

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARIN NAZAL LAVAJ SIVILARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NİTRİK OKSİT METABOLİTLERİ VE
KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU

Uzmanlık Tezi

Dr. Zerrin ÖZERGİN COŞKUN

TRABZON - 2003

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARIN NAZAL LAVAJ SIVILARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NİTRİK OKSİT METABOLİTLERİ VE
KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zerrin ÖZERGİN COŞKUN

Trabzon - 2003

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ALERJİK RİNİTLİ HASTALARIN NAZAL LAVAJ SIVILARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NİTRİK OKSİT METABOLİTLERİ VE
KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU**

Uzmanlık Tezi

Dr. Zerrin ÖZERGİN COŞKUN

Tez danışmanı : Prof. Dr. Mehmet İMAMOĞLU

Trabzon - 2003

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖNSÖZ	II
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
3.MATERYAL METOD	20
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7.ÖZET	48
8.SUMMARY	49
9.KAYNAKLAR	50

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam ve tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet İmamoğlu'na , ve hocalarım Prof. Dr. Hayrettin Muhtar'a , Doç. Dr. Refik Çaylan'a , Doç. Dr. Abdülcemal Işık'a ;

Bu çalışmadaki katkı ve yardımlarından dolayı başta sayın hocam Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Orhan Değer olmak üzere, Biyokimya ABD araştırma görevlisi Meltem Çolak'a ve diğer Biyokimya ABD çalışanlarına ;

Gösterdiği tüm özveri ve yardımları için eşim Atilla Coçkun'a

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım .

GİRİŞ

Rinitler toplumda en sık karşılaşılan hastalık gruplarından biridir. Alerjik rinit özellikle gelişmiş toplumlarda; nüfusun %10-30'unu etkileyen , immünolojik ve diğer kronik hastalıklar arasında en sık görülen ve insidansı giderek artan bir hastalıktır (1) . Alerjik rinit hem sosyal hem de ekonomik açıdan önemli sorunlar oluşturmasına karşın ölümcül bir hastalık olmadığı için çoğu zaman gereken önem verilmemektedir. Bu nedenle gerek rinitlerin gerekse rinit komplikasyonlarının doğrudan tedavi giderleri, dolaylı olarak da işgücü ve okul gücü kayıpları ciddi bir sosyoekonomik sorun ortaya çıkarmaktadır. A.B.D.'de 1995 yılında , sinüzit ve astım giderleri hariç olmak üzere, sadece alerjik rinit nedeniyle yapılan doğrudan ve dolaylı harcamalar 2.7 milyar dolardır(2). Türkiye'de maliyet hesaplamaları için istatistiksel veriler yeterli olmasa da, rinit prevalansının % 10-20 arasında değiştiği göz önünde bulundurulursa, alerjik rinit harcamalarının, Türkiye'de de azımsanmayacak miktarlara ulaştığını tahmin edebiliriz.

Alerjik rinit (AR), Ig E bağımlı tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık , bol ve sulu burun akıntısı , burun tıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize bir inflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır (1). Bu mukozal inflamasyon ve hava yolu hiperaktivitesi yüzlerce farklı mediatör tarafından regüle edilir. Hava yolunda üretilen ve aktif olan mediatörlerden biri de nitrik oksit (NO) dir. Nitrik oksit, vücutta endotel hücreleri dışında farklı birçok organda sentez edilip salınarak; vazoregülasyon, hemostaz, nörotransmisyon, immün defans gibi farklı fizyolojik olaylarda aktif rol oynar. Nitrik oksit'in hava yolunda ve paranazal sinüslerde şaşırtıcı olarak yüksek konsantrasyonda bulunması , yeni terapötik hedeflerin belirlenmesinde ve hava yolu inflamasyonunun monitörize edilmesinde yeni imkanlar sunmaktadır (3) .

İnstabil NO'in stabil ürünleri nitrit ve nitratın nazal lavaj ölçümü , NO konsantrasyonunun ölçümü için indirek bir methoddur. Literatürde alerjik rinitlerde nazal NO'in ölçülebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. İn hale steroid tedavisi sonrası

NO düzeyinde değişme olmadığını belirten yayınlar olmakla birlikte bu yayınlarla uyuşmayan , NO seviyesinde azalma olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (4, 5, 6) .

Yaptığımız bu çalışmada K.T.Ü Tıp Fakültesi KBB Polikliniğine alerjik rinit şikayetleriyle başvurarak alerjik rinit tanısı almış 44 hastada tedavi öncesinde nazal lavajda nitrik oksit metabolitleri ölçüldü. Alerjik rinitli hasta grubunun yarısına nazal steroid , yarısına oral antihistaminik verilerek tedavi sonrası nazal lavajda nitrik oksit metabolitlerine tekrar bakıldı. Tedavi öncesi değerler hem normal sağlıklı gruptaki değerler ile hem de tedavi sonrası değerler ile karşılaştırıldı. Hastaların klinik ve labaratuvar bulgularıyla NO düzeyi arasında korelasyon araştırıldı.

Alerjik rinit tanısı , tedavisi ve takibi çoğu zaman zahmetli ve masraflıdır. Özellikle AR'in tedavisinde kullanılan ilaçların ve immünoterapinin yan etkilerinin fazla olması ve uzun zaman gerektirmesi araştırmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. NO de bu araştırmalar sonucu AR'de yeni ortaya konmuş mediatörlerden biridir.

Literatürde, alerjik rinit tedavisinde kullanılan farklı ilaç gruplarının nazal nitrik oksit düzeylerine etkileriyle ilgili çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışma da bu konudaki ilklerden bir tanesi olarak hem nazal fizyolojide NO'in rolüyle ilgili ileri araştırmalar hem de alerjik rinitlerin tedavisinde yeni farmakoterapotik yaklaşımlar için bir basamak olabilir.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Burun solunum sisteminin en üst bölümünü oluşturur. Eksternal yapısı , yaklaşık 2/5'lik üst kısmı kemik 3/5'lik alt kısmı kartilajdan oluşan piramit şeklindedir. Orta hatta , kranial kavite ile oral kavite arasında bulunur. Önde nostriller aracılığı ile yüze , arkada koana narium aracılığıyla nazofarinkse açılır. Burun anatomisi eksternal burun ve internal burun olmak üzere iki kısma ayrılabilir.

Eksternal Burun

Kemik çatıyı oluşturan kemikler , nazal kemikler , maksillanın frontal proçesi ve frontal kemiğin nazal spinidir. Kıkırdak çatıyı oluşturan kıkırdaklar ise septal kartilaj, üst lateral kartilaj ve alar kartilajdır.

İnternal Burun

Burunun internal kısmı , orta hatta yerleşen nazal septum tarafından iki bölüme ayrılır. Nazal septum kemik ve kartilaj komponentden oluşur. Nazal kavitenin üst, alt , medial , lateral duvarları mevcuttur. Üst duvarı oluşturan kemik yapılar önden arkaya doğru nazal kemikler , frontal kemiğin nazal spini , ethmoid kemiğin kribriform plate'i, sfenoid kemiğin ön ve alt yüzüdür. Alt duvarın 2/3 ön kısmını maxillanın processus palatinusu , 1/3 arka kısmını da palatin kemiğin horizontal laminası oluşturur. Nazal kavitenin medial duvarını septum oluşturur. Lateral duvarı oluşturan kemikler; maksillanın frontal proçesi, lakrimal kemik, ethmoid kemik ve palatin kemiğin lamina perpendikularisidir. Lateral duvarda 3 adet nazal konka bulunur. Üst ve orta konka ethmoid kemiğe ait olmasına rağmen alt konka kendine has bir kemiktir.

Palatin kemiğin lamina perpendikularisinin üst kenarında bulunan incisura sfenopalatina , sfenoid kemiğin korpusu ile eklem yaparak foramen sfenopalatinayı

oluşturur. Foramen sfenopalatina , fossa pterygopalatinayı üst meatusa bağlar. Foramen sfenopalatinadan sfenopalatin damar ve sinirler geçer.

Lateral duvarda; orta konka kaldırıldığında ortaya çıkan kemik kabartıya bulla ethmoidalis denir. Ethmoid kemiğin iç yan yüzüne tutunarak başlayan ve bulla ethmoidalisin altından geçerek arkaya doğru uzanan yapıya processus uncinatus adı verilir. Frontal sinüs , maksiller sinüs ve ön orta ethmoid hücrelerin ostiumları ile orta konka , processus uncinatus ve bulla ethmoidalisin birlikte oluşturdukları anatomik yapıya osteomeatal kompleks denir.

Nazal kavitenin arterleri; a. carotis eksterna ve internanın dallarından gelir. Arteria carotis internanın bir dalı olan a. oftalmikadan ayrılan a. ethmoidalis posterior cribriform plate'den burun içine girer, üst konka ve septumun superior kısmına gider. A. oftalmikanın diğer dalı olan a.ethmoidalis anterior daha geniştir ve cribriform plate den geçerek lateral duvar ve septumun ön üst bölümünü besler. A carotis eksternanın fasial dalının üst dudak hizasında verdiği a. labialis superior dalı, septumun ön alt bölümünü besler. A. carotis eksternanın uç dalı a. sfenopalatina , foramen sfenopalatinadan nazal caviteye girer, lateral duvarın ve septumun posterior kısmını besler . A.carotis eksternanın diğer uç dalı a.maksillaris interna fossa pterygopalatina içinde palatina descendens dalını verir. Bu dal foramen palatina majus ve minusdan geçerek a. palatina majus ve minus adını alır. A palatina majus foramen incisivum'dan geçip septumu besleyen bir dal verir.

Nazal kavitenin üst kısmının venleri ethmoidal venler ve oftalmik ven aracılığıyla kavernöz sinüse , arka kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığı ile internal ve eksternal juguler venlere dökülür. Nazal kavitenin ön kısmının lenfatik drenajı submandibular nodlara , arka kısmının lenfatik drenajı derin servikal nodlara olur.

Nazal kavitenin innervasyonu, koku duyusu , sensorial ve otonomik innervasyon olmak üzere 3 şekilde olur. Koku duyusunu sağlayan n.olfaktorius nazal kaviteyi örten mukozanın 1/3 üst kısmında bulunan olfaktör hücrelerin aksonları tarafından oluşturulur. Sensorial innervasyon trigeminal sinirin oftalmik ve maksiler dalları ile olur. N.oftalmikusun bir dalı olan n. nasosiliaris , n.ethmoidalis anterior ve posterior dallarını verir. N ethmoidalis anterior septum ve lateral duvarın ön üst kısımlarında , frontal ve ön ethmoid hücrelere dağılan dallar verir. N ethmoidalis posterior ise arka ethmoid hücrelere dağılan dallar verir. Pterygopalatin ganglionda , maksiller sinirden

ayrılan posterosuperior dal nazal lateral duvar ve septumun arka kısmını innerve eder. N. maksillarisin dalları olan n. sfenopalatinus , greater palatin sinir , infraorbital sinir nazal cavitenin sensorionöral innervasyonunu sağlar.

Nazal kavitenin parasempatik innervasyonu beyin sapında nukleus solivatorius superiordan başlar. N intermedius ve n fasialis içinde ilerleyen parasempatik lifler, geniculat ganglion hizasında greater petrozal siniri (n. petrosus superfisialis major) oluştururlar. Sempatik lifler de birinci torasik spinal sinir içinde üst sempatik gangliona gelirler. Postganglionik sempatik lifler derin petrosal sinir adını alarak, greater petrosal sinir ile birleşirler. Bu birleşmenin sonucu hem parasempatik hem de sempatik lifler içeren Vidian sinir (n canalis pterygoideus) oluşur. Vidian sinir pterygoid kanaldan geçerek fossa pterygopalatinada , ganglion pterygopalatinaya gelir. Parasempatik ve sempatik lifler bu gangliondan sonra maksiler sinirin dalları ile nazal caviteye ulaşır (7, 8 , 9)

Nazal Fizyoloji:

Burunun 5 önemli fonksiyonu vardır. 1-Koku alma 2- Solunum 3- Fonasyonda rezonans 4- Havayı nemlendirme ısıtma 5- Havadaki partikülleri filtre etme.

Her 24 saatte bir burun boşluklarından yaklaşık 150 metreküp hava geçer. Nefes almanın oluşturduğu negatif basınç , paranazal sinüslerin boşaltımı için gereklidir.

Nazal mukoza ; olfaktor ve respiratuar bölge olarak ikiye ayrılır . Respiratuar mukoza zengin kan damarları , glandüler doku ve mukosilier sistemden oluşmuştur. Böylece filtre edici , nemlendirici ve ısı değişimini sağlayıcı görevlerini yerine getirir. Solunan havadaki 4.5 milimikron çapına kadar partiküllerin %85'inin temizlenmesi nazal vestibüldeki kıllar vasıtasıyla olur. Burun silyumları 6-8 mikron uzunluğundadır ve saniyede 10-15 kez hareket ederler (10) . Bunların süpürme yönü sinüs ostiumundan öteye ve orofarinkse doğrudur.

Nazal mukoza fonksiyonlarını regüle etmek için yoğun olarak sempatik, parasempatik ve sensitif sinirlerle innerve edilmiştir. Bu sensitif ve otonomik sinirler koruyucu refleks olan hapşırma , sekresyon ve konjesyonda da önemli rol alırlar.

Nazal mukoza vaskülaritesi , rezistans damarlardan (arter ve arteriol) , exchange damarlarından (subepitelial ve derin glandüler kapiller ağdan) , kapasitans damarlardan (ven ve venöz erektil doku) ve şant damarlarından oluşur. Venöz sinüzoidlerde kan göllenmesi mukozal şişmeye ve hava yolu obstruksiyonuna neden

olur. Venöz sinüzoidlerde biriken kan miktarını regüle eden arteriollerin tonusu , arteriovenöz anastamozlar ve muskuler venöz damarlardır (11) .

Nazal kavitede gland ve damarlar sempatik ve parasempatik sistem tarafından innerve edilir. Sempatik liflerin primer transmitteri noradrenalindir(NA). Parasempatik sinirlerde ana transmitter asetilkolindir(Ach) . Bununla birlikte periferik parasempatik sinir terminallerinde Ach'e ilave olarak co-transmitterler de saptanmıştır. Sphenopalatin ganglionu da içine alan burun parasempatik sinirlerinde nitrik oksit sentetazın (NOS) varlığı gösterilmiştir(11). Bu da NO'in parasempatik nörotransmisyonunda önemini göstermektedir. Daha önemlisi NO'in hava yolunda nonadrenerjik nonkolinerjik bronkodilatatör nörotransmitter olduğu öne sürülmüştür. (12). Nazal mukozada sensorial sinirlerde substans P(SP), nörokinin A gibi değişik nöropeptidler saptanmıştır. SP'nin vazodilatatör etkisi , arteriol damarların endotelinde nörokinin 1 reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla , aynı anda birlikte damarların düz kaslarında NO salınımı da olur(11).

NO SENTEZİ VE NO' in ÖZELLİKLERİ :

İlk olarak 1987 de NO'in insan hücrelerinde üretimi gösterilmiş ve 1 yıl sonra da insan memeli hücrelerinin NO ile haberleştiği ortaya konmuştur. 1993 yılına gelindiğinde ise NO'in biyolojisi üzerine 1000'den fazla makale yayınlanmıştır. Biyolojik mediatör olabileceği tahmin bile edilemeyen NO artık hipertansiyondan septik şoka ve demansa kadar bir çok hastalığın patogenezinin oturtulmuştur. Nazal kavitede nazal mukozada ve sinüs hücrelerinde yüksek oranda NO üretiminin ortaya konulmuş olması , KBB alanında da NO'e başka bir boyut katmış ve önem kazandırmıştır (5, 6, 13).

