93).

Yaşlılığa bağlı olarak gelişen burun kuruluğu ve tıkanıklığının tedavisinde çörek otu yağının lokal kullanımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, topikal çörek otu yağı kullanımının izotonik kullanımına göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Çörek otu yağının lokal kullanımının mukosilyer klirenste değişiklik oluşturmadığı da aynı çalışmada bildirilmiştir(94).

Deneysel rinosinüzit oluşturulan ratlarda, antibiyotik ve çörek otu uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan timokinon'un etkisinin in vivo olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada ratların belirli bir kısmına sadece antibiyotik diğer kısmına sadece timokinon ile tedavi uygulanmıştır. Belirli bir miktar rata ise 5 gün boyunca antibiyotik-timokinon kombinasyonu şeklinde tedavi uygulanmıştır. Sonuçta, timokinon ve antibiyotik burunda oluşan epitel hasarı ve vasküler tıkanıklığı hemen hemen aynı derecede iyileştirmiştir. Antibiyotik-timokinon kombinasyonu kullanılan grupta ise iyileşmenin biraz daha fazla olduğu gözlenmiş, böylece rinosinüzit durumlarında antibiyotik alternatifi ya da dozunu azaltmak amaçlı kullanılabilirdiği belirtilmiştir(95).

Harkema ve arkadaşları uzun süreli ozona maruz kalmanın rat burun mukozasında oluşturduğu etkileri araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; 69 ratı haftada 7 gün, günde 8 saat süre ile 13 hafta boyunca ozona maruz bırakmış ve maruz kalma süresinin bitiminden 8 saat, 4 hafta ve 13 hafta sonra ratlar gruplar halinde sakrifiye edilerek değişiklikler değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemede kronik aktif rinit, nazal epitelde hiperplazi veya metaplazi ve goblet hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir(96).

Okalıptus yağı çözelti şeklinde hazırlanıp lokal kullanılabilirdiği gibi oral yoldan sistemik de kullanılabilirdedir. Farelerle yapılan bir çalışmada oral yolla verilen okalıptüs yağının travmayla oluşturulan ödemi ve inflamasyonu azaltarak antiödematöz ve anti-inflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir(97).

Uwe R. juergens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(98) okalıptüs yağının ana bileşeni olan 1,8 cineol(eucalyptol)'ün kemotaktik sitokinleri

azalttığını ortaya koymuşlardır. Buradan yola çıkarak da sitokinlerde azalma ile mukus hipersekresyonunu azaltacağını ve anti-inflamatuvar etki göstereceğini, dolayısıyla astım ve sinüzit ataklarını azaltacağını semptomların tedavisinde kullanılabileceğini bildirmektedirler.

Lisa Joy Juergens ve arkadaşlarının insanlarla yaptıkları bir çalışmada(99) oral yolla verilen okaliptüs yağının KOAH tedavisinde kullanılan inhaler steroidlerin etkilerini artırdığı ve bu sayede inhaler steroidlerin kullanım dozlarını azalttığını gösterdiler. Bu sayede bazı yan etkileri olabilen inhaler steroidlerin yan etki risklerinin de dolaylı olarak azalacağı belirtildi.

1,8-sineol' ün antiinflamatuvar etkisi araştırıldığı çift kör ve plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 32 steroide-bağımlı bronşiyal astım hastası dahil edilmiştir. 16'sına 12 hafta boyunca günde 3 defa 200 mg 1,8-sineol, 16'sına da plasebo verilmiştir. Her hastaya verilen oral glukokortikosteroid (Prednisolon®) ise her 3 haftada 2. 5 mg azaltılmıştır. Doz azalmasına 1,8-sineol verilen 16 kişiden 12' si iyi tolerans gösterirken, plasebo grubunda 16 kişiden sadece 4 kişi tolerans gösterebilmiştir. Astım hastaları üzerinde yapılan bu çalışma monoterpen olan 1,8-sineol' ün anti- inflamatuvar özelliği ilk defa klinik olarak kanıtlanmıştır. Sonuçta, sistemik olarak uzun süreli 1,8-sineol kullanımı steroid bağımlısı astım hastalarında bağımlılığı azaltmak için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır(100).

