

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
K.B.B. ANABİLİM DALI**

**TOPIKAL NAZAL KORTİKOSTEROİDLERİN RAT NAZAL
RESPIRATUAR MUKOZASI ÜZERİNDEKİ
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

141888

141888

**Dr. İsmail Önder UYSAL
UZMANLIK TEZİ**

**TEZİN KAYIT NO: 141888
KAYIT TARİHİ: 14.08.2004**

**SİVAS
2004**

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
K.B.B. ANABİLİM DALI

TOPIKAL NAZAL KORTİKOSTEROİDLERİN RAT NAZAL
RESPIRATUAR MUKOZASI ÜZERİNDEKİ
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Dr. İsmail Önder UYSAL
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Suphi MÜDERRİS

SİVAS
2004

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İşbu çalışma, jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof.Dr.Suphi Müderris
ÜYE : Prof.Dr.Tanfer Kunt
ÜYE : Prof.Dr.İ.Ercan Canbay
ÜYE : Prof.Dr.Metin Şen
ÜYE : Yrd.Doç.Dr.Sinan Kocatürk

Yukarıda imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

29/6/2004
DEKAN
Prof.Dr.Reyhan Eğilmez

R. Eğilmez



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 28.3.2002 tarih ve 2002/463 No'lu kararı ile kabul edilen 'TEZ YAZMA YÖNERGESİ' ne ve Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 12.3.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararına göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
2.1 BURUN ANATOMİSİ	2
2.1.1 İnternal Burun	2
2.1.2 Burnun Kanlanması	4
2.1.3 Burnun İnnervasyonu	6
2.2 BURUN HİSTOLOJİSİ	8
2.3 BURUN FİZYOLOJİSİ	11
2.3.1 Burnun Solunum Fonksiyonu	11
2.3.2 Koku Alma Fonksiyonu	14
2.4 RAT NAZAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	15
2.5 RİNİTLER	17
2.5.1 Allerjik Rinit	17
2.5.2 Enfeksiyöz Rinitler	18
2.5.3 Nonallerjik veNon enfeksiyöz rinitler	20
2.5.4 Rinitleri Taklit Eden Durumlar	21
2.6 NAZAL POLİP	22
2.7 TOPİKAL İNTRANAZAL KORTİKOSTEROİDLER	25
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	50

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan, ihtisasım süresince yetişmemde büyük emekleri olan Sayın Prof.Dr. Suphi MÜDERRİS'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince yetişmemde büyük emekleri olan Sayın Prof.Dr. Tanfer KUNT'a, Sayın Prof.Dr. İ.Ercan CANBAY'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Altan YILDIRIM'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Sinan KOCATÜRK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın histopatolojik incelemelerinde bana yardımcı olan Doç.Dr. Şahande ELAGÖZ'e ve Dr. Ersin Tuncer'e saygı ve şükranlarımı sunarım. Tezimin istatistik değerlendirmesine katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Ziyet Çınar'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman desteklerini gördüğüm aileme ve eşime teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Topikal intranazal kortikosteroidler rinitler başta olmak üzere nazal polip ve diğer üst solunum yolu patolojilerinin tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda topikal intranazal kortikosteroidlerin nazal mukoza üzerinde yaptıkları histopatolojik değişiklikler karşılaştırmalı olarak incelendi. Çalışmada 36 adet sağlıklı rat kullanıldı. Bu ratların 12 adedinin burnuna budesonid 5mcg/kg/gün, 12 adedine mometazon furoat 5mcg/kg/gün damla, 12 adedine ise kontrol grubu olarak serum fizyolojik damlatıldı. Her 3 gruptaki ratların yarısı 2 haftalık periyod sonunda, diğer yarısı 4 haftalık periyod sonunda sakrifiye edildi. Nazal mukozalarından 4-5 µm boyutunda hemotoksilen-eozin ile hazırlanmış mikroskopik kesitler hazırlandı.

Bütün kesitler ışık mikroskopi ile mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerinde silia kaybını derecesi, intraepitelyal gland proliferasyon miktarı, goblet hücre miktarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun şiddeti, epitelyal kalınlık ve fibrozis yönünden histopatolojik olarak incelendi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak değerlendirildi.