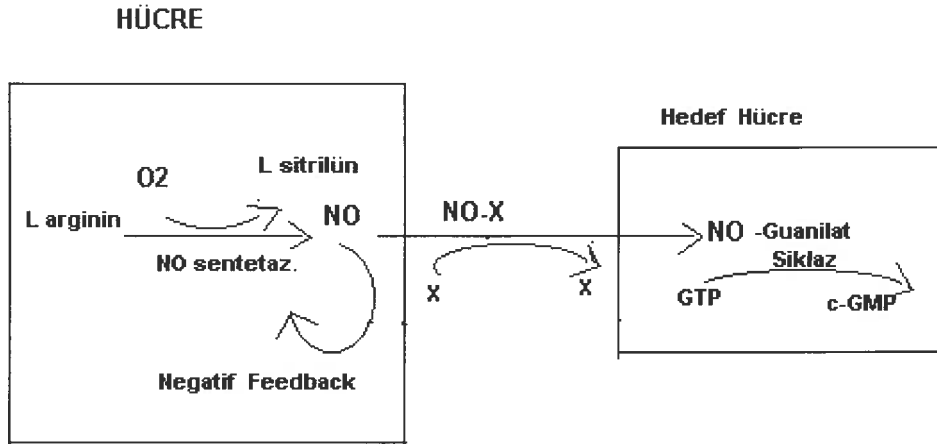
NO , L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile sentezlenir. NOS enziminin 3 farklı izoformu mevcuttur. **1-Endotelial (e NOS)** , **2-nöronal (n NOS)**, **3-indüklenebilen (i-NOS)** . Endotelial NOS ve n-NOS , Ca⁺⁺ bağımlı enzimlerdir ve düşük düzeyde enzim üretimleri mevcuttur. İndüklenebilir NOS ise Ca⁺⁺ dan bağımsız ve yüksek düzeyde NO üretim kapasitesine sahiptir. Nöronal NOS ve eNOS hücrede devamlı bulunduğu için yapısal (constitutive cNOS)olarak adlandırılır, uyarılmayla geçici ve düşük miktarlarda salınır.

NO, serbet bir radikaldır ve bu yüzden oldukça reaktiftir. Bir kaç saniye içinde yarılanarak diğer serbest radikallerle birleşir. Biyolojik sistemde hızlıca nitrit ve nitrate

dönüşür . NO sentezi negatif feed back ile NO üretimini azaltır. Kısa süreli yarı ömrünün olması ve yüksek reaktivasyon göstermesi , hücre içinde ve hücreler arasında yerel haberci molekül olduğunu göstermektedir (14).

Endotelial ve nöronal enzim isoformlarınca nitrik oksitin ana hedefi soluble guanilat siklaz gibi gözükmektedir. NO biyolojik sistemlerdeki etkisini guanilat siklaz enziminin ‘‘Hem’’ komponentindeki demire bağlanarak yapar . Bunun sonucunda guanilat siklaz aktif hale gelir, siklik guanazin 3¹-5¹ monofosfat (c-GMP) artar, intrasitozolik kalsiyum konsantrasyonu düşer, kalsiyum bağımlı potasyum kanalları açılır, potasyum dışarı çıkar ve hiperpolarizasyon sonucu düz kas relaksasyonu gelişir. (şekil-1)

Sekil -1



NO yüksüz bir molekül olduğu için sıvı ortamlarda serbestçe difüze olabilir ve hücre membranlarından rahatça geçebilir. Dokuda yarılanma zamanı 10-60 sn olarak hesaplanmıştır (15) . Gaz fazındaki NO , su ve plazmada hızla oksijenle reaksiyona girip stabilitesi saatler süren nitrite (NO₂⁻) dönüşür.Tam kanda ise nitrit çok etkili inaktifleştiricisi olan hemoglobin ile reaksiyona girer, nitrata (NO₃⁻)dönüşüp idrarla atılır. Nitrit ve nitratın biyolojik aktiviteleri yoktur, ancak endojen NO yapımını yansıtan iyi birer göstergedirlere (16) .

Nöronal NOS (n NOS) : İlk bulunan NOS'dır. Nöronal NOS , beyinde nöron hücrelerinde , periferik sinir sisteminde postganglionik parasempatik nöronlarda bulunur.Nöronal NOS , fare sphenopalatin ganglionunda ve burunda perivasküler parasempatik sinirlerde Ach ve VIP ile birlikte tesbit edilmiştir(11). Nonadrenerjik -

nonkolinerjik sinirlerden kalsiyuma bağı NO sentezinden sorumlu tutulmaktadır. nNOS geni 12 q 24-2 _ 24-31 kromozom bölgesinde bulunmaktadır.

İndüklenebilir NOS (iNOS): İndüklenebilir NOS bir çok hücrede , vasküler düz kaslarda , kalp kasında immün hücrelerde ve hepatositlerde üretilebilir. Bakteriyel polisakkaritler, IL -1, TNF α , IFN γ ve MIF (migrasyon inhibitör faktör) gibi sitokinler ve büyüme faktörleri ile indüklenebilen hücrelerde ve makrofajlarda ortaya çıkar. iNOS geni 17 p 11-7 de lokalizedir.Yapısında kalmoduline sıkıca bağlıdır ve bu nedenle aktivasyonu için ekzojen Ca ihtiyacı yoktur (17). İndüklenebilir form olup, bir kere indüklenince uzun süreli ve yüksek konsantrasyonda NO salınımını sağlar. Bu sentezde hız kısıtlayıcı basamak ortamdaki L-arginin miktarıdır.

Endotelial NOS (e NOS): Endotelial NOS damar endotel tabakasında mevcuttur. Ayrıca eNOS , insan nazal mukozası vaskuler dokusunda , m RNA hibridizasyon yöntemiyle tesbit edilmiştir. (11, 13). Kan akımı ve kan basıncının düzenlenmesi için endojen nitrovazodilatatör sistem olarak çalışan , vaskuler tonusu düzenleyen bazal NO salınımından sorumludur. Endotelial NOS'ı aktive eden en önemli uyarıcı kan akış hızı ve vizkozitesindeki artıştır. Geni 7. kromozomdadır. Aynı kromozom p450 redüktazı da içermektedir.

L-arginin guanido analogları L arginin yerine geçerek NO yapımını kompetatif olarak bloke ederler. Bunlar; Ng monometil -L arginine (L-NMMA) , Ng -nitro -L arginin (L-NNA) , Ng -nitro -L-arginin metil ester (L- NAME) , Ng-asimetrik dimetil -L-arginine (L-ADMA) olarak sıralanabilir

Tablo-1 :Bazı NOS inhibitörleri (18)

Sınıf	cNOS	iNOS
Substrat analogları	L-NMMA L-NNA L-NAME L-ADMA	L-NMMA L-NNA L-NAME L-ADMA
Flavoprotein Bağlayıcılar	Difenilen iyodonyum	Difenilen iyodonyum İyodonyum difenil Di-ethieniliyodonyum
Kalmodulin Bağlayıcılar	Kalsinörin Trifloraparazin	Bilinmiyor
Hem Bağlayıcı	Karbonmonoksit	Karbonmonoksit
BH4 azaltıcı		2,4diamino-6hidroksi pirimidin
İndüksiyon inhibitörleri	Bilinmiyor	Kortikosteroidler TGF β 1,2,3 IL-3, IL-4, IL-10 Makrofaj deaktivasyon faktör

NO'in seçici olarak pulmoner damarlarda vasodilatatör etki yaptığı gösterilmiştir(19). İndüklenebilen NOS'ın aktive makrofajlar , lenfositler ve nötrofillerde bulunması NO'in immün yanıt ve inflamasyonda rol aldığını göstermektedir(14). Artmış NO düzeyi doğrudan hücrelerin enzim-protein sistemlerini etkileyerek veya superoksit radikali ile reaksiyona girip peroksinitrit oluşturarak zararlı olmaktadır.(20) Farelerde iritan bir madde olan “ carragenon ” enjeksiyonunu takiben oluşan erken inflamasyonda cNOS salınımı yüksek iken , geç inflamatuvar cevapta i NOS salınımının ön planda olduğu gösterilmiştir.(21) Nötrofillerden fazla miktarda salınan NO ; parazit , fungi protozoa ve mikobakteri gibi intrasellüler mikroorganizmalara karşı sitotoksik etki göstermektedir(22)

ALLERJİK RİNİTTE FİZYOPATOLOJİ :

Alerjik rinit Ig E'ye bağımlı Tip I hipersensivite reaksiyonudur. Bir çok mediatör, hücreler, vasküler yapı ve bezler arasında oluşan etkileşim, klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır. Alerjik rinit mukozal inflamasyonla karakterize bir hastalıktır ve sıra ile şu basamaklar gerçekleşir.1- Antijen sunumu 2-T hücre farklılaşması 3-Ig E sentezi 4- Mast hücre degranulasyonu

Antijen sunumu: Solunum mukozası pikogramdan nanogram boyutuna kadar değişen boyutlarda bir çok alerjene maruz kalmaktadır. Bu antijenler nazal mukozada antijen sunan hücreler (ASH/ APC) tarafından alınarak proteolitik olarak 4-7 aminoasit uzunluğundaki peptidlere parçalanır. ASH tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleşir . Th0 hücrelerinin Th2 hücrelerine dönüşümü gerçekleşir. Bu dönüşüm sırasında bir çok mediatör ve hücre görev yapar.T helper CD4 hücresi ; IL2, IL18 varlığında Th 1 hücrelerine , IL 4 varlığında ise Th2 hücrelerine farklılaşma gösterir. Th₂ hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL4, IL5, IL9, IL10, IL13, CSF (granulosit makrofaj koloni stimulating faktör) salgılar. IL4 , atopik ortamı oluşturacak pozitif feedback etkisi oluşturur.

Ig E Sentezi : T hücre yüzeyinde süratle CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu ortaya çıkan CD 40 ligandı , B hücre yüzeyinde daha önceden mevcut olan CD 40 ile birleşir. Bu birleşme CD 28 (T hücre) ve B7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. CD 28 ile B 7 arasındaki bu bağlantı Th 2 hücresinden IL 4 salınımını da arttırır . B hücresinden Ig E salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL 4

ve CD40- CD40 ligandının oluşumudur. Bu uyarılar gerçekleştiği zaman B hücresinden epsilon ağır zincir sentezi başlar. Bu olaya da Ig E izotip değişimi adı verilir.

Mast Hücre Degranülasyonu: B lenfositler tarafından salgılanan Ig E , mast hücresi ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Ig E reseptörlerine bağlanır. Ortamda olan allerjenin varlığında Ig E molekülleri arasında köprüleşme oluşur. Bu köprüleşme sonucu hem mast hücrelerinden mediatör salınımı olurken , hem de yeni mediatör sentezi başlar. Allerjenle karşılaşma sonrası 10-30 dakika içinde mast hücrelerinden mediatör salınımı sonucu hapşırma , burun akıntısı ve burun kaşıntısı semptomlarıyla ortaya çıkan bu reaksiyon , erken faz alerjik yanıt adını alır. Bu yanıtta rol alan ve mast hücresinden salgılanan mediatörler ve etkileri şu şekildedir;

Histamin, PGD 2, LTC 4, Kininler, Kimaz;	Bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu, ödem, vazodilatasyon, sinir sitümlasyonu
IL5, IL6 , TNF α , Triptaz, PAF;	Lokosit aktivasyonu
IL 5, IL6 , TNF α , Triptaz, LTC 4, PAF ;	Lökosit migrasyonu
IL 4, IL 5, LTC 4 , TNF α ;	Lökosit adezyonu
IL 4 , IL 13 ;	Ig E sentezi

Geç Faz Yanıtı:

Erken faz yanıtından 4-6 saat sonra mukozaya inflamatuvar hücre akışına bağlı olarak geç faz yanıtı oluşur. Bu hücre akışını ve dokuya infiltrasyonu sağlayan ise adezyon molekülleridir. Geç faz reaksiyonunda en önemli görev alan hücreler eozinofillerdir. Aktive olan eozinofillerden salgılanan sitokinler , kemokinler ve katyonlar bir yandan doku harabiyetine yol açarken, diğer yandan otokrin ve parakrin şekilde inflamasyonu arttırmaktadır.

Eozinofillerden salgılanan mediatörler ve etkileri :

IL 3, IL 5,GM-CSF ;	Eozinofil yaşamını uzatırlar.
IL 5, Eotaksin , Rantes ;	Eozinofil infiltrasyonunu artırır.
IL3, IL4, GM-CSF ;	Mast hücresi Ig-E sentezini artırır.
IL8;	Nötrofil ve bazofil infiltrasyonunu artırır.
TNF α ,IL 1, IL 4;	Adezyon moleküllerini artırır.
TGF,PGF;	Fibroblast kollajen üretimini artırır.
Lökotrienler ;	Glandüler sekresyon.
Katyonik proteinler ;	Epitelial hücre dökülmesi.

Adezyon Molekülleri :

Alerjik inflamasyonda rol oynayan 3 ana grup adezyon molekülü mevcuttur. Erken fazda mediatörlere bağlı olarak endotel aktivasyonu olur ve selektin denen adezyon molekülleri hücre yüzeyine taşınır. Selektinlerle inflamatuvar hücreler arasında gevşek bir bağlantı oluşur. Daha sonra lokosit üzerindeki integrinlerin ekspresyonunda bir artış meydana gelir ve lokosit ile endotel arasında daha önce oluşmuş olan bağlantıyı sıkılaştırır. Bunun sonucunda da lokositler transendotelial migrasyona uğrayarak endotelial hücreler arasından damar dışına çıkarlar. Bu migrasyonu B1 ve B2 integrinler ile immunglobulin ailesine ait adezyon molekülleri sağlar. Alerjik reaksiyonda inflamasyonda yer alan adezyon moleküllerinin bir kısmı artarken , bir kısmı da baskılanır.

IL 4 , adezyon molekülleri üzerindeki hücreselektiviteyi etkiler ve eozinofil infiltrasyonunu artırır. Alerjik rinitte IL 1 ve IL 4 ; E selektin , interselüler adezyon molekülü (ICAM 1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM 1) ekspresyonunu artırarak eozinofil ve bazofil infiltrasyonunu sağlarlar. Geç faz reaksiyonunda artış gösteren diğer iki hücre grubu ise epitel hücreleri ve submukozal salgı yapan hücrelerdir. Epitel hücreleri çeşitli sitokin ve mediatörler salgırlar ve glandüler yapı normal kişilerde %15 iken alerjik riniti olanlarda bu oran % 25 'e yükselir.

KLİNİK :

Alerjik rinitler , sıklıkla 1- mevsimsel (intermitan-akut-kısa süreli) ve 2-perennial (persistan-kronik-uzun süreli) alerjik rinit olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Bu iki tablonun özellikleri ayrı ayrı tanımlanmış olsa da , zaman zaman mevsimsel alerjik rinitler beklenden daha geniş bir süreye yayılır ve bazen her iki klinik tablo birlikte ortaya çıkabilir.

Mevsimsel Alerjik Rinit (MAR):

Saman nezlesi ve polinozis terimleri de bu klinik tablo için kullanılır. MAR'ın semptomları nazal konjesyon, berrak sulu burun akıntısı, paroksizmal hapşırma ve kaşıntıdır. Hapşırma en karakteristik belirti olup hastayı yorgun bırakacak şekilde arka arkaya 10-20 kere ve daha çok sabahları ortaya çıkar. Burun tıkanıklığı ise daha çok mevsimin başlangıcında ve özellikle akşam saatleri ve gece daha belirgindir. Semptomların en karakteristik özelliği ; duyarlı olunan bitkinin polen mevsimi süresince tekrarlamasıdır. Polen sezonu boyunca toz maruziyeti , hava kirliliği ve

değişik iritanlar da semptomlar ortaya çıkarabilir. MAR herhangi bir yaşta başlayabilir. En sık başlangıç çocukluk ve genç erişkin dönemde görülür. Diğer atopik hastalıklarda olduğu gibi heredite önemli rol oynar.

Perennial Alerjik Rinit (PAR) :

PAR semptomları aralıklı yada sürekli mevsimsel değişkenlik göstermeksizin genellikle yıl boyu sürer. Burun tıkanıklığı ve özellikle postnazal akıntı yakınmaları ön plandadır. Hastada burun tıkanıklığı tek semptom olabilir. Ağız solunumu, horlama, sürekli burun çekme , nazal konuşma , koku ve tat duyusunun kaybı görülebilir. Bir kural olmamakla birlikte MAR'da sekresyonlar daha sulu iken PAR'da sekresyonlar daha kıvamlıdır. PAR'da , MAR'da olduğu gibi nonspesifik iritanlar gibi çevresel faktörler akut ataklar ortaya çıkarabilir.