Enflamasyon sırasında meydana gelen biyokimyasal reaksiyonlar reaktif oksijen türlerinin oluşmasına sebep olur. Okaliptus uçucu yağı OH-radikalleri üzerinde etki göstererek antioksidan etki gösterir. Yapılan bir çalışmada, okaliptusun % 0.1 konsantrasyonundaki uçucu yağı, Fe<sup>+2</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in neden olduğu alfa-keto-gama metiyol bütirik asitin oluşturduğu eten oluşumunu engeller. % 0.1'den yüksek konsantrasyonda ise okaliptus uçucu yağı, eten oluşumunu kuvvetli bir şekilde engelleyerek antioksidan etki göstermiştir(101).

Monoterpen oksit olan 1,8-sineol' ün akut olarak trinitro benzen sülfonik asit ile indüklenen kolit üzerine etkisi araştırılmıştır. Deney sonunda kolon kısımları incelendiğinde, miyeloperoksit aktivitenin artması ve glutatyonun azalmasından dolayı aşırı enflamasyon ve ülser oluşumu görülmüştür. 1,8-sineol uygulanan kolonik parçalarında ise diğerlerine kıyasla enflamasyon ve ülserde azalma olduğu görülmüştür. 1,8-sineol, miyeloperoksidaz aktivitesini de inhibe etmiştir. Bu bulgular 1,8-sineol' ün antienflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyle gastrointestinal enflamasyonu ve ülser oluşumunu engelleyebileceğini ortaya koymaktadır(102).

242 kronik obstruktif akciğer hastası üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü diğer bir çalışmada; 1,8-sineol' ün mukolitik, bronkodilatör ve antienflamatuvar etkisi araştırılmıştır. KOAH hastalarına tedavi amacı ile verilen ilaçlarının yanında 200 mg 1,8-sineol ya da plasebo günde 3 defa 6 ay boyunca verilmiştir. Akciğer fonksiyon testinden alınan sonuçlarda 1,8 sineol kullanan hastalarda akciğerlerin fonksiyonunun daha iyi olduğu, dispne oluşma sıklığının azaldığı kaydedilmiştir. Sonuç olarak, 1,8-sineol kullanımı KOAH hastalığının neden olduğu krizleri azaltarak yaşam kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır(103).

Literatürde okaliptüs yağı ile yapılan çalışmaların neredeyse hepsinin oral yoldan kullandırılarak yapılmıştır ve bu çalışmalarda ortak bir doz ortalaması belirlenmiştir. Bu çalışmada ise halk arasında rinit/rinosinüzit gibi üst solunum yolu rahatsızlıklarında tedavi amacıyla oldukça yaygın kullanılan okaliptüs yağının sıcak su ile belirli oranda hazırlanan ve uygulanan buğu tedavi modalitesi baz alınarak okaliptüs yağının burun mukozasında koruyucu ya da tedavi edici etkisi olup olmadığını, ayrıca başka ne gibi değişikliklere yol açtığını histopatolojik olarak incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda bazı değerlerin beklediğimiz anlamlı çıkmamasında kullandığımız buğu modalitesinde doz standardizasyonu bulunmaması ve kapalı fanusta bekletilen sıcak su buharının ortam sıcaklığını ve nem miktarını ne kadar artırdığının bilinmemesidir. Çalışmamızda kullandığımız



yöntem ile yapılacak yeni deneysel çalışmalarla bu belirsizliğin zamanla aşılacağı kanaatindeyiz.

Lamina propria kalınlığında toksik maddelerin ya da enfeksiyöz durumların neden olduğu artışı azaltarak yaparak antiödematöz etkisi de olduğu literatürde bazı çalışmalarda belirtilen okalıptus yağının, çalışmamızda lamina propria kalınlığına anlamlı düzeyde etkisi saptanamamıştır. Ayrıca tüm gruplarda silya kaybı anlamlı düzeyde görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalarda sürenin 3-6 ay civarında tutulduğu görülmektedir, burdan yola çıkarak çalışmamızda silyumlu hücre sayısının değişmemesinin deney süresinin kısa tutulmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

KG1 ve ÇG1 karşılaştırıldığında deneklerin burun mukozalarında epitel kaybı açısından anlamlı fark saptanmadı. KG2 ve ÇG2 arasında ise burun mukozalarında epitel kayıpları açısından anlamlı fark saptandı. Yani formaldehit inhale ettirildikten sonra okalıptus çözeltisi uygulanan grupta, sadece formalehit uygulanan gruba göre epitel kaybı anlamlı olarak daha az bulundu. Buradan okalıptus yağının, formaldehitin burun mukozasında oluşturduğu toksik etkiye bağlı epitel kayıplarını azalttığı sonucuna varılabilir.