Mikroskopik incelemede 2 hafta sonunda sakrifiye edilen mometazon furoat grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden 2 hafta sonunda sakrifiye edilen budesonid ve kontrol grubuna göre artış görüldü ($p<0.05$). Fibrozis yönünden ise budesonid grubunda kontrol grubuna göre daha fazla artış görüldü ($p<0.05$). 4. haftada sakrifiye edilen budesonid, mometazon furoat ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$).

İki ve 4 haftalık mometazon furoat tedavisi sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0.05$). 2 ve 4 haftalık budesonid tedavisi karşılaştırıldığında ise, 4 hafta budesonid verilen ratlarda, 2 hafta verilenlere oranla inflamatuvar hücre infiltrasyonu skalasında artış oldu ($p<0.05$), diğer parametreler yönünden istatistiksel bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Bu çalışma sonunda budesonid ve mometazon furoatın kullanım süresine bağlı olarak nazal mukozada harabiyete, atrofiye veya anlamlı herhangi bir histopatolojik değişikliğe neden olmadığı sonuçlarına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Rat, intranazal kortikosteroidler, nazal biyopsi

SUMMARY

Topical intranasal corticosteroids are being used for the effective treatment of rhinitis, nasal polyps and some other nasal pathologies.

In this study, the histopathological effects of intranasal corticosteroids on nasal mucosa were investigated comparatively. The sample comprised 36 healthy rats and divided into three groups. Twelve of 36 rats treated with 5 mcg/kg/day budesonide, 12 of 36 rats treated with mometasone furoate 5mcg/kg/day and 12 of 36 rats treated with physiological solution of % 0.9NaCl. Six of the rats in each group were sacrificed after 2 weeks treatment and other six rats in each group were sacrificed after 4 weeks treatment. At the end of 2 and 4 weeks treatment 4-5 µm hemotoksilen eosine sliden were examined histopathologically.

All cross-sections were analyzed histopathologically with light microscope mucosal edema, cillary damage, intraepithelial proliferation of glands, goblet cell quantity, infiltration of inflammatory cells, epithelial diameter and degree of fibrosis.

The data were analyzed statistically using Krusskal-Wallis and Mann-Whitney U tests.

At the end of 2 weeks period, the inflammatory cells increased significantly in was mometasone furoate group when compared with budesonide and control group ($p < 0.05$). Fibrosis was greater in budesonide group rather in control group ($p < 0.05$). At the end of 4 weeks period, the difference between the groups budesonide, mometasone furoate and control were statistically non-significant ($p > 0,05$).

No significant differences were found between 2 and 4 weeks mometasone furoate treatment results ($p > 0,05$). The inflammatory cell infiltration was greater in rats which were undergone 4 weeks budesonide treatment than the rats which were undergone 2 weeks budesonide treatment ($P < 0,05$).

The results of this study suggest that, difference in the useful life of budesonide and mometasone furoate do not consist of mucosal deformation, atrophy, or any significant histopathological differences.

Key Words: Rat, intranasal corticosteroids, nasal biopsy

SİMGELER VE KISALTMALAR

- MF:** Mometazon Furoat
BUD : Budesonid
BDP : Beklametazon dipropionat
FLU: Flunisolid
FP : Flutikazon dipropionat
TAA: Triamsinolon asetonid
İNKS: İntranazal kortikosteroidler
BMP: Beklometozon monopropinat



TABLolar

	<u>SAYFA</u>
Tablo-4.1: 2. ve 4. haftada mukozal ödem sonuçları.....	33
Tablo-4.2: 2. ve 4. haftada goblet hücre artışı sonuçları.....	34
Tablo-4.3 : 2. ve 4. haftada intraepitelyal gland artışı sonuçları.....	36
Tablo-4.4 : 2.ve 4.hafta epitelyal kalınlıkta artma sonuçları.....	37
Tablo-4.5 : 2. ve 4. haftada İnflamatuvar hücre infiltrasyonu sonuçları.....	38
Tablo-4.6: 2. ve 4. haftada fibrozis sonuçları.....	39
Tablo-4.7: 2 hafta sonunda BUD, MF ve kontrol grubu histopatolojik sonuçların parametreler yönünde karşılaştırılması.....	41
Tablo-4.8: 4. hafta sonunda BUD, MF ve kontrol grubu histopatolojik sonuçların parametreler yönünde karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER VE RESİMLER**SAYFA**