EPİDEMİYOLOJİ :

Ülkemizde rinit prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber, % 10-20 arasında değişmektedir(23). Ankara'da 1999 yılında 5406 Hacettepe Üniversitesi öğrencisi arasında European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) anket formu ile yapılmış epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre (4639 öğrenciden anket sonuçları alınmış) MAR ; erkeklerde %12.7 , kızlarda %14.5 , PAR ise ; erkeklerde %1.9 , kızlarda %2.5 olarak bulunmuştur(23). Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi öğrencilerinde 1997-8 döneminde ECRHS yöntemi ile yapılan aynı türde bir başka araştırmada alerjik rinit prevalansı %10 olarak bulunmuştur.

TANI :

Öykü: Alerjik rinitin tanısında öykü ilk sırada gelir ve çok önemlidir. Semptomlar; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda kaşıntı , sık ve nöbetler halinde hapşırma, geniz akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı, yanma, baş ağrısı kulakta ve damakta kaşıntı tek tek sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene ve Bulgular:

Burun: 1-Burununda ödematöz konkalar , akıntı , polip 2-Burun vestibülünde maserasyon ve kabuklanma 3-Allerjik selam ve alerjik çizgi: Alerji hastası , el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak , hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Bu hareketin en az iki yıl yapıyor olması burun supratipinde bir çizginin oluşmasına neden olur

Göz : 1-Uzun ipek gibi kirpikler. 2-Alerjik shiners: Alt göz kapağı derisinde koyu daireler şeklinde başlayan ve zamanla pigmentasyona dönüşen görünümle karakterize renk değişikliği. 3-Dennie-Morgan Çizgileri : Alt göz kapağında küçük yarımay şeklinde çizgilerdir. Alt göz kapağındaki Müller kasında , venöz kanın retansiyonuna bağlı olarak oluşan sürekli kas spazmı sonucu ortaya çıkar. 4-Konjuktivit. 5-Üst göz kapağı iç yüzünde marginal egzema

Kulak: 1-Tubal disfonksion 2-Sık tekrarlayan orta kulak efüzyonları

Ağız ve Farinks: 1-Dental ark damakta gelişim hataları. 2-Ağız açıklığına bağlı olarak artan tükürük asiditesine bağlı diş çürümeleri. 3-Çoğunlukla büyük tonsil ve adenoid 4-Kuru, irrite olmuş farenks , 5-Harita dil

Larinks; Vokal kordlarda ödem

Boyun; Lenfositlerin anahtar hücre konumunda olduğu alerji olgularında boyun ve hatta tüm vücuda yerleşmiş adenopatilere rastlanabilir.

Cilt Testleri

1-Scratch (çizik) Testi : Yüksek oranlarda negatif ve yalancı pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle Amerikan Tıp Birliği tarafından terk edilmiştir.

2-Prick (delme) Testi: Uygulama ön kolun volar yüzüne yapılır. Ön kol uygun bir dezenfektanla silindikten sonra test yapılacak yerler bir kalemle işaretlenir. Her kolda birbirinden en az 4-5 santim olacak şekilde iki paralel prick kolunu oluşturulur. Damlalık ile işaretli yerlere ekstratlar konularak damladan geçecek şekilde epidermis delinir. İğne 60-80 derece açıyla cildin yaklaşık 1 mm altına inmelidir. Her bir alerjen için yeni bir iğne kullanılmalıdır. Test sırasında serum fizyolojik gibi bir negatif kontrol yanında, 10 mg/ml histamin hidroklorid (% 50 gliserosalin içinde) pozitif kontrol amacıyla uygulanır. Reaksiyon 15-20 dakika sonra okunur.

Değerlendirme şu şekilde yapılır; Pozitif reaksiyon bir şişlik ile beraber eritem ve kaşıntı şeklinde görülür. Sonuç , gelişen eritem ve şişliğin derecelenmesine veya pozitif histamin reaksiyonuyla karşılaştırılarak incelenir. Pozitif kontrolün (histamin) yarısı ; 2+ reaksiyon , bununla negatif kontrol arasında olanlar ; 1+ reaksiyon , pozitif kontrolün aynısı ; 3+ , pozitif kontrolün iki katı ise ; 4+ reaksiyon olarak değerlendirir.

Prick testinin başka şekli ise , “multi prick puncture ” yöntemi ile uygulanır. Plastikten yapılmış olan ve dörder başlık ihtiva eden , birbirine paralel iki sıradan

oluşan özel test aygıtı kullanılır. Test antijenleri özel bir aplikatör ile başlıklara yerleştirilir.

3-Intradermal Test: Bu yöntemde prick test için kullanılan aköz solusyonlar 100-1000 kez sulandırılarak cilt içine enjeksiyonla uygulanır. Enjektöre tesbit edilmiş intradermal uçlu , özel test enjektörü kullanılır. 1-3 mm kabarıklık oluşturacak şekilde derinin mümkün olan en dış seviyesine verilir.

4-Serial Dilutional Endpoint Titration Test (SDET): Skin endpoint titration (SET) ; Dilutional intradermal test (DIT) isimleri de kullanılır. Daha doğru ve kabul edilebilir sonuçlar veren ve tek antijen konsantrasyonunun gittikçe arttırarak verildiği, sistemik reaksiyon riskinin en aza indiği intradermal testdir. SDET testinin avantajları; alerjiyi kalitatif olduğu kadar kantitatif olarak da belirler, kabul edilebilirliği yüksek, çok duyarlı ve emniyetlidir. Dezavantajları ise ; test zaman alıcıdır , düşük seviyedeki klinik önemi bilinmemektedir ve çok malzemeye ihtiyaç göstermesidir.

Hedef organa provakasyon testleri : Alerji kliniklerinde muayene edilen tüm hastaların %10'unda , değişik alerji testleri ile , tutulmuş organa yönelik provakasyon testi yapılmadıkça , sonuca varılamaz(24). Provakasyon testi için konsantrasyonu gittikçe azalan ekstreler kullanılır. Amaç, organın spesifik antijene olan duyarlılığını tesbit etmektir.

İn Vitro Testler :

Total IgE Düzeyi Ölçülmesi : Yükselmiş serum total IgE düzeyleri atopik hastalık tanısını destekler. Alerjik hastaların , yaklaşık % 50 'sinde total IgE seviyeleri normal bulunabilir. Bu nedenle normal IgE seviyesi alerjik hastalık tanısını ekarte ettirmez.

Spesifik IgE Düzeyi Tayini: Serum içindeki alerjen spesifik IgE 'nin tesbitinde immünoradiometrik metodlar (RAST , F/N m RAST ,ELİSA vb.) kullanılır. İnhalen alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesifitesi %90 'dan fazladır. Bu haliyle, prick test ile karşılaştırıldığında , daha iyi durumdadır (24) .

Periferik Kan Sayımı : Alerjik hastalıklarda , patofizyolojik sürecin sistemik bir parçası olarak dolaşımda bulunan eozinofillerin sayısı artmaktadır. Ancak bu durum her zaman ortaya çıkmamaktadır. Periferik kanda eozinofillerin oranı %10 ve üzerindeyse eozinofiliden söz edilebilir.

Nazal Sitolojik Değerlendirme : Muayenede yapılabilecek ve ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek bir girişimdir. Değişik yöntemlerle örnek alınabilir. Pamuklu ince çubuklar, fırça ya da küret kullanılarak veya nazal lavaj yöntemi ile nazal örnekleme yapılabilir. Nazal sitolojik incelemede ,Wright , Giemsa yada Hansel boyası kullanılır. Alerjik rinitte tanı için gerekli olan eozinofil miktarı tartışmalıdır. Sayılan 100 hücreden en az 5-7 tanesinin eozinofil olması pozitif olarak kabul edilir (24) .

TEDAVİ :

MAR ve PAR tedavisinde şu anda mevcut 3 temel yaklaşım vardır. Bunlar kaçınma tedavisi , semptomatik tedavi ve immünoterapidir.

Kaçınma Tedavisi:

Alerjik riniti tetikleyen faktör , nazal mukoza ile sorumlu alerjenin temas etmesidir. Bu temas sonucu önce erken faz reaksiyonu başlar daha sonra da alerjik enflamatuar hastalık gelişir. Hastalığın şiddeti ve seyri çevredeki alerjen konsantrasyonu ile ilgilidir. Dolayısıyla semptomları kontrol altına almak için ilk tedavi yaklaşımı , neden olan alerjenin belirlenip , bu alerjiden korunulmasıdır.

Eğer tek bir alerjen söz konusu ise bu alerjiden tümüyle kaçınıldığında tedavi sağlanmış olur. Ev hayvanlarından kaynaklanan rinit , hayvanın evden uzaklaştırılması ile tümüyle kontrol altına alınabilir. Ev tozları ve akar alerjisinde tam kaçınma imkansızdır. Yine de evde veya bulunulan ortamda bazı önlemlerin alınmasıyla alerjen maruziyeti azaltılabilir. Bazı akaridler de (benzyl benzoate , tannik asid vb..) düzenli kullanıldığında ev tozu akarlarının sayısını azaltmaktadırlar. (24) Ancak etkileri uzun süreli ve dramatik olmamaktadır. Polenler ve mantar sporları gibi dış ortam alerjenleri ile temasın kontrol edilmesi , ev içi alerjenlerinin kontrolünden daha zordur. Evde ve arabada hava temizleyici filtreler kullanılabilir.

Farmakolojik yaklaşım ve prensipler :

Antihistaminikler :

Histamin erken tip hipersensitivite reaksiyonunda inflamasyonun temel mediatörlerinden biridir. Mast hücreleri ve bazofillerin sitoplazmik granüllerinde bulunur. L-histidinden spesifik bir enzim olan L-histidin dekarboksilaz enzimi ile sentezlenir. H₁ , H₂ , H₃ olmak üzere 3 tip reseptörü mevcuttur. Solunum sisteminde ve gastrointestinal sistemde düz kas kontraksiyonuna ayrıca sensorionöral uyarımla kaşıntı ve hapşırmaya H₁ reseptörleri neden olur. H₁ ve H₂ reseptörleri ile vasküler

permeabilitede artış , hipotansiyon , taşikardi , yüzde kızarma oluşur. H2 reseptörleri ayrıca midede asit sekresyonunu arttırırken , burunda rezistansı ve mukus üretimini arttırır. Bronşial düz kaslarda gevşemeye yol açar. H3 reseptörleri presinaptik olarak bulunur ve noradrenalin , serotonin , asetilkolin ve dopamin salınımının regülasyonunda rol alır. Mide asit sekresyonunu ve aşırı bronkokonstriksiyonu engellerler.

Antihistaminikler (AH), hedef organdaki H1 reseptörlerine doz bağımlı bağlanarak kompetatif inhibisyonla histamine bağlı görülen reaksiyonu önlerler. Özellikle kaşıntı , hapşırma ve rinoye etkilidirler. Dekonjesyon etkileri zayıftır. Klasik antihistaminikler, lipofilik oldukları için kan beyin bariyerini geçerler ve sedasyona neden olurlar. Antikolinergik etkileri yanında gastrointestinal sisteme ve kardiak sisteme yan etkileri olabilir. Diabet, glokom, prostat hipertrofisi , ve kalp hastalıklarında kullanılmamalıdır.

Klasik antihistaminikleri şu şekilde sınıflandırabiliriz :

1-Etanolaminler: Difenhidramin, dimenhidrinat , karbinoksamin , klorfenoksamin

2-Etilendiaminler: Mepiramin , antazolin ,tripelamin

3-Alkilaminler : Deksklorfeniramin , deksbromfeniramin , feniramin

4-Piperazinler : Buklizin , hidroksizin , sinerazin , meklizin

5-Fenotiyazinler : Alimemazin , prometazin

Yeni H1 antihistaminikler, klasik preparatlara göre belirgin olarak daha az sedasyon yaparlar. Bu elektrostatik yükleri , molekül büyüklükleri ya da göreceli olarak kan beyin bariyerini aşamamalarına bağlıdır. Bu gruptaki ilaçların çoğu ağız kuruluşu , miksiyon zorluğu , taşikardi , konstipasyon , impotans gibi antikolinergik yan etkiler göstermez. Ancak terfenadin ve astemizol özellikle makrolidler ve antifungal ilaçlarla kullanıldığında fatal olabilen kardiak aritmilere yol açabilmektedir. Yeni jenerasyon antihistaminiklerden azelastin ve levokobastin'in nazal sprey formları vardır. Topikal formlar yalnızca organa sınırlı durumlarda kullanılabilir. Günde 2 kez buruna sıkılır. Burunda irritasyon ve tat değişikliği yapabilir.

Yeni jenerasyon antihistaminikleri ise şunlardır; Astemizol , Terfenadin, Akriavastin, Azelastin , Ebastin , Feksofenadin , Ketotifen , Levokobastin , Loratidin , Setirizin , Norastemizol , Deskarboetoksiloratidin

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler alerjik reaksiyonun geç fazını daha belirgin olmak üzere, her iki fazını da baskılar. Etkilerini, kapiller geçirgenliği azaltarak , lizozomal membranları stabilize ederek , mediatör sentezini ve araşidonik asit kaskadını bloke ederek gerçekleştirir. Kortikosteroidler alerjik rinitte şu immünolojik basamaklarda etkilidir:

1-Antijen sunan hücrelerin (CD1+ langerhans hücrelerinin) sayısını azaltır. 2- CD4 hücresinin, alerji mekanizmasında anahtar rol üstlenen Th 2 hücresine diferensiasyonunu sağlayan IL-4 seviyesini azaltır. 3-Th 2 hücreleri IL-4 etkisi ile B hücrelerinden Ig E sentezini artırır. Kortikosteroidler IL-4'ü ve IL-4 sitokin reseptörlerini azaltarak bu basamağı da baskılar. 4-Kortikosteroidler alerjik rinitin geç fazında anahtar rol üstlenen eozinofil reaksiyonunu bir çok basamakta baskılar.

a-Vasküler adezyon : Eozinofillerin damar içinde alerjik reaksiyonun olduğu dokuya kemotaksisi için ilk basamakta yer alan vasküler adezyon molekülü VCAM IL-4 tarafından artırılır. Kortikosteroidler IL-4' ü azaltarak VCAM seviyesini azaltırlar. b-Eozinofil infiltrasyonu : IL-5 eozinofil infiltrasyonu , maturasyonu , adezyonu ve sağ kalımı arttırmakta çok önemli rol üstlenen bir sitokindir. Aktive olan eozinofiller de IL-5 salgılayarak olayı kısır döngüye çevirirler. Steroidler alerjik hastalıklarda artmış olan Th2 sitokin reseptörü IL-5R 'yi azaltarak ve Th2 hücrelerinden IL-5 salgısını azaltarak alerjik reaksiyonun bu önemli basamağını baskırlar . Eozinofil infiltrasyonunu arttıran RANTES ve GM-CSF seviyeleri de kortikosteroidler tarafından azaltılır. c- Doku hasarı : Eozinofillerden salgılanan ve doku hasarına neden olan ECP , MCP-1 ve MCP -3 düzeyleri kortikosteroidler tarafından azaltılır.

Hafif ve orta dereceli alerjik rinitte sistemik steroidlerin kullanımı uygun bir yaklaşım değildir. Sistemik steroid tedavisi yalnızca rutin tedavi yöntemleriyle kontrol edilemeyen hastalarda sınırlı bir süre için kullanılacak bir yöntemdir. Bu tedavinin ardından topikal steroid spreyle tedavi edilebilir.

1973 yılında ilk gerçek topikal kortikosteroid (KS) olan beklamethasone dipropionat kullanıma girmiştir. Bunu flunizolide , 1980'lerde budesonide ve fluticasone ve 1990'larda trimcinolon acetone ve momenthasone furoate izlemiştir. Lokal KS'in en önemli yan etkileri nazal irritasyon , kurutlanma , epistaksis , nazal

septum perforasyonudur. Septum perforasyonu riski uzun süre kullanımda ortaya çıkabilir.