Lamina propria inflamatuvar hücre infiltrasyonu çalışma gruplarında kontrol gruplarına göre daha az saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulundu. Yani okalıptus yağı eklediğimiz grupta sadece sıcak su buharı uygulanan gruba göre inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha az saptandı. Aynı şekilde formaldehit inhale ettirdiğimiz ve hemen akabinde okalıptus yağı çözeltisi uyguladığımız grupta sadece formaldehit uyguladığımız gruba göre inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha az saptandı. Bu iki parametre için elde ettiğimiz veriler literatürdeki çalışmalarda belirtildiği şekilde okalıptus yağının anti-inflamatuvar etkisi olduğunu destekler niteliktedir. Buradan yola çıkarak okalıptus yağının tüm rinit tiplerinde, hatta burun operasyonlarından sonraki steril inflamasyonu azaltmada kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada ayrıca sıcak su buharının sıçanların burun mukozasında bir kimyasal iritan ile oluşan toksik rinit tablosuna benzer şekilde patolojik değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Sıcak su buharının bunu direkt etkiyle ve deney sırasında kapalı fanusta ortam sıcaklığının artmasına neden olarak burun mukozasındaki siliyalı hücrelerin ideal fonksiyon ve sayısı için gerekli ideal ortam sıcaklığını ve nem miktarını bozarak yaptığını düşünmekteyiz. Sıcaklığın tek başına nasıl etki ettiğinin daha iyi belirlenmesi için de objektif testlerle (rinosterimetri gibi) daha ileri düzey çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir. Sıcak su buharının oluşturduğu bu toksik rinit tablosunun klinik önemi halk arasında sıcak su ile hazırlanarak buğu şeklinde uygulanan bu tamamlayıcı tedavide kaynama noktasına getirilmiş sıcak su yerine daha düşük sıcaklıklarda su kullanılarak burun mukozasında oluşan bu patolojik değişikliklerin azaltılabileceği ve dolayısıyla okaliptüs yağının etkisinin de dolaylı olarak artacağını düşünmekteyiz. Buradaki sorun suyun sıcaklığı azaltılınca okaliptüs yağının çözünme miktarının da bir miktar azalacak olmasıdır. Bu sorunun da okaliptüs yağının miktarı birmiktar artırılarak aşılabileceği kanaatindeyiz. Bunu anlamak için de yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeni çalışma verileriyle okaliptüs yağının üst solunum yolu rahatsızlıklarında, rinit ve rinosinüzitlerde burunla ilgili semptomları azaltmada, mesleki çalışma ortamlarında maruz kalınan kimyasalların burunda yaptığı olumsuz etkileri önleme gibi kullanım alanları bulacağını düşünmekteyiz. Bunları daha iyi anlamak adına daha geniş serilerle, değişkenlerin azaltılarak ileri çalışmalar yapılmasının daha iyi olacağı kanaatindeyiz. Bu bakımdan çalışmamız ileride yapılacak benzer çalışmalara öncü olacaktır.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Halk arasında yaygın olarak kullanıldığı bilinen buğu tedavisinin bileşenlerinden olan sıcak su buharı ve okaliptüs bitkisel uçucu yağın etkilerini incelediğimiz bu çalışmada sıcak su buharının tek başına kendisinin

sağlıklı burun mukozasında yaptığı histopatolojik değişikliklerin, toksik ve enfeksiyöz rinitlerle aynı bulgular gösterdiği görülmüştür. Okaliptüs yağı sıcak suya belirli oranda eklenerek yapılan çözeltisinin de meydana gelen bu patolojik değişimlerden birini düzeltirken, bazılarında etkisi olmadığı bazılarında da kısmen geri çevirdiği ancak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür.