Şekil 2.1.1. Nazal Septum ve Komşu Yapılar.....	2
Şekil 2.1.2. Nazal Kavitenin Lateral Duvarı.....	4
Şekil 2.1.3. Nazal Arterial Dolaşım.....	6
Şekil 2.4.1. Morfometrik Analiz İçin Seçilen Nazal Dokunun Örnekte Gösterilen Anatomik Lokalizasyonları.....	16
Resim-4.1: 2 haftada serum fizyolojik uygulamasını takiben değişikliğe uğramamış rat respiratvar mukozası.....	32
Resim-4.2. Mometasone furoat uygulamasını takiben 4. hafta ; Hafif mukozal ödem, orta derecede goblet hücre artışı ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonu	33
Resim-4.3: Budesonid uygulamasını takiben dördüncü haftada orta derecede goblet hücre artışı ve fibrozis gösteren rat septal nazal mukozası.....	35
Resim-4.4: Mometasone furoat uygulamasını takiben 2. hafta ; hafif kronik iltihabi infiltrasyon ve intraepitelyal gland artış.....	36
Resim-4.5: Dört hafta boyunca serum fizyolojik uygulamasını takiben değişikliğe uğramamış respiratuvar mukoza	38
Resim-4.6: Budesonid uygulamasını takiben ikinci haftada hafif derecede fibrozis	40

GİRİŞ

İntranazal kortikosteroidlerin kullanım endikasyonları arasında mevsimsel ve perennial allerjik rinit de bulunmaktadır. Allerjik rinit inhale edilen allerjenlere karşı hipersensitif olma durumudur ve burun tıkanıklığı (konjesyon), akıntı (rinore), burunda kaşıntı gibi semptomlar verir (1,2). İntranazal kortikosteroidler allerjik rinitin erken ve geç fazının seyrini değiştirirler (3-5). İntranazal kortikosteroidlerin diğer kullanım alanları nonallerjik rinitis (4,6), kronik rinosinüzitis (4,7), rinitis medicamentosa (8) ve nazal polipozistir (4,5).

Bir çok insan topikal kortikosteroidleri ara vermeden aylarca ve yıllarca kullanmaktadır. Nadirde olsa nazal septumun Kiesselbach alanında lokal irritasyonlar ve kanamalar olabilir. Bu yan etkiler daha dikkatli bir uygulamayla hafifletilebilir (9).

Rinit ve sinüzit tedavisinde inflamasyonu kontrol altına almak amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan topikal steroidlerin klinik etkileri, inflamatuvar hücrelerin hava yolunda birikmesinin önlenmesine, lokal sitokin üretiminin selektif bir şekilde baskılanmasına, mediyatör salınımının inhibe edilmesine ve nazal mukoza yapısının onarılmasına bağlanabilir (10). Mukozadan rahatlıkla emilebilmeleri, yarılanma ömürlerinin kısa olması ve karaciğerde metabolize edilmeleri nedeni ile topikal steroidlerin sistemik etkileri de çok azdır (4). Yararlı etkileri etraflıca incelenmiştir, genel olarak nazal mukoza ve vucuda zararsız olarak kabul edilmektedirler (11).

Bu çalışmanın amacı mometason furoat ve budesonid gibi kortikosteroidlerin rat burnu içine topikal olarak uygulanması sonucunda septal nazal mukozada histopatolojik değişim olup olmadığının saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

2.1 BURUN ANATOMİSİ

Burun, kıkırdak ve kemik yapılardan meydana gelen, üç yüzlü piramit şeklinde yüzün orta bölümüne yerleşmiş bir organdır. Dış yüzünde deri, deri altı dokusu ve kaslardan oluşan yumuşak doku örtüsü mevcuttur. İç yüzü ise muköz membran ve glandüler yapılarla kaplıdır (12).