Antikolinergikler :

Burunda kolinerjik uyarım , sekresyon artışı ve kan damarlarında genişlemeye neden olur. Antikolinergik bir ajan olan ipratropium , yapısal özellikleri nedeniyle yüksek topikal aktivite göstermesine rağmen mukozadan absorbe olmaz . Bu ilaç PAR olgularında sulu burun akıntısını azaltmaktadır. Ancak tıkanıklık hissi ve hapşırma üzerine etkisi yoktur .

İntranazal Mast Hücre Stabilizatörleri:

Kromolin , AR olgularında etkisini mast hücre membranını stabilize ederek gösterir. Kalsiyumun membrandan geçişinin inhibe olması ile antijenlerle uyarılan degranulasyon önlenir. Hem MAR hem PAR olgularında etkilidir. Alerjenle temastan önce kullanılır. İlk olarak geliştirilen formül kromolin sodyumdur. Günde en az dört defa kullanılır. Nedekromil daha yeni bir formüldür. Kromolin sodyuma oranla yaklaşık 10 kez daha güçlüdür. Bu nedenle klinik yanıtı bağlı günde 2 doza düşülebilir. Plazma proteinlerine bağlanmadığı için ilaçlarla etkileşime girmez. Teratojenik etkisi yoktur. Mast hücresi membran stabilizatörü olarak yeni preparatlar geliştirilmektedir. Bunlara örnek olarak izospaglumik asit , oksatomid söylenebilir.

Sempatomimetik Ajanlar :

Nazal mukozal membranlarda vazokonstriksiyon amacıyla kullanılır. Etkileri alfa ve beta reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Alfa reseptör uyarımı , cilt, visseral organlar ve mukozal membranlarda düz kas kasılmasına yol açar. Alfa reseptörlerini uyarıcı ilaçlar AR'de görülen burun mukozası ödemi azaltırlar. Oral veya topikal uygulanan formları mevcuttur. Topikal uygulanan formlar ; imidazolinler ve alifatik aminler olarak ikiye ayrılır. İmidazolinler (alfa 2 adrenerjiktir.):Nafazolin tetrahidrazolin , ksilometazin ve oksimetazolindir. Alifatik aminler: Tuaminaheptan , metilheksamin ,siklopentamin propilheksedrin'dir. Sadece oral formlar ise fenilpropalamin , psödoefedrin'dir. Hem oral hem topikal olarak uygulananlar; efedrin , fenilefrin , metoksamindir. Hem oral hem de topikal formların yüksek dozları tehlikeli sistemik yan etkilere neden olabilir. Topikal formların uzun süreli kullanımı rebound etki ile rinitis medikamentozaya neden olabilir.

İmmünoterapi :

İmmünoterapi (İT) , atopik olduğu bilinen bir kişiye , doğal ve çevresel temasla alerjik belirtiler oluşturan ekstrelerin gittikçe artan dozlarda verilerek , immün sistemin modülasyonu yoluyla semptomları düzeltmeye yönelik bir tedavi şeklidir. İmmünoterapiyi diğer tedavi şekillerinden farklı kılan özelliği , alerjik hastalığın doğal seyrini değiştirebilen bir tedavi seçeneği olmasıdır. Aynı zamanda İT'nin , monosensitize kişilerde yeni alerjenlere karşı sensitizasyonu engellediği gösterilmiştir(25) .

İT'nin farklı etki mekanizmaları mevcuttur. İT ile artan Ig G antikorları alerjen bloke edici antikorlar gibi davranabilirler . Bu görüşe göre , Ig G alerjene bağlanmak için Ig E ile yarışa girerek mast hücrelerinin Ig E'ye bağlı aktivasyonunu engeller. Ancak bazı çalışmalarda Ig G antikor seviyelerindeki artış ile klinik etkinlik arasında korelasyon saptanmamıştır(24) .

MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp fakültesi KBB Ana Bilim Dalı polikliniğine Mart 2002 ile Kasım 2002 tarihleri arasında alerjik rinit tanısını düşündürecek aktif şikayetlerle başvuran hastaların rutin KBB muayeneleri yapılarak , ayrıntılı anamnezleri alındı. Alerjik rinit olduğu düşünülen hastalardan çeşitli laboratuvar tetkikleri istendi. Bu tetkikler sonucu alerjik rinit tanısı alan hastaların istekleri dahilinde bilgilendirme ve onay formları imzalatılarak çalışma grubuna alınmaları kararlaştırıldı.

Alerjik rinitli olguların ayrıntılı anamnezlerinin alındığı semptomlarının ve muayene bulgularının şiddetine göre değerlendirildiği , semptomların (burun tıkanıklığı, burun akıntısı , burunda kaşıntı, hapşırma, geniz akıntısı , gözlerde sulanma , gözlerde kaşıntı , baş ağrısı) ve muayene bulgularının (mukoza rengi, konka ödemi, nazal akıntı, orofaringeal enflamasyon) skorlarının yapıldığı formlar (Tablo-2) tam olarak dolduruldu. Kayıt formlarında her hastanın adı , soyadı yaşı, cinsiyeti , mesleği , hangi ilden geldiği , ilaç ve sigara kullanıp kullanmadığı soruldu. Anamnezde ise şikayetlerinin ne kadar zamandan beri olduğu, başlangıç zamanı , tüm yıl boyunca mı yoksa belirli aylarda ve zamanlarda mı olduğu , şikayetleri arttıran faktörler ve ortamlar olup olmadığı, diğer bir alerjik hastalığın varlığı , ailede alerji veya atopi öyküsü olup olmadığı sorgulandı.

Tüm hastalara şu laboratuvar tetkikleri uygulandı ; tam kan sayımı , tam kanda eosinofil yüzdesi , nazal smearde eosinofil yüzdesi, total Ig E, spesifik Ig E ve alerjik cilt testleri. Hasta grubu sigara kullanmayan alerjik rinitli hastalardan oluşturuldu. Hastaların o sırada aktif üst solunum yolu hastalığı olmamasına ve son 10 gün içinde ÜSYE geçirmemiş olmasına dikkat edildi. O sırada aktif üst solunum yolu hastalığı geçiren hastalar ÜSYE tedavisi tamamlandıktan sonra çalışma kapsamına alındı.

Anamnez , muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri sonucu alerjik rinit tanısı alan 60 hasta ; 30 kişilik 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubunda yer alan olguların yanında elde edilen verilerin karşılaştırılabilmesi amacıyla toplam 25 sağlıklı bireyden oluşan bir “kontrol grubu” oluşturuldu . Kontrol grubundaki bireyler KBB muayenesinden

geçirilerek , KBB muayene bulguları formlardaki kriterlere göre skorlandırıldı. Ayrıca AR semptomları açısından da sorgulanarak varsa semptomları skorlandırıldı. Kontrol grubunda ayrıca tam kan sayımı , kanda eosinofil yüzdesi , total Ig E ve nazal smear tetkikleri uygulandı. Kontrol grubu sigara içmeyen ve o sırada aktif üst yolu solunum enfeksiyonu geçirmeyen sağlıklı erişkinlerden seçildi.

Rutin uygulanan laboratuvar testlerinin haricinde , hastalardan serum fizyolojik kullanılarak nazal lavaj sıvısı toplandı ve sıvılar -70 derecede saklanmak ve daha sonra nitrit ve nitrat seviyeleri çalışılmak üzere KTÜ Tıp Fakültesi biyokimya araştırma laboratuvarına gönderildi.

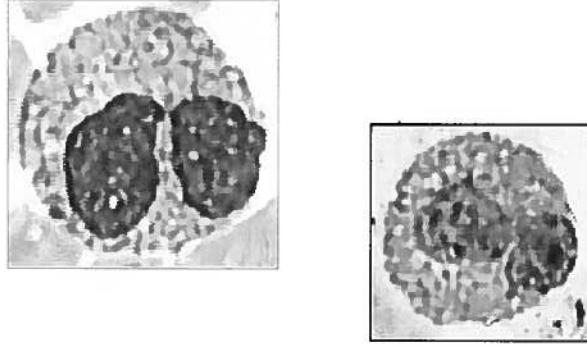
Rastgele oluşturulmuş olan ilk 30 kişilik gruba ilk tedavi basamağı olarak antihistaminik (1x120 mg feksofenadin) , diğer 30 kişilik gruba ise ilk tedavi basamağı olarak lokal steroid sprey (Triamsinolon 1 x 2 puff) tedavisi verildi. 1 aylık tedavi sonrası hastalar kontrole çağrılarak şikayetleri daha önceki semptom skorlamasına göre tekrar sorgulandı ve muayeneleri tekrar yapılarak sonuçları skorlandırıldı. (tablo-3) Tedavi öncesi yapılan laboratuvar tetkikleri, tedavi sonrasında da tekrarlandı. Ayrıca tekrar nitrit ve nitrat tayini için nazal lavaj sıvıları toplandı. Toplanan nazal lavaj sıvıları aynı şekilde -70 derecede saklanmak üzere biyokimya araştırma laboratuvarına gönderildi.

Çalışma devam ederken hasta uyumsuzluğundan dolayı I .gruptan (antihistaminik grubundan) 6 kişi , II. gruptan (lokal kortikosteroid grubu) 10 kişi çalışma dışında bırakıldı. Antihistaminik tedavi grubunda 24 , steroid grubunda 20 kişi olmak üzere toplam 44 kişilik hasta grubu ile çalışma tamamlandı .

Nazal Smear Alma ve Hazırlama Yöntemi :

Nazal sitolojik değerlendirme yapmak amacıyla tüm olguların burun sekresyonları incelendi. Ucuna pamuk sarılı olan plastik çubuklar kullanılarak örnekler alındı. Pamuk uçlu çubuğun ucu , serum fizyolojik ile ıslatılarak , normal muayene pozisyonunda muayene koltuğunda oturmakta olan hastanın alt konkasının 1/3 orta kısmına yumuşak hareketlerle sürüldü. Daha sonra burundan çıkarılan çubuğun pamuk ucu bir lam üzerine yine yumuşak hareketlerle yuvarlanarak yayma yapıldı. Aynı işlem karşı taraf için tekrarlandı. Alınan örnekler 30 dk süreyle havada kurumaya bırakıldı. Lam üzerine yayılan örnekler Giemsa yöntemiyle boyanarak , özellikle eosinofil içeriği yönünden hematoloji araştırma laboratuvarında incelendi. Eozinofiler , nötrofillere göre biraz daha

büyük olup yoğun granüller içermesi, açık bazofil renkli stoplazması ve iki segmentten oluşan çekirdek yapısı ile diğer hücrelerden ayırt edildi. (resim-1) Tüm saha taranarak sayılan 100 hücrede eozinofil sayısı esas alındı.



Resim-1: Eozinofil hücresi görünümü

Spesifik Ig E tayini :

Spesifik Ig E tayini AR tanısını desteklemek ve kesinleştirmek için tüm hasta grubunda Pediatrik alerji ünitesi laboratuvarında EIA (enzyme immunoassay) yöntemi ile yapıldı. (Dr Fooke Laboratorien GMBH sistem ve cihazları) Bu sistemde ; kağıt diske emdirilmiş allergen , hasta serumundaki spesifik Ig E ile reaksiyona girer. Alergene spesifik olmayan Ig E'ler yıkanarak uzaklaştırılır. Üzerine enzim bağlanmış anti Ig E ler eklenir. Spesifik Ig E düzeyiyle orantılı spesifik Ig E –Anti Ig E kompleksi oluşur. Tekrar yıkanarak Nitrophenil Phosphate (PNNP) eklenir ve sarı renk oluşturan reaksiyon gerçekleşir. Sonuç 405 nm'de fotometrik olarak okunur. Elde edilen absorbanslardan standart grafikler yardımıyla spesifik Ig E düzeyi tesbit edilir.

Sonuçlar şu şekilde değerlendirilir;

0-I ; Negatif I-II ; Şüpheli II-III ; Zayıf III-IV; Pozitif
V-VI ; Kuvvetli

Cilt Testi :

Çalışmamızda Allergopharma firmasının ürettiği prick test kiti solusyonları (tablo-4) kullanıldı. Bu test kitindeki solusyonlarda , alerjenler %50 gliserol içeren fizyolojik salin içinde çözdürülerek %4 fenol ile preserve edilmiştir. Değişik hammaddeler içeren test solusyonları değişik renklerde olup 3 ml'lik damlalıklı şişeler içerisinde. Kontrol solusyonu ise fizyolojik salin (%4 fenol ile) ve histamin 1+999(w/v) (% 0.4 fenol)dir.

Test kitinde bulunan alerjen solusyonlarından en sık görülmesi muhtemel olan 19 alerjen ekstratı kullanıldı. (tablo-4) Prick testi her iki kolun volar yüzüne yapıldı. Test yapılacak alan alkol ile temizlenerek test uygulanacak yerler bir kalemle işaretlendi ve ciltte işaretli yerler hizasına eşit birer damla ekstrat damlatıldı. Damladan geçecek şekilde , her bir alerjen için yeni bir lanset kullanılarak , 60-80 derece açıyla epidermis yaklaşık 1 mm delindi. İğnenin cilde girişinin ve çıkışının kanamaya neden olmamasına dikkat edildi. Reaksiyonlar 15-20 dk sonra okundu.

Yanıtlar şu şekilde değerlendirildi :

Oluşan reaksiyon ;

-Kontrol salin reaksiyonuna eşit ise negatif (-).

-Histamin reaksiyonunun yarısı kadar ile negatif kontrol arasında olanlar (+)

-Histamin reaksiyonunun yarısı kadar olanlar (++)

-Histamin reaksiyonuna eşitse (+++) pozitif

-Histamin reaksiyonununundan 2 kat veya daha fazla büyük olanlar (+++++) pozitif

olarak değerlendirildi .

Nazal lavaj sıvısı toplama yöntemi :

Muayene ve laboratuvar bulgularıyla o sırada ÜSYE geçirmediği tespit edilen tüm hasta ve kontrol grubundan nazal lavaj sıvısı toplandı . Normal muayene pozisyonunda muayene koltuğunda oturmakta olan hastanın nazal kavitesine plastik enjektörün iğne kısmı çıkarılarak ve enjektörün uç kısmı , burun girişine oturtularak toplam 5 cc serum fizyolojik birkaç seferde verildi . Bu sırada hastanın başı doktorun diğer eliyle tutularak hafif arkaya doğru yönlendirilip öne doğru tekrar eğdirilerek serum fizyolojinin mümkün olduğunca tüm nazal mukozayla teması sağlandıktan sonra geri gelen sıvı temiz ve distile su ile çalkanmış bir kap içinde toplandı. Aynı işlem karşı nazal kavite için de tekrarlandı. Her iki nazal kaviteden toplanan sıvı -70 dereceye dayanıklı plastik bir tüp

içine aktarılarak dış ortamda fazla bekletilmeden , saklamak üzere Biyokimya araştırma laboratuvarına gönderildi.

Nazal lavaj sıvılarında Nitrit ve Nitrat seviyesi Tayini :

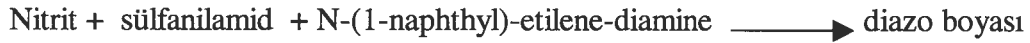
Nitrit ve nitrat tayini için hazır kalorimetrik method Nitrit/ Nitrat kiti (Roche , Katalog no:1 746 081) kullanıldı. Photometric endpoint determination yöntemi kullanıldı.

PRENSİBİ :

1- Nitrat, indirgenmiş nikotin amid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında nitrat redüktaz enzimi aracılığıyla nitrite dönüştürülür.



2- Nitrit , sülfanilamid ve N-(1-naphthyl)-etilene-diamine dihidroklorür ile reaksiyona girer ve kırmızı vioele diazo boyası oluşur.



3- Diazo boyasının 540 nm'de absorbansı ölçülür.

Reaktifler:

1-Standartlar:

50 mg sodyum nitrit deiyonize su ile 1lt hacme tamamlandı. Bu standartta 5mg/lt ile 0,05 mg /lt arasında standartlar hazırlandı. Aynı şekilde 50 mg potasyum nitrat 1 lt deiyonize suda çözüldü. 5 mg /lt ile 0,05 mg /lt rasında standartlar hazırlandı.