Okaliptüs esansiyel yağlarının yeni biyolojik işlevleri, tıbbi ve ticari faydalarının tamamen anlaşılabilmesi için gönüllü insanlarda klinik olarak ve inflamasyonda ortaya çıkan sitokinleri içeren laboratuvar verileri ile desteklenerek, çalışmamızda kullandığımız metodun veya benzer şeklinin kullanıldığı yeni hayvan çalışmalarının uygun olacağı ve bilime yeni katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Geçmişten Günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi. 2011;11(1):52-67.
2. Kurt E, Bavbek S, Pasaoglu G, Abadoglu O, Misirligil Z. Use of alternative medicines by allergic patients in Turkey. *Allergologia et immunopathologia*. 2004;32(5):289-94.
3. Damien Dorman H, Deans SG, Noble RC, Surai P. Evaluation in vitro of plant essential oils as natural antioxidants. *Journal of Essential Oil Research*. 1995;7(6):645-51.
4. Yaz A, Cingi C, Gürbüz MK, Bal C. Rinofototerapinin alerjik rinitli olgularda yaşam kalitesine etkisinin uzun dönem sonuçları. *Journal of Medical Updates*. 2012;2(2):63-9.
5. Conner D. Naturally occurring compounds. In 'Antimicrobials in foods'.(Eds PM Davidson, AL Branen) pp. 441–468. Marcel Dekker: New York; 1993.
6. Sadlon AE, Lamson DW. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. *Alternative medicine review*. 2010;15(1):33-43.
7. Schnitzler P, Schön K, Reichling J. Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Die Pharmazie*. 2001;56(4):343-7.
8. Harkenthal M, Reichling J, Geiss H, Saller R. Comparative study on the in vitro antibacterial activity of Australian tea tree oil, cajuput oil, niaouli oil, manuka oil, kanuka oil, and eucalyptus oil. *Die Pharmazie*. 1999;54(6):460-3.
9. Ballenger J. Burun ve Paranasal Sinüslerin Klinik Anatomi ve Fizyolojisi. Ballenger JJ, Snow JB.10-3.
10. Özcan M. In: Burun anatomi ve fizyolojisi. ed. C. K. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. ankara: güneş kitabevi; 2004. p. 455-461

11. Netter F. Atlas of Human Anatomy. second ed: Icon Learning Systems; 1997. p. 33-7.
12. G PR. Nasal anatomy and function. Facial Plastic Surgery. 2017;33(01):003-8.
13. Önerci M. ÖF Ü. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. ankara: Matsa Matbaacılık. 2001. p. 9-20.
14. ünäl a. Esbiothrin içeren sinek kovucu likitlerin burun mukozasına etkilerinin deneysel olarak araştırılması. samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2005.
15. Graney DO, SR B, JM F. Anatomy in Otolaryngology Head & Neck Surgery. 2: Mosby-Year Book inc; 1998. p. 757-69
16. A. D-L. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: M. G.ed. Scott-Brown"s Otolaryngology. Volume 1. 6th edition ed. Oxford: Butterworth-Heinemann,; 1997. p. 1-21.
17. Lundberg J, Tatemoto K. Pancreatic polypeptide family (APP, BPP, NPY and PYY) in relation to sympathetic vasoconstriction resistant to  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. Acta Physiologica Scandinavica. 1982;116(4):393-402.
18. Troy DB. Remington: The science and practice of pharmacy: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
19. Ugwoke MI, Verbeke N, Kinget R. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. Journal of pharmacy and pharmacology. 2001;53(1):3-22.
20. Poyrazoğlu E, Güngör A, Basutcu S, Yıldırım Ş, Candan H. Ksilometazolin ve psödoefedrinin sıçan burun ve trakea mukozasındaki etkileri. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi. 2001;8(3):194-8.
21. Cerrahisi ÖMES. İkinci baskı, Ankara. Kutsan ofset. 1999:1-24.
22. O. KBG. Sinuzitlerin patofizyolojisi. Endoskopik Sinus Cerrahisi. izmir.1999.
23. Meyerhoff W.L. SSD. Physyology of the nose and paranasal sinuses. In: MM. P, editor. Textbook of otolaryngology. WB. Saunders Company.1991.

24. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1990;247(2):63-76.
25. Weir N. Infective rhinitis and sinusitis. *Scott-Brown's Otolaryngology-Rhinology*. 1997;4:39-40.
26. Nuutinen J. Asymmetry in the nasal mucociliary transport rate. *The Laryngoscope*. 1996;106(11):1424-8.
27. KAZKAYASI M. ÜNAL G.ÇAKMAKÇI E. UZUN H. İZOTONİK-HİPERTONİK NAZAL İRRİGASYON.
28. Neena Washington C, Wils C. *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*. CRC Press, Taylor & Francis group; 2001.
29. Kublik H, Vidgren M. Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Advanced drug delivery reviews*. 1998;29(1-2):157-77.
30. El-Hameed MA, Kellaway I. Preparation and in vitro characterisation of mucoadhesive polymeric microspheres as intra-nasal delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1997;44(1):53-60.
31. ÖZSOY Y. Nazal yolla ilaçların verilmesi. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*.36(4):267-84.
32. Kuboyama Y, Suzuki K, Hara T. Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *The Journal of toxicological sciences*. 1997;22(2):153-60.
33. Hebel R. Stromberg M. editors. *Anatomy of the Laboratory Rat: the Wilkins and Wilkins Company, 428 E. Preston Street, Baltimore1976: Md. USA Library of congress cataloging in publication data*.
34. Popp JA. Monteiro-Riviere NA. Macroscopic,microscopic and ultrastructural anatomy of the nasal cavity, rat. *Respiratory system: Springer;* 1985. p. 3-10.
35. Gaafar H, Girgis R, Hussein M, El-Nemr F. The Effect of Ammonia on the Respiratory Nasal Mucosa of Mice. *Acta Oto-Laryngologica*. 1992;112(2):339-42.