2.1.1. İnternal Burun

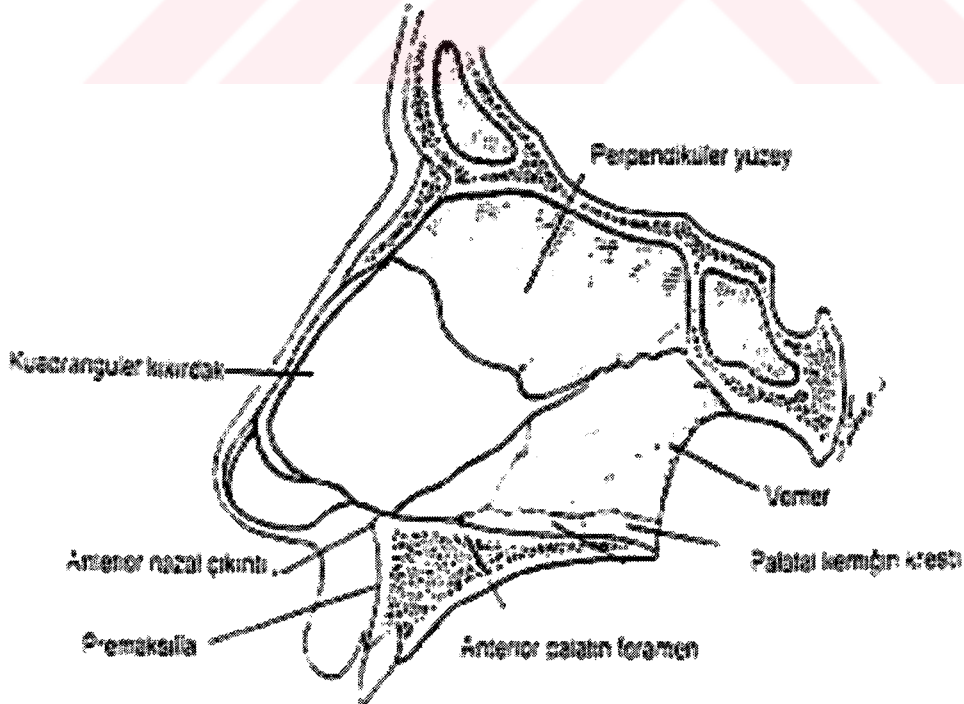
Burunun içi septum nazali ile birbirinden ayrılmış iki adet burun boşluğundan oluşur. Burun boşlukları önde naresler ile dışarıya, arkada koanalar aracılığı ile nazofarinkse açılır.

Çatı

Nazal kemik, frontal kemiğin nazal projesi, etmoid kemiğin kribriform laminası, frontal kemiğin fovea etmoidalis ve sfenoid kemiğin korpusu tarafından oluşturulur.

Septum

Etmoid kemiğin perpendiküler laminası, vomer, septal (quadralateral) kıkırdak, membranöz septum ve kolumnar kısım (Şekil-2.1.1),tarafından meydana getirilir (13-15).



Şekil-2.1.2. Nazal Septum ve Komşu Yapılar

Alt duvar

Maksillanın palatal proçesi, palatin kemiği horizontal proçesi tarafından oluşturulur. En önde ortada maksillanın palatal proçesinin çıkıntısı vardır. Bu çıkıntıya anterior nazal spin denir (12,14,15).