2- Çözelti I :

0,5 mg NADPH tableti 3 ml potasyum fosfat tamponunda (pH :7,5)çözündü.

3-çözelti II : 4 ünite nitrat redüktaz 0,7 ml'lik distile suda çözüldü.

4-Renk reaktifi I :

Sülfanilamid ve stabilizör ihtive eden renk reaktifi (Hazır)

5-Renk reaktifi II :

N-(1-naphthyl)-etilene-diamine ve stabilizör ihtiva eden renk reaktifi (Hazır)

Tayin :

Aşağıdaki tabloya göre (tablo 5) pipetlemeler yapılarak 540 nm' de , 20-25 derecede, ELİSA mikrokuyucuk okuyucusunda (Anthos Labtec Instruments) absorbanslar tesbit edildi .

Tablo-5 :

	Nitrit körü	Nitrit num	nitrit+nitrat körü	Nitrit +Nitrat num
Numune	-	0,500ml	-	0,500ml
Deiyonize su	0,770ml	0,270 ml	0,500ml	-
Reaksiyon I	-	-	0,250 ml	0,250 ml
Reaksiyon II	-	-	0,020ml	0,020 ml

30 dakika ve 15-25 santigrat derecede çalkalayıcı üzerinde bekletilerek absorbans I okundu ve aşağıdaki tabloda (tablo -6) gösterildiği şekilde devam edildi.

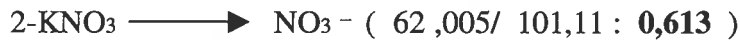
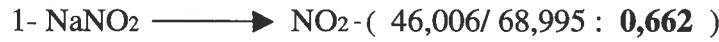
Tablo-6 :

	Nitrit kör	Nitrit num	nitrit+nitrat körü	Nitrit +Nitrat num
Renk Reaktifi I	0,250 ml	0,250 ml	0,250 ml	0,250ml
Renk reaktifi II	0,250 ml	0,250 ml	0,250 ml	0,250 ml

Karanlıkta 10-15 dakika ve 15-25 santigrat derecede çalkalayıcı üzerinde bekletilerek absorbans II okundu .

Elde edilen mutlak absorbanslardan , standart grafikler yardımıyla nitrit ve nitrat hesaplandı . Bulunan sonuçlar nitrit ve nitrat çevirme faktörleri ile çarpıldı . (0,662 ve 0,613)

Çevirme faktörleri :



Sonuçlar mg /l cinsinden ifade edildi.

İstatistiksel Analiz :

Tüm veriler “ortalama \pm standart deviasyon ” olarak sunuldu . Hasta ve kontrol grubunun nonparametrik verilerinin karşılaştırılmasında Mann –Whitney U testi , parametrik verilerinin karşılaştırılmasında ise student t testi ; antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi alan hasta grubunun kendi aralarında karşılaştırılmasında yine aynı testler kullanıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin nonparemetrik olanları Wilcoxon Matched testi , parametrik olanları ise paired t testi ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ olarak bulunan değerler için , karşılaştırılan gruplar arası farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

Tablo-2 :

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ KBB ALLERJİK RİNİT ÇALIŞMA FORMU

Adı Soyadı : Yaş :
 Dosya no : Meslek :
 Adres : Tel :

Protokol No :

Özgeçmiş:

Ailede alerji hikayesi:

Geçirdiği hastalık:

Kullandığı ilaç:

Sigara:

TEDAVİ ÖNCESİ İLK MUAYENE

ŞİKAYEYETLERİ :	Burun Tıkanıklığı	YOK(0)	HAFİF(1)	ORTA (2)	ŞİDDETLİ (3)
Burun Akıntısı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Hapşırma	(0)	(1)	(2)	(3)	
Burunda Kaşıntı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Geniz Akıntısı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Gözlerde Sulanma	(0)	(1)	(2)	(3)	
Gözlerde Kaşıntı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Baş Ağrısı	(0)	(1)	(2)	(3)	

KBB MUAYENE BULGULARI :		
Konka Mukoza Rengi :	Doğal (0) Hafif soluk veya kızarıklık(1)	Soluk veya Orta derecede kızarıklık (2) Şiddetli soluk veya mor(3)
Konka Ödemi	Yok(0) Hafif(1)	Orta (2) Şiddetli(3)
Nazal Akıntı	Yok (0) Hafif (1)	Orta(2) Şiddetli (3)
Orofarengeal Enflamasyon	Yok (0) Hafif(1)	Orta (2) Şiddetli (3)

NAZAL LAVAJDA NİTRİK OKSİD METABOLİTLERİ (NİTRİT/NİTRAT) DÜZEYİ :**CBS (eosinofil):****Total Ig E:****Spesifik Ig E:****Nazal Smear Sonucu:**

% Eosinofil :

PRICK TESTİ:

Tablo-3 :**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ KBB ALLERJİK RİNİT ÇALIŞMA FORMU II**

Adı soyadı:

VERİLEN TEDAVİ:**SÜRESİ:****TEDAVİ SONRASI**

ŞİKAYEYETLERİ :	Burun Tikanıklığı	YOK(0)	HAFİF (1)	ORTA (2)	ŞİDDETLİ(3)
Burun Akıntısı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Hapşırma	(0)	(1)	(2)	(3)	
Burada Kaşıntı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Geniz Akıntısı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Gözlerde Sulanma	(0)	(1)	(2)	(3)	
Gözlerde Kaşıntı	(0)	(1)	(2)	(3)	
Baş Ağrısı	(0)	(1)	(2)	(3)	

KBB MUAYENE BULGULARI :		
Konka Mukoza Rengi :	Doğal (0) Hafif soluk veya kızarıklık(1)	Soluk veya Orta derecede kızarıklık (2) Şiddetli soluk veya mor(3)
Konka Ödemi	Yok(0) Hafif(1)	Orta (2) Şiddetli(3)
Nazal Akıntı	Yok (0) Hafif (1)	Orta(2) Şiddetli (3)
Orofarengeal Enflamasyon	Yok (0) Hafif(1)	Orta (2) Şiddetli (3)

NAZAL LAVAJDA NİTRİT/NİTRAT DÜZEYİ:**CBS :(Eosinofil)****Total Ig E:****Nazal Smear Sonucu:****(% Eosinofil)**

Tablo-4 :**PRICK TESTİNDE KULLANILAN ALERJENLER :**

901	Serum fizyolojik
902	Histamin
015	Ot-tahıl polenleri karışımı ; (kadife otu, meyve otu, delice otu, timothy, mavi ot, çayır otu , arpa, yulaf, çavdar, buğday)
014	Yabani ot polenleri ; (pelin , ısırgan otu , karahindibağ , sinir otu)
012	Erken çiçeklenen ağaç polenleri (kızılağaç , fındık ağacı , kavak ağacı , kara ağaç, söğüt)
013	Orta dönem çiçeklenen ağaç polenleri ; (huş ağacı , kayın ağacı , meşe ağacı, çınar)
032	Hayvan tüyleri ; (ördek , kaz ,tavuk)
044	Mantar sporları ; (A. tenuis , B. cinera , C herbarum , C . lunata, F. moniliforme , H. halodes)
045	Mantar sporları ; (A.fumigatus , M. mucedo , P. notatum , P. pullulans , R.nigricans , S. lacrymans)
101	Akasya
116	Dışbudak ağacı
132	Mürver ağacı
142	Ihlamur
161	Kuzu kulağı
306	Köpek tüyü ve epiteli
308	Tavşan tüyü ve epiteli
309	Kedi tüyü ve epiteli
708	Ev tozu akarı (D. Farinea)
725	Ev tozu akarı (D. Pteronysinus)

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 14-67 arasında değişen, sigara kullanmayan 44 alerjik rinitli hasta alındı. Hasta grubunda yaş ortalama 31 ± 11.56 idi. Ayrıca laboratuvar ve muayene bulgularıyla o sırada aktif ÜSYE geçirmediği tesbit edilen 25 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise yaş dağılımı 17-50 arasında, ortalama 29.48 ± 9.88 idi.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerlerin ortalamaları ile kontrol grubunda tüm verilerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Kontrol grubunda tedavi sonrası olmadığı için tüm verilerde tek ortalama ve standart sapma değeri hesaplandı. Hasta grubunda ise hem tedavi öncesinde hem de sonrasında sırasıyla semptom ve muayene skorları ; kanda ve nazal smearde eosinofil oranları; kanda total Ig E seviyesi; nasal lavaj sıvısında nitrit , nitrat ve nitrit+nitrat seviyeleri ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı.

AR tanısını düşündürecek aktif şikayetlerle başvuran hastaların hepsine alerjik cilt testi uygulandı. Laboratuvar ve muayene bulguları uyumlu cilt testi pozitif çıkan hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilen grupta prick testi sonuçları şu şekilde idi ;

Ev tozu akarı (*D. Pteronyssinus*) ; % 88.6 oranında en sık görülen alerjen olarak tesbit edildi. Daha sonra sırasıyla ;

Ev tozu akarı (*D. Farinae*) ; %75

Ot tahıl karışımı (kadife otu, meyve otu, delice otu, timothy, mavi ot, çayır otu , arpa, yulaf, çavdar, buğday) ; %36.4

Erken çiçeklenen ağaç polenleri (kızılgağaç , fındık ağacı , kavak ağacı , kara ağaç, söğüt) ; % 33.4

Mantar sporları(*A. tenuis* , *B. cinera* , *C herbarum* , *C . lunata* , *F. moniliforme* , *H. halodes*, *A.fumigatatus* , *M. mucedo* , *P. notatum* , *P. pullulans* , *R.nigricans* , *S. lacrymans*); %31.8

Yabani ot polenleri (pelin , ısırgan otu , karahindibağ , sinir otu) ; %18.12

Hayvan tüy ve epiteli (ördek ,kaz , tavuk tüyü, kedi, köpek, tavşan epiteli) ; %15.9

Orta dönem çiçeklenen ağaç poleni ; (huş ağacı , kayın ağacı , meşe ağacı , çınar); %13.16

Diğer ağaç polenleri (akasya , dış budak , mürver, ıhlamur, kuzu kulağı) ; %9.1 hastada pozitif bulundu

Hasta grubunda tedavi öncesi semptom skorları ortalaması 13.73 ± 4.38 puan, kontrol grubunda ise 2.36 ± 1.60 puan idi. (Tablo-7) Muayene skorları ortalaması tedavi öncesi hasta grubunda 5.55 ± 1.70 , kontrol grubunda ise 1.40 ± 0.96 puan olarak bulundu. Hasta grubunda semptom ve muayene skorları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p = 0.001$, $p = 0.001$) Tedavi sonrasında ise semptom ve muayene skorları sırasıyla 6.34 ± 4.13 ve 3.39 ± 1.70 puan saptandı. AR hasta grubunda tedavi sonrasında semptom ve muayene skorları tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p = 0.001$, $p = 0.001$)

Tablo-7 : Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası semptom ve muayene skorları ile kontrol grubu semptom ve muayene skorları karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol grubu
Semptom skoru	13.73 ± 4.38	6.34 ± 4.13	2.36 ± 1.60
Muayene skoru	5.55 ± 1.70	3.39 ± 1.70	1.40 ± 0.96

Tedavi öncesi antihistaminik ve steroid grubu arasında semptom ve muayene skorları (Tablo-8) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p = 0.69$ ve $p = 0.61$) Tedavi sonrasında da , bu parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark oluşmadı. ($p = 0.61$ ve $p = 0.64$)

Tablo-8 : Antihistaminik ve steroid gruplarında tedavi öncesi ve sonrası semptom ve muayene skorlamaları ortalamaları.

	Antihistaminik	Grubu	Kortikosteroid	Grubu
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Semptom skoru	13.75 ± 4.95	6.25 ± 4.72	13.70 ± 3.73	6.45 ± 3.39
Muayene skoru	5.67 ± 1.66	3.50 ± 1.77	5.40 ± 1.79	3.25 ± 1.74

Tedavi öncesinde hasta grubunda kanda eosinofil oranı % 3.07 ± 1.95 tedavi sonrasında ise % 3.29± 3.75 olarak bulundu. (Tablo-9) Kontrol grubunda ise % 1.81±0.84 idi. Tedavi öncesi hasta grubunda kanda eosinofil oranı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.(p= 0.057) Fakat hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında kanda eosinofil oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(p=0.3).

Tablo-9 : Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası kanda ve nasal smearde eosinofil oranları ve total Ig E değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol
Kanda eosinofil	3.07±1.95	3.29±3.75	1.81 ± 0.84
Nasal smearde eosinofil	5.86±13.25	1,14±3,32	0.20 ± 0.58
Kanda total Ig E	186.49± 222.46	177,26± 218,03	49.96 ± 29.01

Nasal smear'de eosinofil oranı tedavi öncesi hasta grubunda % 5.86± 13.25 iken , tedavi sonrasında % 1,14± 3,32 bulundu. Kontrol grubunda ise % 0.20 ±0.58 idi. Tedavi öncesinde hasta grubunda nasal smearde eosinofil oranı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. (p=0.001) Tedavi sonrasında nasal smearde eosinofil oranı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur . (p=0,0002)

Tedavi öncesi hasta grubunda ; total Ig E değeri maximum 924.40 IU/ml, minimum 8.30 IU/ml olarak bulundu.(tablo-9) Ortalama Ig E seviyesi 186.49 ± 222.46 IU/ml olarak tesbit edildi. Kontrol grubunda ise total Ig E seviyesi maximum 15.00 IU/ml minimum 120.00 IU/ml olarak bulundu . Ortalama Ig E seviyesi 49.96 ± 29.01 idi. Bu sonuçlarla , iki grup arasında kanda Ig E değeri açısından istatistiksel olarak

anlamlı fark vardı . ($p = 0.0012$) Tedavi sonrası kanda total Ig E seviyesi ise $177,26 \pm 218,03$ IU/ml olarak ölçüldü. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre total Ig E seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı . ($p=0,4$)

Antihistaminik ve steroid gruplarında; kanda ve nazal smearde eozinofil ve kanda total Ig E seviyesi (Tablo-10) açısından tedavi başlangıcında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0.7$) , ($p=0.5$) , ($p=0.6$) Tedavi sonrasında da , bu parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark oluşmadı . ($p= 0.8$) , ($p= 0.7$) , ($p=0.9$)

Tablo-10: Antihistaminik ve steroid gruplarında , kanda ve nazal smearde eozinofil oranları, kanda total Ig E değerleri

	Antihistaminik	Grubu	Steroid	Grubu
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kanda eozinofil %	3.00 ± 1.59	3.53 ± 4.79	3.17 ± 2.35	3.00 ± 1.96
Nasal smearde eozinofi %	9.96 ± 15.84	1.17 ± 3.87	4.55 ± 9.50	1.10 ± 2.62
Kanda total Ig E	212.53 ± 256.54	179.46 ± 218.6	155.25 ± 174.49	174.62 ± 222.92

Tedavi öncesi hasta grubunda nazal lavaj sıvısı örneklerinden tayin edilen ortalama nitrit değeri 0.09 ± 0.06 mg /l iken tedavi sonrasında 0.08 ± 0.08 mg/l olarak bulundu .(Tablo-11) Kontrol grubunda ise 0.13 ± 0.09 mg/l idi. Hastalarda tedavi öncesi nitrit seviyesi ile kontrol grubu nitrit seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p = 0.74$) Her ne kadar kontrol grubundaki nitrit seviyesi ile tedavi öncesinde nitrit seviyesi arasında istatistiksel olarak fark saptanmasa da tedavi sonrasında nitrit seviyesindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.033$)

Tablo-11: Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası ve kontrol grubu nitrit , nitrat , nitrit+nitrat seviyeleri