36. Roberts ES, Soucy NV, Bonner AM, Page TJ, Thomas RS, Dorman DC. Basal gene expression in male and female Sprague-Dawley rat nasal respiratory and olfactory epithelium. *Inhalation toxicology*. 2007;19(11):941-9.
37. Koç C. Nonalerjik Rinitler Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara Türkiye:Güneş kitabevi Ltd; 2004. p. 495-515.
38. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1998;81(5):478-518.
39. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2.baskı ed: Asya Tıp Kitabevi.; 2007. p. 413-45.
40. Bachert C, Van Cauwenberge P, Olbrecht J, Van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693-8.
41. Kurukulaaratchy R, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad S. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(6):851-9.
42. Williams OW, Sharafkhaneh A, Kim V, Dickey BF, Evans CM. Airway mucus: from production to secretion. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2006;34(5):527-36.
43. Charnock DR, Settipane RA. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Nonallergic Rhinitis: CRC Press*; 2016. p. 45-56.
44. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46(9):1139-51.
45. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, al. e. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update *Allergy*. 63(Suppl 86):2008. p. 8-160.
46. Bavbek S. In: Bavbek S, editor. Klinik ve tanı yöntemleri Allerjik Rinit. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003. p. 48- 60.
47. Tekat A. Rinosinüzitler. 2008.
48. Bachert C. Persistent rhinitis—allergic or nonallergic? *Allergy*. 2004;59:11-5.

49. Bardana Jr EJ. Occupational asthma and related respiratory disorders. *Disease-a-Month*. 1995;41(3):145-99.
50. Douwes J, Wouters I, Dubbeld H, van Zwieten L, Steerenberg P, Doekes G, et al. Upper airway inflammation assessed by nasal lavage in compost workers: a relation with bio-aerosol exposure. *American journal of industrial medicine*. 2000;37(5):459-68.
51. Hauser R, Elreedy S, Hoppin JA, Christiani DC. Upper airway response in workers exposed to fuel oil ash: nasal lavage analysis. *Occupational and environmental medicine*. 1995;52(5):353-8.
52. Ellegård E, Hellgren M, Torén K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2000;49(2):98-101.
53. Lin C-Y, Cheng P-H, Fang S-Y. Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2004;113(2):147-51.
54. Önerci M. ed. Önerci M. *Catarrhalis: Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması Rinitler* .1991; p. 76-8.
55. Stringer SP. Atrophic rhinosinusitis: progress toward explanation of an unsolved medical mystery. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011;11(1):1-7.
56. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):S1-S84.
57. Naclerio R, Creticos P, Norman P, Hamilton R. 325 Intranasal steroids suppress the seasonal rise in antigen-specific IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1991;87(1):221.
58. Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy*. 1993;48(7):476-90.
59. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from



human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respiratory medicine*. 2001;95(5):408-14.

60. Johansson S-Å, Andersson K-E, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man. *European journal of clinical pharmacology*. 1982;22(6):523-9.

61. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000;105(2):E22.

62. Bousquet J, Reid J, Van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica G, Demoly P, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008;63(8):990-6.

63. James I, Campbell L, Harrison J, Fell P, Ellers-Lenz B, Petzold U. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhino-conjunctivitis. *Current medical research and opinion*. 2003;19(4):313-20.

64. Kayaalp O. Solunum Sistemleri ile ilgili ilaçlar. tıbbi farmakoloji. 7 ed 1997.

65. Ramey J, Bailen E, Lockey R. Rhinitis medicamentosa. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2006;16(3):148.

66. Bende M, Löth S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1986;100(3):285-8.

67. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2006;31(5):360-7.