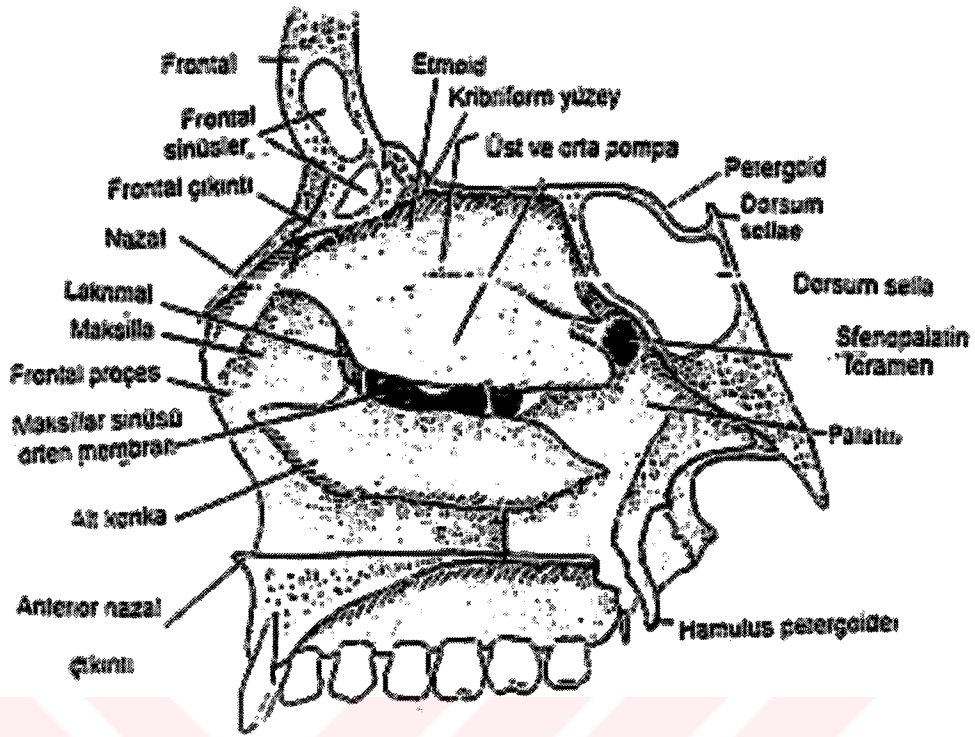
İç duvar

Burun boşluğunu sağ ve sol olmak üzere birbirinden ayıran septum tarafından oluşturulur (16).

Lateral duvar

Dış duvar en geniş ve yapı bakımından en karışık olan duvardır. Bu duvarın kemik kısmı arkadan öne doğru medial pterygoid lamina, palatin kemiğin perpendiküler laminası, etmoid kemiğin üst ve orta konkaları, maksilanın frontal proçesinin iç yüzü, alt konka ve lakrimal kemik tarafından meydana getirilir (şekil-2.1.2).

Burun boşluğu yan duvarında genellikle üç adet konka bulunur. Bazen dördüncü olarak konka suprema görülebilir. Alt konka: En büyük olan konkadır. Ayrı bir kemik. İnce erektil bir doku ile kaplıdır. Alt konkanın altında bulunan meatus nazi inferiora duktus nazolakrimalis açılır. Orta konkanın altında bulunan orta meatus frontal, maksiler ve anterior etmoid sinüsün drenajının olduğu bölgedir. Uncinat proces, hiatus semilunaris ve bulla ethmoidalisi içermektedir. Üst konka en küçüküdür. Orta konkanın arka kısmının üstünde bulunur. Sfenoid resess superior konkanın üzerine yerleşmiştir. Posterior etmoid hücreler ve sfenoid sinüsün drenaj bölgesidir (14-15).



Şekil-2.1.2. Nazal Kavitenin Lateral Duvarı

Burun içindeki diğer yapılar;

Vestibül: Alt lateral kıkırdağın iç ve dış bacakları arasında, deri ile döşeli iki boşluktur. Burun delikleri (orifis inferior) ile dışa, orifis interna ile de nazal fossaya açılır. Nazal fossaya açılan orifis interna üst lateral kıkırdağın alt ucu ile septum arasındaki üçgen şeklinde bir aralık olup tabanını apertura piriformis oluşturur.

Atrium: Lateralini üst lateral kıkırdağ, medialini septal kıkırdağ yapar. Orifis internumun hemen gerisinde, respiratuar epitel ile deri arasında geçit teşkil eden kısımdır (15).