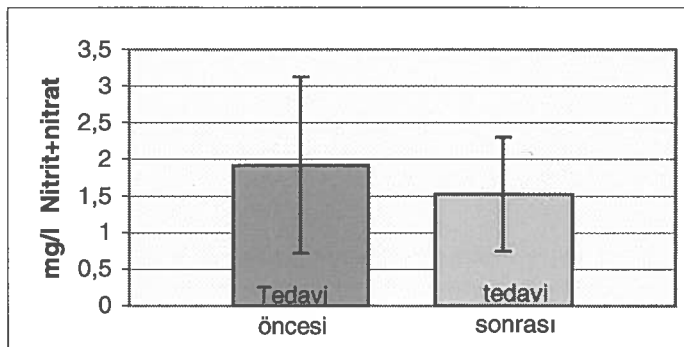
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol
Nitrit (mg/l)	0.09 ± 0.06	0.08±0.08 ^b	0.13 ± 0.09
Nitrat (mg/l)	1,80 ± 1.19 ^a	1.43± 0.86	1.25 ± 0.77
Nitrit+nitrat(mg/l)	1.92 ± 1.20 ^a	1.52 ±0.85 ^b	1.38 ± 0.78

a : Kontrol grubundan anlamlı farklı ($p < 0.05$)

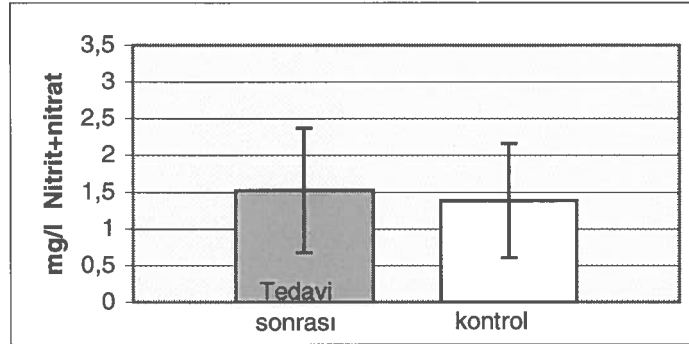
b : Tedavi öncesinden anlamlı farklı ($p < 0.05$)

Tedavi öncesi hasta grubunda NO'in diğer metaboliti olan nitratın ortalama değeri 1.80 ± 1.19 mg/l , tedavi sonrasında ise 1.43 ± 0.86 mg/l olarak bulundu. Kontrol grubunda 1.25 ± 0.77 mg/l idi. Tedavi öncesi hasta grubunda nitrat seviyesi kontrol grubu nitrat seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p=0.02$) (Grafik-1). Tedavi sonrası nitrat seviyesi tedavi öncesi nitrat seviyesinden düşük bulunmuş olsa da , fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.06$) (Grafik-2)

Grafik-1 : Tedavi öncesi ve kontrol grubu nitrat seviyeleri

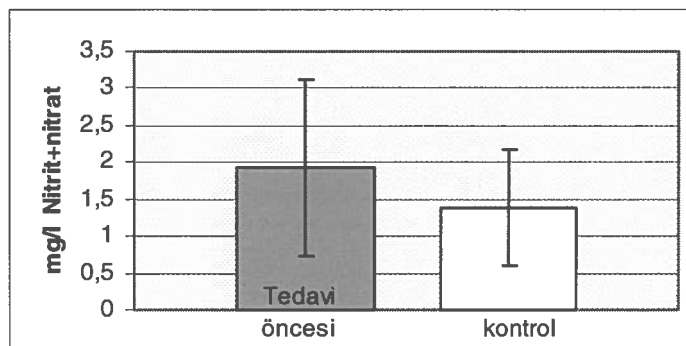


Grafik -2 : Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası nitrat seviyeleri

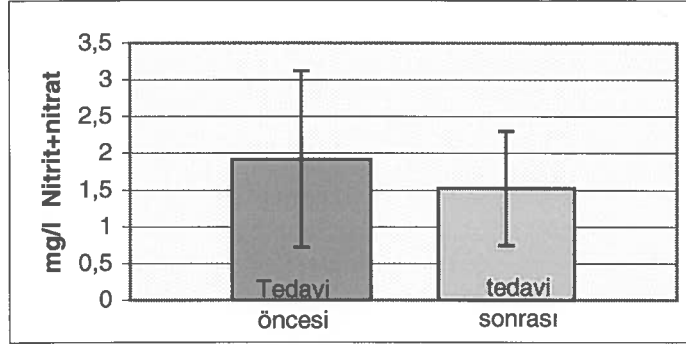


Tedavi öncesi hasta grubunda Nitrit+Nitrat metabolitlerin ortalama seviyesi 1.92 ± 1.20 mg/l olarak tedavi sonrasında ise 1.52 ± 0.85 mg/l olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bu değer 1.38 ± 0.78 mg/l idi. Bu bulgularla AR hasta grubunda nasal lavaj sıvısı nitrit+nitrat seviyesi, kontrol grubundaki nitrit+nitrat seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p=0.04$) (Grafik-3) Ayrıca tedavi sonrasında nitrit+nitrat seviyesi tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. ($p= 0,028$) (Grafik-4)

Grafik-3: Tedavi öncesi ve kontrol grubu nitrit+nitrat seviyeleri

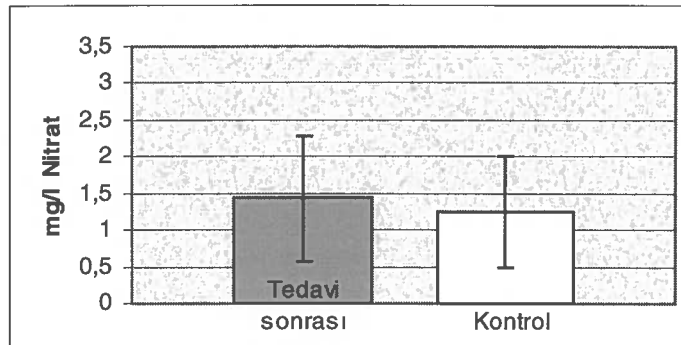


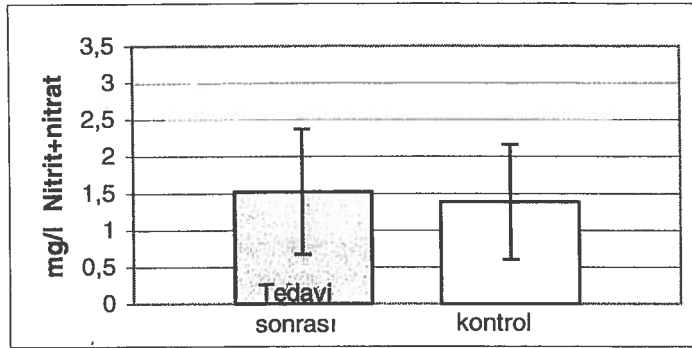
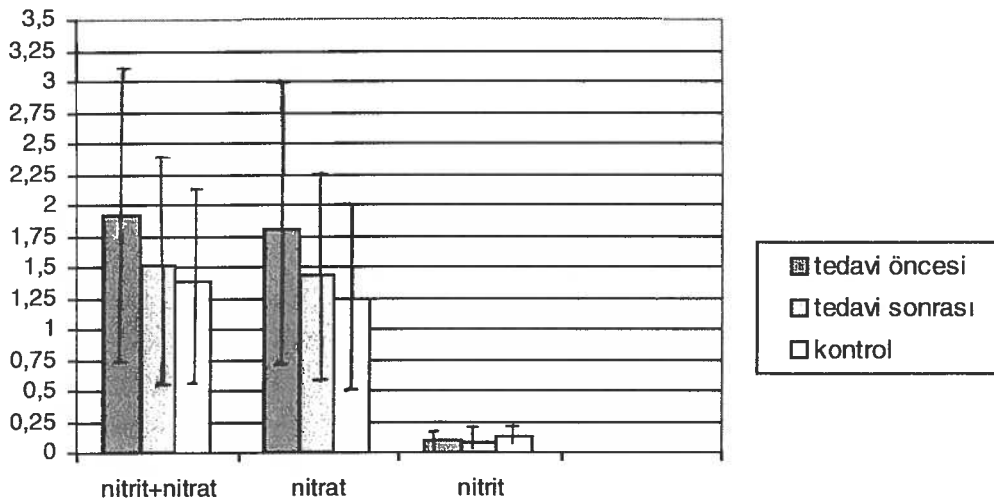
Grafik -4 : Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası Nitrit+nitrat seviyeleri



Tedavi öncesinde kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan parametreler tedavi sonrasında kontrol grubu değerleri ile tekrar karşılaştırılarak anlamlı farkın devam edip etmediği araştırıldı. (Grafik-5) (Grafik-6) Tedavi sonrasında , AR'li hastalarda nitrat , nitrit+nitrat değerleri ile kontrol grubu nitrat , nitrit +nitrat değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. ($p=0.399$) ve ($p= 0.510$) (Grafik-7)

Grafik – 5: Tedavi sonrasında ve kontrol grubunda nitrat seviyeleri



Grafik-6: Tedavi sonrası ve kontrol grubunda nitrit+nitrat seviyeleri**Grafik-7:** AR'li hastalarda tedavi öncesi , tedavi sonrası ve kontrol grubunda Nitrat , nitrit , nitrat+ nitrit değerleri**Tablo-12:** Antihistaminik ve steroid gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nitrit, nitrat ve nitrit+nitrat değerleri

	Antihistaminik		Kortikosteroid	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Nitrit	0.07 ± 0.037 ^a	0.06 ± 0.04	0.12 ± 0.07 ^a	0.11 ± 0.10
Nitrat	1.73 ± 1.30	1.14 ± 0.70 ^b	1.89 ± 1.07	1.76 ± 0.90 ^b
Nitrit+nitrat	1.81 ± 1.30	1.24 ± 0.70 ^c	2.04 ± 1.082	1.85 ± 0.91 ^c

a : Tedavi öncesinde anlamlı farklı (p<0.05)

b : Tedavi sonrasında anlamlı farklı (p<0.05)

c : Tedavi sonrasında anlamlı farklı (p<0.05)

Tablo -12’de lokal kortikosteroid ve oral antihistaminik tedavisi alan 2 ayrı hasta grubunun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Antihistaminik grubunda tedavi öncesi nitrit seviyesi 0.07 ± 0.037 mg/l , kortikosteroid grubunda ise 0.12 ± 0.072 mg/l olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcında iki grupta nitrit seviyesi istatikselsel olarak farklı bulundu. Nitrat seviyesi ise tedavi öncesi antihistaminik grubunda 1.73 ± 1.30 mg/l, steroid grubunda ise 1.89 ± 1.07 idi. Nitrat seviyesinde her iki grup arasında tedavi başlangıcında fark saptanmazken ($p=0.4$) ; tedavi sonrasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu. ($p= 0.012$)

AH grubunda tedavi öncesi nitrit+nitrat düzeyi 1.81 ± 1.302 , steroid grubunda ise 2.04 ± 1.08 mg/l idi. Tedavi sonrasında ise AH grubunda nitrit+nitrat seviyesi 1.24 ± 0.70 mg/l, steroid grubunda 1.85 ± 0.91 mg/l olarak bulundu. Bu sonuçlara göre tedavi başlangıcında steroid ve antihistaminik grubu arasında nitrit+nitrat metabolitleri açısından istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p=0.053$) ; tedavi sonrasında nitrit+nitrat metabolitleri açısından istatikselsel olarak anlamlı fark oluştuğu gözlemlendi. ($p=0.016$) Antihistaminik grubunda nitrit +nitrat seviyesi tedavi sonrasında steroid grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

TARTIŞMA

Bütün dünyada ; özellikle gelişmiş toplumlarda , çevre şartlarının , yaşam şekillerinin ve alışkanlıklarının değişmesiyle birlikte alerjik rinit insidansı giderek artmakta ve her on yılda bir görülme sıklığı ikiye katlanmaktadır (26). Ülkemizde de AR sıklığı , çeşitli bölgelerde % 5-42 arasında değişmektedir.(27) AR'in Karadeniz bölgesindeki insidansı ise tam olarak bilinmemekle beraber içinde bulunduğu doğa şartları ve zengin bitki örtüsü nedeniyle oldukça yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Hem sık görülmesi hem de sebep olduğu sosyal ve ekonomik problemler nedeniyle , AR bölgemiz için ayrı bir önem teşkil etmektedir.

Günümüzde AR tanısında pek fazla güçlük yaşanmazken , tedavisinde hala problemler yaşanmaktadır . İyi bir anamnez ve KBB muayenesi ile birlikte laboratuvar tetkikleri AR tanısı için ilk adımdır. Kesin tanı için ; kanda spesifik Ig E tayini veya cilt testleri ile semptomlara neden olan alerjenin ortaya konulması gerekmektedir. Tanıda kullanılan testler arasında en özgül olan alerjene spesifik Ig E antikorlarının saptanmasıdır. En duyarlı yöntem ise cilt testleridir. Cilt testleri ve spesifik Ig E değerleri çeşitli nedenlerden ötürü birbiriyle uyumsuz sonuçlar verse de , bu iki test birlikte değerlendirildiğinde spesifite ve sensitivite oranları %100'e yaklaşmaktadır (28).

Polikliniğimizde; anemnez ve muayene bulguları ile AR ön tanısı alan hastaların hepsine cilt testi yapılarak , spesifik Ig E değerlerine bakıldı. Bunlardan cilt testi pozitif olanlar esas olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda prick testi sonuçları incelendiğinde ; en fazla duyarlılığın ev tozu akarlarına (% 88.6) daha sonra ot tahl polenlerine (% 36.4) ve erken çiçeklenen ağaç polenlerine (kızıl ağaç , fındık ağacı , kavak ağacı, kara ağaç, söğüt) (%33.4) karşı olduğu saptanmıştır. Bu durum , bu bölgenin içinde bulunduğu doğa şartları ve bitki örtüsü ile uyumludur. Ülkemizde denize yakın ve sıcak iklimli bölgelerde yapılan diğer araştırmalarda da ev tozu ve polen yoğunluğu yüksek bulunmuştur (27).

Alerjik rinitte mukozal inflamasyon ve hava yolu hiperaktivitesi yüzlerce farklı mediatör tarafından regüle edilir. Bu farklı mediatörler ile hücreler, vasküler yapılar ve bezler arasında oluşan etkileşim, klinik tabloyu ortaya çıkartmaktadır. Ancak AR'lerin tedavisinde yeni ve daha etkin alternatifler sunmak için şüphesiz hastalığın fizyopatogenezi üzerinde daha fazla durulmalı ve bu konu üzerinde daha fazla araştırmalar yapılmalıdır. Bu amaçla yapılmış çalışmalarda ; NO'in alerjik rinit patogenezinde rol alan yeni bir mediatör olduğu ortaya konmuştur (29). NO ilk olarak 1982 yılında iki ayrı araştırmacı ; Ignaro ve Palmer tarafından vasodilatasyonu regüle eden , endotelde sentezlenip salgılanan bir madde olarak gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda ise NO'in vücutta birçok fizyolojik ve patofizyolojik olayda rol alan çok önemli bir otokoid olduğu saptanmıştır (29).

NO sentezleyen 3 enzimden biri olan indüklebilir izoenzim formunun (i NOS); enfeksiyon ürünleri , bakteriel endotoksinler, ekzotoksinler , bazı inflamatuvar mediatörler , sitokinler , TNF , IL₁ ile arttığı bilinmektedir (14). NO'in , immün yanıt ve inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir(14). Ayrıca viral ÜSVE'de (30-31) ve astımda yükselmiş NO gösterilmiştir(32-34). Hem astımlı hastalarda hem de sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmalarda bu ölçülen NO seviyesinin büyük oranda üst solunum yolu kaynaklı olduğu saptanmıştır(35-37). Böylece araştırmacılar bu konudaki çalışmalarını AR'de NO'in rolü ve patofizyogenezi üzerine çevirmişlerdir. Bu çalışmamız da AR'de yükselmiş NO seviyesini gösterebilmek amacıyla yapılmıştır.

Yaptığımız bu çalışmada , aktif şikayetleri mevcut olan ve son 3 hafta içinde AR için medikal tedavi almamış , prick testi sonucu pozitif çıkan hastalar çalışmaya dahil edilerek ; son 10 gün içinde ÜSVE geçirmiş olanlar , sigara içenler , ve astımı olanlar çalışma dışında tutuldu. Sigara içiminin NO seviyesini azalttığı bir çok araştırmada gösterilmiştir. Anna C Olin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NO seviyesi, sigara içen grupta içmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (38) Kharitenov, sigara içiminin ekspiryum havasında NO miktarını azalttığını ve bunun da NO sentetaz enzim inhibisyonundan kaynaklanabileceğini belirtmiştir. (39) Sigara içme süresi ile serum NO seviyesi arasında da anlamlı ters ilişki saptanmıştır. NO'in zamanla azalmasına sigara dumanındaki CO ve azot oksitlerin neden olabileceği düşünülmüştür(40).