68. Rodrigo GJ, Yañez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2006;96(6):779-86.

69. Scadding G, Durham S, Mirakian R, Jones N, Leech S, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008;38(1):19-42.

70. Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;142(5):654-8.
71. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Ricca V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2004;36(2):67-70, 2.
72. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, Calli C, Yilmaz O, Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35(1):61-6.
73. Ural A, Oktemer TK, Kizil Y, Ileri F, Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2009;123(5):517-21.
74. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *International archives of allergy and immunology*. 2010;151(2):137-41.
75. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1).
76. Cingi C, Aynaci S, Cakli H, Cingi E, Özüdogru E, Keçik C, et al. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *Acta otorhinolaryngologica italica*. 2005;25(4):214.
77. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(12).
78. Töre N. Çörek otu ve nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılması. 2016.
79. BAŞARAN A. Doğal aromaterapötik bitkiler ve uçucu yağlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2009;29(5):86-94.

80. Romeo V, DeMeireles J, Sileno A, Pimplaskar H, Behl C. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 1998;29(1-2):89.
81. Elizabeth WM. *Major herbs of Ayurveda*. first ed. london: Copyright Licensing Agency; 2002. p. 134-40.
82. Pabst R. Exposure to formaldehyde in anatomy: an occupational health hazard? *The Anatomical Record*. 1987;219(2):109-12.
83. Canbilen A, Sezen Ş, Avunduk M, Çon N. Formaldehit ve toksik etkileri. *Genel Tıp Dergisi*. 1999;9(1):33-9.
84. Schachter EN, Witek Jr TJ, Tosun T, Leaderer BP, Beck GJ. A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1986;41(4):229-39.
85. Humans IWGotEoCRt, Cancer IAfRo, Organization WH. *Some industrial chemicals*: World Health Organization; 2000.
86. Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT. Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicology and applied pharmacology*. 1991;111(3):409-21.
87. Heck dHA, Casanova M, Starr TB. Formaldehyde toxicity—new understanding. *Critical reviews in toxicology*. 1990;20(6):397-426.
88. KUMAR DP. *ANATOMICAL STUDIES OF ETHMOTURBINATES IN INDIAN PIG (Sus scrofa domesticus)*. 2016.
89. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon S-Y. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat. *American journal of rhinology & allergy*. 2011;25(3):e112-e6.
90. Karaki M, Akiyama K, Mori N. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40(3):277-81.
91. Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H, Kamei C. Effects of peppermint (*Mentha piperita* L.) extracts on experimental allergic rhinitis in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2001;24(1):92-5.

92. Yoruk O, Gur F, Uyanik H, Yasar M, Mutlu V, Altas E, et al. Antioxidant effects of *Nigella sativa* in the treatment of experimentally induced rhinosinusitis. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2010;3(2):132-7.
93. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, et al. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2003;17(10):1209-14.
94. Oysu C, Tosun A, Yilmaz HB, Sahin-Yilmaz A, Korkmaz D, Karaaslan A. Topical *Nigella sativa* for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(3):269-72.
95. Cingi C, Eskiizmir G, Burukoğlu D, Erdoğan N, Ural A, Ünlü H. The histopathological effect of thymoquinone on experimentally induced rhinosinusitis in rats. *American journal of rhinology & allergy*. 2011;25(6):e268-e72.
96. Harkema JR, Hotchkiss JA, Barr EB, Bennett CB, Gallup M, Lee JK, et al. Long-lasting effects of chronic ozone exposure on rat nasal epithelium. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1999;20(3):517-29.
97. Santos F, Rao V. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1, 8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2000;14(4):240-4.
98. Juergens UR, Engelen T, Racké K, Stöber M, Gillissen A, Vetter H. Inhibitory activity of 1, 8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2004;17(5):281-7.
99. Juergens LJ, Racké K, Tuleta I, Stoeber M, Juergens UR. Anti-inflammatory effects of 1, 8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: A novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? *Synergy*. 2017;5:1-8.

100. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Reppes R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*. 2003;97(3):250-6.
101. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for herbal medicines*: Thomson, Reuters; 2007.
102. Santos F, Silva R, Campos A, De Araujo R, Júnior RL, Rao V. 1, 8-cineole (eucalyptol), a monoterpene oxide attenuates the colonic damage in rats on acute TNBS-colitis. *Food and Chemical Toxicology*. 2004;42(4):579-84.
103. Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respiratory research*. 2009;10(1):69.