2.1.2 Burnun Kanlanması

Nazal kaviteyi besleyen arterler

1. İnternal karotid sistem:

Oftalmik arter optik foramenden orbitya girer ve ethmoid arterleri verir. Bu arterler fovea etmoidalisin yanında kendi kanallarından anterior kranial fossya ve ondan sonra cribriform plate'den burna girerler. Anterior etmoid arter septumun

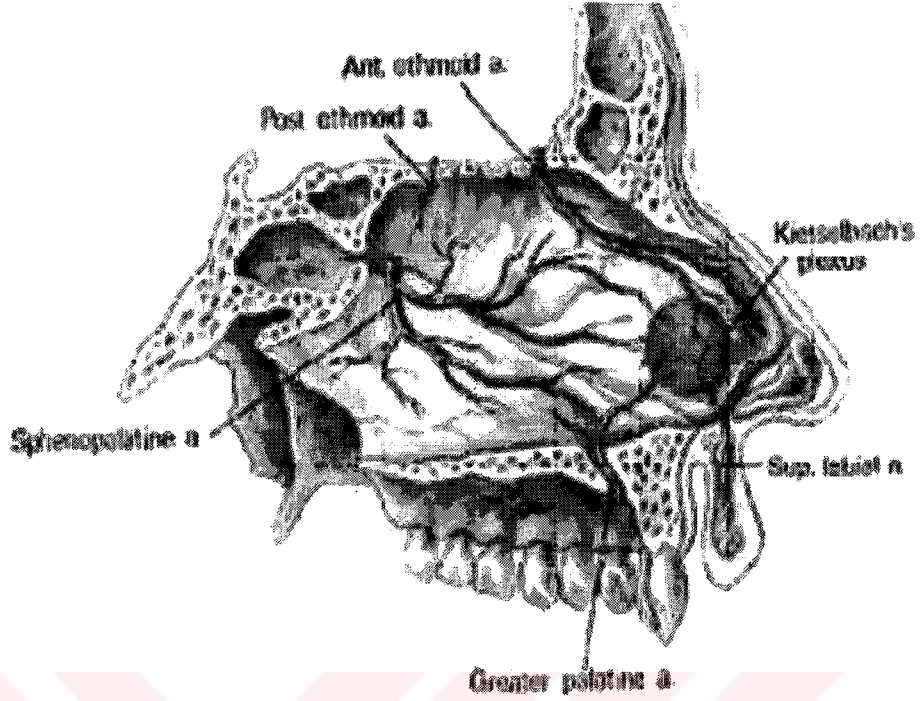
anterosuperior kısmını ve lateral duvarını besler. Kiesselbach pleksus'una katılır. Posterior etmoid arter septum, lateral duvar ve üst konkayı besler.

Supraorbital / supratrochlear arterler: Frontal sinüsü besler.

2. Eksternal karotid sistem

İnternal maksiler arter dalları, sfenopalatin arter, greater palatin arter, infraorbital, posterosuperior alveolar ve anterosuperior alveolar arterlerdir. Sfenopalatin arter: nazal kavitenin majör arteridir, medial ve lateral kısım olarak ikiye ayrılır. Nazal septumun posterior kısmının çoğunu, burun lateral duvarını, çatısını ve nazal tabanın bir kısmını besler (14). Greater palatin arter: foramen incisivum'u geçtikten sonra nazal septumu, yumuşak damak ve faringeal duvarı besleyen lesser palatin arteri verir (17). Sfenopalatin arter ve greater palatin arter de Kiesselbach pleksus'una katılır İnfraorbital, posterosuperior alveolar, anterosuperior alveolar arterler: maksiler sinüsleri besler.

Superior labial arter: Fasial arterin bir dalıdır. Kiesselbach pleksus'una katılır (Şekil-2.1.3)



Şekil-2.1.3. Nazal Arterial Dolaşım

Venöz kan sistem

Aynı isimli arterlere paralel seyrederek. Supratrochlear, supraorbital ve ethmoidal venler, oftalmik ven yoluyla kavernoöz sinüse dökülür. Sfenopalatin, alveolar ve palatin dallar, maksillar ven yoluyla posterior fasial vene drene olur. Ayrıca pterygoid venöz pleksus yoluyla kavernoöz sinüsle bağlantılıdır (14).

Lenfatikleri:

Burun dış yapılarının ve nazal kavitenin ön kısmının lenfatikleri submandibuler lenf nodlarına, nazal kavitenin geri kalan kısımları ise retrofaringeal nodlar aracılığı ile üst derin servikal nodlara drene olurlar (18).

2.1.3. Burun İnnervasyonu

Burun eksternal bölümünün innervasyonu nervus (n) trigeminus'tan gelen n.infratroklear, n.nazalis eksterna, n. infraorbitalis tarafından sağlanır.