Lundberg ve arkadaşları kronik sinüzitli hastalarda , normal sağlıklı gönüllülerdekenden daha düşük düzeyde nazal NO ve daha düşük fonksiyonel silyalı hücre tesbit etmişlerdir (41). Bu durum inflamatuvar olaylardaki NO artışı ile uyumlu değildir. NO seviyesindeki düşüş miktarının , NO üreten silyalı hücre harabiyetine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Sinüs hücre harabiyetinin olmadığı sinüs inflamasyonunda da , sinüs ostium seviyesinde ve ostiumda oluşan konjesyon NO'in nazal kaviteye geçişini engelleyerek NO seviyesinin daha düşük ölçülmesine neden olabilir. Viral ÜSYE'lerinde ise NO seviyesi yüksek saptanmıştır.(30, 34)

Perennial alerjik riniti olan hastaların yaklaşık % 30'unda astım belirtileri vardır. Alerjik astımlı hastaların ise %75'inde rinit saptanmıştır.(42) Astımda yüksek NO seviyesini gösteren çalışmaların pek çoğunda aktif AR bulguları olmasa da alerjik rinit hikayesi olan ve asemptomatik dönemde olan hastalar çalışma haricinde tutulmamış ve çalışma kapsamına alınmıştır. (32, 33, 43) Asemptomatik AR'li hasta grubunda mukozada artmış NOS enzim aktivitesinin devam ettiğini ve asemptomatik dönemde de NO seviyesinin normal kontrol grubu seviyelerine inmediğini gösteren çalışmaların da olduğu (44) göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda astımlı hastalarda yüksek tesbit edilen NO'in hangi düzeyden kaynaklandığı tartışma konusudur. Astımlı hastalarda yüksek tesbit edilen ekspiryum havasındaki NO seviyesi , aynı şekilde alerjik rinitleri de mevcut olan bu hastaların yüksek nazal NO düzeylerinden kaynaklanıyor olabilir veya birlikte mevcut olan alt solunum yollarının inflamatuvar cevabının da bir göstergesi olabilir. Bizim çalışmamızda AR'li hasta grubundaki hastalardan hiç birinin birlikte alerjik astımı mevcut değildi. Astım hikayesi olan ve astım tanısı mevcut olan AR'li hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ekspirasyon havasında NO seviyesi, direk veya indirek yöntemlerle ölçülebilir. Kemilüminesans tekniği ; ekspirasyon havasında NO seviyesini gösteren direk yöntemdir, özel gaz analizatör ve pahalı ekipmanlar gerektirmektedir. İndirek yöntem ise nazal lavajda NO metabolitlerinin ölçümüdür. Gaz fazındaki NO serbest bir radikaldir ve oldukça reaktiftir. Birkaç dakika içinde yarılanarak diğer serbest radikallerle birleşir. Biyolojik sistemlerde hızlıca nitrit(NO_2^-) ve nitrata (NO_3^-) dönüşür. Tam kanda nitrit çok etkili inaktifleştiricisi olan hemoglobin ile reaksiyona girer, nitrata (NO_3) dönüşüp idrarla atılır. Nitrit ve nitratın biyolojik aktiviteleri yoktur, ancak endojen NO yapımını gösteren iyi birer göstergedirler. (16) Bizim yaptığımız bu

çalışmada nazal NO seviyesini göstermek için; indirek bir metod kullanılarak, nazal lavajda nitrit ve nitrat metabolitleri ölçüldü. Nazal lavajda NO metaboliti ölçüm metodu kolay uygulanabilir olmasının yanısıra ucuz da olması nedeniyle tercih edildi.

Nazal lavaj toplamak için ise en sık kullanılan teknikler ; Naclerio ve modifiye Greif-Grunberg teknikleridir. Bu çalışmada Naclerio nazal lavaj tekniği kullanıldı (37). Diğer teknik olan modifiye Greif-Grunberg tekniğinde; nazal kaviteden içeri foley kateter sokularak, şişirilir ve serum fizyolojik verilir. Kateter ve serum fizyolojik nazal kavitede 5 dakika kadar bekletilir. Bizim yaptığımız çalışmada ; hastaların ve kontrol grubunun modifiye Greif -Grunberg tekniğini daha invaziv olarak değerlendirebileceklerini düşündüğümüz için bu teknik tercih edilmedi. Aynı zamanda bu teknikler , değerlilik ve tekrarlanabilirlik açısından karşılaştırılmış ; her iki teknik de normal ve alerjik kişileri ayırabilecek düzeyde değerli teknikler olarak saptanmıştır (37)

Nazal lavajda NO ölçümü ile ilgili çok az çalışma vardır. Bu çalışmada AR tanısı ve o sırada aktif şikayetleri olan , en az 3 hafta içinde medikal tedavi almamış hasta grubunda tedavi öncesinde nazal lavajda NO metabolitleri ölçüldü. Hasta grubunun yarısına 1 aylık lokal KS triamsinolon 1x2 puff yarısına ise oral antihistaminik 1x120 mg feksofenadin tedavisi verildi. Her iki grup arasında tedavi başlangıcında laboratuvar ve muayene bulguları açısından istatistiksel olarak fark mevcut değildi .Tedavi sonrasında hastaların kontrol nazal lavajlarında NO metabolitleri olan nitrit ve nitrat seviyeleri ayrıca nitrit+nitrat toplam seviyesi ölçüldü. Şimdiye kadar nazal lavajda NO metabolitlerini araştıran çalışmalarda nitrit ve nitrat seviyeleri ayrı ayrı belirtilmemiş olup (4, 5) , NO metabolitleri ifadesi ile nitrit+nitrat toplam değerleri verilmiştir. Bizim yaptığımız bu çalışmada nitrit ve nitrat seviyeleri de ayrıca belirtildi.

Nazal lavaj sıvısında nitrit seviyesinde tedavi öncesi hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmazken , nitrat ve nitrit+nitrat toplam seviyeleri ise hasta grubunda , kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Garrelds ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı erişkinlerde nitrit+nitrat düzeyi 24.5 mikromololarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda sağlıklı erişkinlerde bulduğumuz ortalama nitrit+nitrat değeri ise (1.38 mg/l) ; mikromol cinsine çevrildiğinde 23 micromoldür. Tedavi öncesi AR'li hasta grubunda nitrit+nitrat düzeyi , ortalama 1.92 ± 1.20 mg/l (31mikromol) iken bu değer, tedavi sonrası

1.52±0.85mg/l(24.8 mikromol) olarak ölçülmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında nitrit+nitrat toplam seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda tedavi sonrasında nitrit+nitrat değeri kontrol grubundaki değere yaklaşarak, istatistiksel açıdan tedavi öncesinde mevcut olan anlamlı fark kaybolmuştur.

Nitrat seviyesi ; kontrol grubunda 1.25±0.77 mg/l , tedavi öncesinde hasta grubunda ise ortalama 1.80±1.19 mg/l iken tedavi sonrasında 1.43±0.86 mg/l bulunmuştur. Bu sonuçlarla da nitrat seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. (p=0.02) Nitrat seviyesinde tedavi sonrasında belirgin düşüş tesbit edilmiş olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.06). Fakat p değerinin istatistiksel anlamlılık sınırına oldukça yakın olması dikkat çekicidir.

Bu bulgular ışığında NO metabolitleri nitrat ve nitrit olarak ayrı ayrı değerlendirilebilir. NO metaboliti olarak nitrat, nitrite göre inflamatuvar süreç olan alerjik rinitin daha iyi bir göstergesi kabul edilebilir. Nitrit seviyesi nitrata göre oldukça düşük saptanmıştır. Bunun nedeni nitritin kanda çok etkili inaktifleştirici olan hemoglobin ile reaksiyona girerek nitrata dönüşüyor olması olabilir.

Bu çalışmada ayrıca ; hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında semptom ve muayene skorları hesaplandı. Hasta grubunda semptom ve muayene skorları , kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.(p=0.001) Tedavi sonrasında ise bu değerler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. (p=0.001) Nazal smearde eosinofil oranına da hasta grubunda tedavi öncesinde ve sonrasında bakıldı. Tedavi sonrasında nazal smearde eosinofil oranı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu .(p=0.0002) Bu parametrelerle NO seviyesi arasında korelasyon araştırıldı. Hem bu parametreler hem de NO metabolitleri tedavi sonrasında birlikte düşmüş görünse de ; bu değerler ile NO seviyesi arasında korelasyon saptanamadı. (r=0.013 p=0.9) Bu durum AR'de bu parametreleri etkileyen NO seviyesi dışında başka mediatörlerin ve faktörlerin de olmasından ve AR'in fizyopatolojisinin çok kompleks ve birbirini etkileyen iç içe girmiş birçok basamak kaskadından oluşuyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Hasta sayısının az olmasının da bu sonuçlarda etkili bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda ayrıca oral antihistaminik tedavi grubu ile lokal KS grubunda tedavi sonrasında nitrat ve nitrit+nitrat seviyeleri karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Fakat tedavi sonrasında, antihistaminik grubunun hem nitrat hem de nitrit+nitrat seviyeleri, lokal KS grubunun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bu bulgular oral antihistaminiklerin , nazal NO üretim basamaklarının baskılanmasında lokal KS den daha fazla etkili olabileceğini göstermiştir. Bu durum KS'in lokal formunun kullanılmış olmasından da kaynaklanmış olabilir. Fakat tedavi sonrası semptom ve muayene bulguları açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

AR'li hastalarda nazal NO seviyesini araştıran bir başka çalışma da Baraldi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ; 3 hafta süresince tedavi almamış ev tozu alerjisi olan 21 çocukta ekspiratuar NO seviyesi ölçülmüş ve bunlardan 13 çocuğa 10 gün boyunca 400 mikrogram/gün beclametazone nazal steroid sprey , 7 çocuğa 200 mikrogram/gün levocabastin lokal antihistaminik tedavisi verilmiş ve tedavi sonrası ölçümler tekrarlamıştır. AR'li grupta ölçülen NO seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tesbit edilmiştir. Nazal steroid grubunda tedavi sonrası NO seviyesinde anlamlı düzeyde düşüş gözlenirken, lokal antihistaminik grubunda NO seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark kaydedilmemiştir (5). Bizim çalışmamızda ise hem lokal steroid hem de oral AH tedavisi almış iki grupta nazal NO seviyesinin indirek göstergeleri olan nitrit+nitrat seviyesinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiştir. Baraldi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada antihistaminik grubunda NO düzeyinde anlamlı düzeyde fark saptanmamış olmasının nedeni ; 10 günlük bir tedavi süresinin yetersiz gelmiş olması ve antihistaminik lokal formunun kullanılmış olması olabilir. Aynı zamanda bu çalışmada , farklı KS ve antihistaminik grubunun kullanılmış olması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Garrelts ve arkadaşları ev tozu alerjisi olan alerjik rinitlilerde NO metabolitlerinin nazal lavajda ölçülebilir düzeyde olduğunu , inhale steroid ile tedavi sonrasında bu değerlerde herhangi bir değişiklik olmadığını ortaya koymuşlardır(4). Bu çalışmadaki sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu çıkmamıştır. Garrelts ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ; nazal provakasyon

yapılmış ve testden önce 2 haftalık nazal fluticasone propionate tedavisi verilmiştir. Provakasyon öncesi nazal konjesyonu önlemek için 0.25 ml oxymetazoline (%0.1) kullanılmıştır. Provakasyonlardan sonraki nazal NO seviyelerinde, plasebo kullanmış grubun NO seviyelerine göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Baştaki dört bazal ölçümde , muhtemelen NO' in nazal kaviteden yıkanarak uzaklaştırılmasına bağlı olarak NO seviyesi , belirgin olarak gittikçe düşme göstermiştir. Ayrıca nazal provakasyon öncesi kullanılmış olan α adrenoreseptör olan oxymetazolin hem plasebo hem de KS kullanmış grupta nazal NO'in gerçek seviyelerine yükselmesini engellemiş ve iki grup arasında fark gözlenmemesine neden olmuş olabilir. Rinder yapmış olduğu çalışmada topikal α adrenoreseptör agonistleri olan fenilefrin ve oxymetazolinin NO seviyesini azalttığını belirtmiştir. (11)

Arnal ve arkadaşların yaptığı çalışmada ; AR'li hastalarda solunum havasında NO seviyesi kemilüminesans tekniği ile araştırılarak sağlıklı kontrol grubundaki NO seviyesi ile karşılaştırılmıştır. AR'li hastalarda nazal NO seviyesi , kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Alerjik rinitli hasta grubu semptomatik ve asemptomatik grup olarak incelenmiş ve semptomatik olmayan AR'li hasta grubunda da ; artmış NO seviyesi tesbit edilmiştir. Asemptomatik grupta mukozada artmış NOS enzim aktivitesinin devam ettiği ve asemptomatik dönemde de kontrol grubu seviyelerine inmiyor olabileceğini bildirmişlerdir (44). Bizim yaptığımız çalışmada da tedavi sonrası hasta grubunda, NO metabolitleri düzeyi kontrol grubu seviyelerine oldukça yaklaşmış ve kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yakın zamanda, nazal NO seviyesinin AR'li hastalarda arttığını gösteren çalışmalardan sonra , NO seviyesinin artışına neden olan nasal hücre grupları ve NOS izoenzim tipleri ile ilgili çalışmalara başlanılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi , Takeno ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır (45). Bu çalışmada reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile; AR'li hastaların nazal endotelial hücrelerinde iNOS mRNA ekspresyonuna bakılmış , kontrol grubuna göre belirgin artış saptanmıştır. Böylece AR'de artış gösteren NO düzeyine iNOS izoenzim formunun artışının neden olduğu belirtilmiştir

Kawamoto ve arkadaşları ise NADPH diaforez histokimyasal çalışma ile ; AR'li hastaların çeşitli nazal dokularında iNOS miktarını kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır (46). AR'li grupta ; subepitelial dokuda yığılmış inflamatuvar hücrelerde ayrıca endotelial hücrelerde ve glandüler dokuda iNOS için belirgin boyanma gösterilmiştir. Kontrol grubunda ise epitelial yüzeyde ve submukozal glandüler dokuda daha az boyanma saptanmıştır.

NO'in vucutta bir çok hücrede fizyolojik fonksiyonların devamı için son derece önemli bir mediatör olduğu , seviyesinin yükselmesinin ise ; AR etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşüncesindeyiz. Bu açıdan , endotel , nöron vs. gibi normal hücrelerde fizyolojik fonksiyonları bozmadan , NO'in sadece patofizyolojik üretimini ve etkilerini engelleyen özellikle iNOS enziminin selektif inhibitörlerinin geliştirilmesi için, bu konuda daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu inhibitör ajanların gelecekte AR'in medikal tedavisinde kullanılabileceği düşüncesini taşımaktayız.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Ülkemizde alerjik rinite neden olan alerjenlerin görülme sıklığı açısından bölgeler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bölgemizde en fazla duyarlılığın ; ev tozu akarlarına (%88.6) daha sonra ot tahıl polenlerine (%36.4) ve erken çiçeklenen ağaç polenlerine (kızıl ağaç , fındık , kavak , kara ağaç , söğüt) (%33.4) karşı olduğu saptanmıştır.

2-Alerjik rinit tanısında ve neden olan alerjenin ortaya konulmasında ; prick testi oldukça duyarlı ve güvenli bir yöntemdir.

3-Alerjik rinitte , nazal NO seviyesi yükselmektedir. Nazal lavaj sıvısında NO metabolitleri (nitrit+nitrat) seviyesi , nazal NO düzeyini gösteren iyi bir parametredir. Ayrıca nazal lavaj sıvısında NO metabolitlerinin ölçümü, ekspiryum havasında NO ölçüm metoduna göre oldukça kolay uygulanabilir ve daha ucuz bir yöntemdir.

4-Alerjik rinitli hastaların tedavi öncesi nazal lavaj sıvılarında NO metabolitleri (nitrit+nitrat) seviyesi, sağlıklı erişkinlerin nazal lavaj sıvısı nitrit+nitrat seviyesinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

5-Alerjik rinitli hastaların tedavi sonrası nazal lavaj sıvısında nitrit+nitrat seviyesi, tedavi öncesi nitrit+nitrat seviyesine göre anlamlı düzeyde düşmüş saptanmıştır.

6-Tedavi sonrasında , AR'li hastaların nazal lavaj sıvısında nitrit+nitrat seviyeleri ile kontrol grubu nitrit+nitrat seviyeleri arasında anlamlı fark kaybolmuştur.

7-Tedavi öncesi oral antihistaminik ile lokal KS grubu arasında nazal lavaj sıvısında nitrit+nitrat seviyesi açısından fark bulunmazken tedavi sonrasında ; oral antihistaminik grubunda nitrit+nitrat seviyesi, lokal KS grubundaki nitrit+nitrat seviyesinden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

8-Alerjik rinitli hastalarda , tedavi sonrasında semptom muayene skorları ve nazal smearde eozinofil oranları tedavi öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Fakat AR'li hastalarda nazal NO seviyesi ile semptom ve muayene skorları ve nazal eosinofil oranları arasında direk bir korelasyon saptanamamıştır.

10- Nitrik oksit hava yolu inflamasyonunun moniterize edilmesinde yeni alternatifler sunabilir. Ayrıca nitrik oksit ve alerjik rinit etyopatogenezi arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılması ile gelecekte , NO inhibitörlerinin medikal tedavide kullanılabilmesi teorik olarak mümkün gibi görülmektedir.

ÖZET

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARIN NAZAL LAVAJ SIVILARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NİTRİK OKSİT METABOLİTLERİ VE KLİNİK BULGULARLA KORELASYONU

Alerjik rinit günümüzde oldukça sık görülen ve görülme sıklığı giderek artan bir KBB hastalığıdır. AR fizyopatogenezinde günümüzde hala tam olarak aydınlatılmayan noktalar mevcuttur . Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise NO'in , bu kompleks ve iç içe geçmiş basamaklarda rol alan mediatörlerden bir tanesi olduğu ve AR'de nazal NO seviyesinin arttığı öne sürülmüştür

Bu çalışmamız , AR'li hastalarda nazal NO seviyesinde artış olup olmadığını , tedavide kullanılan farklı ilaç gruplarının nazal NO seviyelerine etkilerini ve NO seviyesi ile klinik parametreler arasında korelasyon olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmıştır

Çalışmaya ; aktif şikayetleri olan , prick testi pozitif çıkan ve son 3 hafta içinde AR medikal tedavisi almamış 60 hasta ve 25 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Sigara içenler , son 10 gün içinde ÜSYE geçirmiş bulunanlar ve astımı mevcut olanlar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol grubunun KBB muayeneleri yapılarak semptom ve muayene skorlarının yapıldığı formlar dolduruldu. Ayrıca tam kanda ve nazal smearde eosinofil oranlarına , total ve spesifik Ig E düzeylerine bakılarak, bütün hastalara prick testi uygulandı. Tüm bu tetkiklerin yanı sıra hastaların ve kontrol grubunun nazal lavaj sıvıları toplanarak NO metabolitleri (nitrit ve nitrat) düzeyleri hazır kit kullanılarak kalorimetrik metotla ölçüldü. Daha sonra hastaların yarısına 1 aylık lokal KS (triamsinolon asetonid 1x2 puff/gün) yarısına ise oral antihistaminik (feksofenadin 1x120 mg/gün) tedavisi verilerek tedavi sonrasında aynı işlemler tekrarlandı. Çalışma sırasında hasta uyumsuzluğundan dolayı antihistaminik grubundan 6 kişi , KS grubundan 10 kişi çalışma dışında bırakıldı. Çalışma 44 kişilik hasta grubu ile tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda en fazla duyarlılığın ev tozu akarlarına (%88.6), ot tahlil polenlerine (%36.4) ve erken çiçeklenen ağaç polenlerine (% 33.4) karşı olduğu saptanmıştır

Bu çalışmada ; AR'li hasta grubunda tedavi öncesi nitrit+nitrat seviyesi (1.92 ± 1.20 mg/l), kontrol grubu seviyesinden (1.38 ± 0.78 mg/l) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise nitrit+nitrat seviyesi (1.52 ± 0.85 mg/l) tedavi öncesinden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi öncesi oral AH ve lokal KS grubu arasında nitrit+nitrat seviyesi açısından fark bulunmazken tedavi sonrasında ; antihistaminik grubunda nitrit+nitrat düzeyi , lokal KS grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Tedavi sonrası semptom ve muayene skorları ve nazal eosinofil düzeyleri de, tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Fakat AR'li hastalarda nazal NO seviyesi ile semptom ve muayene skorları ve nazal smearde eosinofil oranları arasında direk bir korelasyon saptanamamıştır.

SUMMARY

NITRIC OXIDE METABOLITES IN NASAL LAVAGE FLUID OF ALLERGIC RHINITIS PATIENTS BEFORE AND AFTER MEDICAL TREATMENT AND ITS CORRELATION WITH CLINICAL SIGNS

Allergic rhinitis is one of the disease which appears highly frequently and whose frequency is gradually on the increase. Today, in the pathogenesis of AR there are still some unclarified points. In recent studies, it has been suggested that NO is one of the mediators that plays a role among these complex and interrelated steps of AR pathogenesis and that nasal NO level increases in AR.

This study aims to show not only a probable increase in nasal NO level in AR but also the effects of different medical regimens on the nasal NO level, including the correlation between NO level and clinical parameters.

60 patients with active complaints and with positive prick test response and who did not receive any medical therapy for AR in the last three weeks together with 25 healthy subjects as the control group have been included in this study. The subjects who smoke cigarettes and who have had upper respiratory tract disease in the last ten days and asthma have been kept out of this study.

Following the ENT examination of the patients and control group included in the study, the forms for symptom-examination scores have been filled in. After that, the eosinophil percentage in nasal smear and blood, total and specific Ig E levels of all subjects have been investigated, prick test has been applied to all the patients. In addition, nasal lavage fluids of all the patients and control group have been collected and NO metabolites (nitrite+nitrate) levels have been measured by using standard kits with colorimetric method. After that half of the patients were randomly allowed to receive 1 month course of a topical glucocorticoid (triamcinolone acetonide 1x2 puff/day) and the other half of the patients have received oral anti-histamine drug therapy (fexofenadine 1x120 mg/day) for a month. After the treatment, the same laboratory investigations have been repeated. During the study 10 patients from glucocorticoid group and 6 patients from anti-histamine group have been dropped out of the study because of patients' maladaptive cooperation. The study has been completed with 44 patients.

In the study group, the patients were found to be commonly sensitive to dust mites (%88.6), grasses-cereals (%36.4) and early blossoming trees.

In this study, pretreatment nitrite+nitrate levels of the patients (1.92 ± 1.20 mg/l) were found significantly higher than the level of control group (1.38 ± 0.38 mg/l) and after the treatment nitrite+nitrate level has been found significantly lower than the pretreatment level.

In our study, before the treatment although there was no significant difference with respect to nitrite+nitrate level between anti-histamine group and glucocorticoid group, nitrite+nitrate level of the anti-histamine group has been found significantly lower than the level of glucocorticoid group after the treatment.

After the treatment also the symptoms and examination scores and nasal eosinophil percentage have been found significantly lower in comparison to pretreatment values. But no significant correlation has been found between nasal NO level and symptom examination scores and nasal eosinophil percentage.

KAYNAKLAR

- 1- Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G : Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis . Allergy. 55: 116-134, 2000
- 2- Dykewics MS, Fineman S, Skoner DP: Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the joint task force on the parameters in allergy, asthma and immunology .Ann. Allergy Asthma Immunol. 81: 478-518, 1998
- 3- Andersson J : Distribution and effects of NO and CO in the human upper respiratory tract . Lund University Dissertation .Malmö, Sweden 2002
- 4- Garrelds IM , Amsterdam JG , Gerth von Wijk R, Zijlstra FJ : Nitric oxide metabolites in nasal lavage fluid of patients with house dust mite allergy. Thorax. 50(3):275-279, 1995.
- 5- Baraldi E , Azzolin N. M. , Carra S , Dario C , Marchesini L , Zacchello F: Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis ; a pilot study .Resp Med 92 (3): 558-561 ,1998.
- 6- Sato M , Fukuyama N, Sakai M, Nakazawa H: Increased nitric oxide in nasal lavage fluid and nitrotyrosine formation in nasal mucosa indices for severe perennial nasal allergy .Clin Exp Allergy. 28 (5): 597-605, 1998
- 7- Janfaza P, Nodal J.B, Galla J ,Fabian R.L, Montgemery WW: Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi (Çev. H Cansız , S. Sancak) Nobel Tıp Yayınları ,No.1, 2002, s.260-285
- 8- Çakır N. Otolaringoloji , Baş ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Yayınları, No:1, İstanbul , 1996, s.153-159.
- 9- Cummings CW, Fredrickson JM , Harker L , Krause C, Richardson M , Schüller D: Otolaringology Head and Neck Surgery . Third Ed. , Mosby scientific Pub. , St Luis 1998, pp.757-769.
- 10- Karcı B ,Günhan Ö: Endoskopik Sinüs Cerrahisi , Lilly İlaç A.Ş Yayını , NO:1 İzmir,1999, s.14-21.

- 11- Rinder J : Sensory Neuropeptides and nitric oxide in nasal vascular regulation . Acta Physiologica Scandinavica supplementum 632. Stockholm ,Sweden 1996 , pp7-33.
- 12- Rand MJ : Nitroergic transmission ;nitric oksit is a mediator of nonadrenergic , non-cholinergic noro effector transmission . Clin Exp Pharmacol.19(3) :147-169, 1992.
- 13- Lundberg J.O.N , Rinder J , Weitzberg E , Lundberg J.M , Alving K :Nasally exhaled nitric oxide in human originates mainly in paranasal sinuses .Acta Physiologi Scand . 152: 431-432 ,1994
- 14- Valence P , Collier J: Biology and clinical relevance of nitric oxide. BMJ. 309: 453-457, 1994.
- 15- Kiechle F ,Malinski T:Nitric Oxide.Clin Chemistry. 100:567- 573,1993
- 16- Anggard E :Nitric oxide : mediator, murderer and medicine. Lancet . 343: 1199- 1206, 1994
- 17- Nijkamp FB , Folkerts G : Nitric oxide: Initiator and modulator. Clin Exp Allergy. 27:347-350 , 1997
- 18- Kuo CP , Schroeder RA :The emerging multifaceted roles of nitric oxide . Ann Surgery . 221: 220-235 ,1995
- 19- Kiensella JP , Abman SH : Methemoglobin during nitric oxide therapy with high -frequency ventilation . Lancet .342: 615 ,1993
- 20- Erbaş D : Nitric oxide in health : Gazi Medical Journal .9 : 1-36 , 1998
- 21- Salvemini D , Wang Z , Wyatt P , Bourden D , Marino M , Manning P, Currie M: Nitric oxide : a key mediator in the early and late phase carrageenan induced rat pathway inflammation. Br. J . Pharmacol .118: 829-838 , 1996
- 22- Drapier JC : Nitric oxide and macrophages . Path .Biol. 45:110-114,1997.
- 23- Kalyoncu AF , Demir AU , Özçakar B , Bozkurt B , Artvinli M : Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart . Allergol Immunopathol ; 29 :264-71, 2001
- 24- Önerci M : Alerjik Rinosinüzitler. Birinci baskı . Rekmay Ltd . Ankara, 2002, s.73-90
- 25- Des Roches A, Paradis L , Menardo JL, Bouges S , Daures JP , Bousquet J: Immunotherapy with a standardized dermatophagoides pteronyssinus extract.Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children . J Allergy Clin Immunol . 99: 450-453 , 1997

- 26- Önerci M : Alerjik Rinosinüzitler . Birinci Baskı . Rekmay Ltd. Ankara , 2002 s. 7-8
- 27- Uslu C : Erzurum'da alerjik hastalıklarda prick testi sonuçları. Kulak Burun Boğaz Klinikleri . 5(1): s.22-25 , 2003
- 28- Turgut B : Alerjik rinit tanısında epikütan multitest ile spesifik Ig E ve diğer tanı yöntemlerinin karşılaştırılması . Uzmanlık Tezi . Süleymandemirel Üniversitesi Tıp Fak. KBB A.B.D. Isparta 1999, s 78-79
- 29- Djupesland G , Chatkin JM , Qion W , Haight SJ : Nitric oxide in the nasal airway; a new dimension in otorhinolaryngology . Am J. Otorhinolaryngology . 22(1) : 19-32 2001
- 30- Kharitenov SA , Rajakulosingom K , O'Conner B , et al: Nasal nitric oxide is increased in patients with astma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids . J Allergy Clin Immunol 99: 58-64 , 1997
- 31- Ferguson EA , Eccels R : Changes in nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant . Acta Otolaryngol (Stockh) 117: 614-617 ,1997
- 32- Alving K , Weitberg I, Lundberg JM : Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics . Eur Respir J. 6 : 1368-1370, 1993 ,
- 33- Byrenes CA , Dinarevis S, ShinebourneEA , et al :Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children . Pediatr Pulmonel 24:312-318, 1997
- 34- Kharitonov SA , Yates P, Barnes PJ : Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections . Eur Resp J 8: 295-297 , 1995
- 35- Lundberg J.O.N , Weitzberg E , Nodvall SL, Kuylenstrena R, Lundberg JM , Alving K : Primarily nasal origin of exhaled nitric and absence in Kartegener's syndrome . Eur. Resp J . 7: 1501-1504 , 1994
- 36- Lundberg J.O.N , Rinder J , Weitberg E , Lundberg JM , Alving K : Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses . Acta Physiol Scand 152: 431-432 1994
- 37- Belda J. , Paramesvaran K. , Keith P. K , Hargreave F.E. : Repeability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid. A comparison of two methods of nasal lavage . Clin. Exp. Allergy 31 (7) : 1111-1115 , 2001.
- 38- Olin AC , Hellegren J , Karlsson G , Ljungkvist G , Nolkront K, Toren K : nasal nitric oxide and its relationship to nasal symptoms , smoking and nasal nitrate . Rhinology , 36 : 117-121 ,1995

39- Kharitenov SA , Robbin RA ,Yates D , Keatings V , Barnes PJ , Acute and chronic affects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide . Am. J. Respir Crit Care Med 152 : 609-612, 1995

40- Kılıç H: Aktif ve Pasif Sigara İçiminin Serum NO Konsantrasyonuna Etkisi . Yüksek lisans tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Erzurum 1997 s. 59-60

41- Lindberg S , Carvin A , Runer T : Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. Acta Otolaryngol (Stockh) 117:113-117, 1997

42- Vignola A.M. , Chanes P, Godard P , Bousquet J : Relationships between rhinit and asma. Allergy . 53(9) : 833-839, 1998.

43- Tutluoğlu B, Gümüştaş MK , Müsellim B, Kılınç Yılmaz G , Anakkaya AN , Gemicioğlu B , Güzeyli FM ,Erdener F, Yılmaz Kuyucu T : Bronşial astımda nasal lavajda Nitrik oksit metabolitleri. Türk Otolaringoloji Arşivi 38(1) : s 45-50 , 2000

44- Arnal J. F, Didier A , Rami J , Mrini C , Charlet J.P , Sarrano E , Besombos JP : Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis .Clin Exp Allergy 27 (4) : 358-362 , 1997

45- Takeno S , Osada R , Furukido K , Chen J H , Yajin K : Increased nitric oxide productionn in nasal epithelial cells from allergic patients _ RT-PCR analysis and direct imaging by a fluorescence indicator : DAF -2 DA . Clin. Exp . Allergy . 31 (6) : 881-888 , 2001

46- Kawamoto H , Takumida M , Takeno S , Watanabe H , Fukushima N, Yajin K : Localization of nitric oxide in human nasal mucosa with nasal allergy . Acta Otolaryngol . Suppl. 593 : 65-70 , 1998