Nazal fossanın ve paranasal sinüslerin innervasyonu ise n.trigeminusun dalı olan n.etmoidalis anterior ve sfenopalatin ganglionun dalı olan n. sfenopalatina, n. greater palatina tarafından sağlanır (15).

Burunun Otonomik İnnervasyonu

Nazal müköz membranın vasküler reaksiyonu otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir.

Sempatik fibriller superior servikal gangliondan kalkan, internal karotid arter etrafında pleksus oluşturan postganglionik fibrillerdir. İnternal karotid pleksustan ayrılan derin petrozal sinir pterygoid kanalda n.petrozus majör'le birleşerek n.vidius'u oluşturur. Vidian sinir pterygopalatin fossadaki sfenoparatin ganglion'a gelir. Ancak sinaps yapmaz. Bu postganglionik liflerin dağılımı kesin olarak bilinmemektedir, fakat muhtemelen çoğu maksiller sinirin dalları yolu ile nazal ve oral mukozanın kan damarlarına vazomotor lifler olarak dağılırlar. Bu liflerin fonksiyonu vazokonstriksiyondur.

Parasempatik lifler superior salivatory nukleus'tan n.intermedius ile kalkan preganglionik fibrillerdir. Bu fibriller greater superfisial petrosal sinir ve vidian sinir vasıtası ile sfenopalatin ganglion'a gelirler. Burada sinaps yapan postganglionik lifler maksiller sinirin sfenopalatin dallarını izleyerek mukozaya dağılırlar. Bu sistem vazodilatatör ve sekretuar fonksiyona sahiptir (18).

Genellikle sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin etkileri antagonistiktir. Bununla beraber bazı alanlarda her iki sistem farklı özellikteki aynı genel etkilere sebep olurlar. Örneğin, parasempatik stimülasyon burunda bol sulu tükürük benzeri salgıya neden olurken, sempatik stimülasyon müsinöz bir enzimatik salgıya sebep olur. Servikal sempatik bloktan sonra (parasempatik hiperaktivasyon ile) nazal hiper sekresyon, hiperemi, ödem ve obstrüksiyon görülür (19).

2.2 HİSTOLOJİ

Her bir nazal kavite histolojik olarak vestibül, respiratuar ve olfaktör bölüm olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır.

Burnun dış kısmını döşeyen deri her iki burun deliğinden içeriye doğru dönerek vestibülü döşer. Bu kısımda ter ve yağ bezleri, kıl follikülleri ve sert kıllar vardır. Vestibülün derin bölümünde bu döşeyici epitel nonkeratinize stratifiye skuamöz tipe döner. Buradan sonra respiratuar bölüm başlar (20).

Respiratuar Mukoza

Nazal kavitenin geri kalan bölümü goblet hücreli psödostratifiye silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu epitel bazal lamina üzerine oturur ve seröz, müköz bezlerin bulunduğu bir bağ dokusu ile desteklenir. Goblet hücre ve bezlerden salgılanan sıvı ile epitelin nemliliği sağlanır. Psödostratifiye silialı kolumnar epitel dört tip hücre içerir. Bunlar silier hücre, intermediate hücre, bazal hücre ve goblet hücreleridir.

Uzun kolumnar silier hücre respiratuar müköz membranın predominant hücreleridir. Silier hücre bazal membrandan luminal yüzeye kadar uzanır. Yüzeyinde çok sayıda mikrovililer ve silialar ihtiva eder.

Silia yaklaşık 6 mikrometre uzunluğunda, 0,3 mikrometre genişliğindedir. Her bir silia aksonema denen ve 9+2 tüp çiftleri şeklinde longitudinal dizilen mikrotubuller demetidir. Hücre yüzeyinde ortalama 200 kadar silia bulunur. Silialar hücre yüzeyinin hemen altında yerleşmiş bulunan bazal cisimlere tutunur ve her saniyede 14 vuruş yaparlar. Siliaların bu hareketi ile mukus nazofarinkse doğru itilir. Mikrovililer silialardan daha küçüktür. Hareketli saçsı uzantılarla karakterizedir ve mikrofilament yığınları ihtiva eder. Mikrovililerin fonksiyonunun temizlik olmadığı ancak hücre yüzeyini büyük oranda artırdıkları düşünülür.

Bazal hücrelerin diğer hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği olan ana hücreler olduğuna inanılır.

Respiratuar epitelin lamina propriası küçük lenfatik doku toplulukları içerir ve arterio venöz anastomozların yaygın olduğu vasküler pleksuslardan zengindir. Laminanın en alt tabakası periost veya perikondriuma sıkı bir şekilde bağlanmıştır (20).

Olfaktör Mukoza

Olfaktör alan her bir nazal kavitenin çatısında superior konkanın üzerinde bulunan sarımsı kahverengi bir alandır. Psödostratifiye kolumnar epitel ile örtülüdür. olfaktör epitel genellikle üç tip hücre içerir. Bunlar destek hücresi, bazal hücre ve olfaktör hücresidir.

Son yıllarda hücrelerin dördüncü tipi olan mikroviller hücre de tanımlanmıştır. Psödostratifiye nöroepitelyum respiratuar epitelden biraz daha kalındır ve direkt olarak dışa açılan hücre olması nedeni ile tektir.

Destek hücreler uzun silindirik hücrelerdir. Sitoplazması küçük golgi apparatusu ve pigment granülleri içerir. Mukozaya rengini veren bu granüllerdir. Yüzeyinde çok sayıdaki mikrovililer, olfaktör silia ve bitişik hücrelerin mikrovilileri ile birlikte ağ örgüsü şeklinde uzanırlar. Kendileri silia veya bazal cisimlere sahip değildirler. Destek hücreler üstlerindeki mukus tabakasına sekresyon yaparlar. Bu hücrelerin esas fonksiyonu temizlik değildir ancak yüzeylerinde bulunan birçok mikrovili ile yüzeyi artırır. Aynı zamanda stimülasyondan sonra mukustan koku hücrelerinin uzaklaştırılmasında fagositik bir role sahiptirler.

Bazal hücreler küçüktür ve komşu olfaktör hücre ile kontakt halindedir. Bu ilişki intersellüler veya metabolik transferi kolaylaştırır. Bu hücrelerin normal fonksiyon sırasında veya injürden sonra kaybolan destek hücrelerin ve reseptör nöronların kaynağı olan stemseller olduğuna inanılır (20).

Olfaktör veya duyu hücreleri muhtemelen koku reseptörleri olan bipolar hücrelerdir. Dendritleri yüzeye, aksonları lamina propria altına doğru uzanır. Apikalinde terminal bar bölgesinde hücre daralır ve yüzeye yaklaştığı bir yerde tekrar genişleyerek olfaktör vezikülü oluşturur. Hücre yüzeyinde mukusla yıkanan ve bazıları 50-200 mikrometre uzunluğunda olan 10-30 silia vardır. Bu silialar veziküllerin sitoplazmasındaki bazal cisimlerden kaynaklanır. Veziküllerin yüzeyinde mikrovililerde bulunur. Buradaki mikrovililerin de görevi tam olarak bilinmemekle birlikte kokuya maruz kalan yüzeyi artırdıkları düşünülmektedir. Olfaktör silialar respiratuar silialar gibi 9+2 tüp çiftleri şeklindedirler. Ancak matür siliaların hareketsiz olmaları sebebi ile onlardan farklıdır. Silialar koku için gerçek alıcı elemanlardır (21).

Aksonlar ve olfaktor sinir lifleri lamina propriada birleşerek fila olfaktoriayı oluşturur. Oltaktör epitelin lamina propriasında, olfaktor aksonların dışında lenf ve venöz pleksuslar ve bowman bezleri de bulunur. Bu bezler kokulu maddeler için çözücü olarak görev yapan bir sıvı salgırlar. Yüzeydeki sıvının devamlı sekresyonu aynı koku partiküllerinin epiteli tekrar tekrar uyarmasını önler. Olfaktör epitelde bazal lamina ve goblet hücreleri yoktur (20).



2.3 FİZYOLOJİ

Burun, Schaffer'ın belirttiği gibi başka diğer primatların sahip olmadıkları, insanlara verilen eşsiz bir yapıdır. Geniş ve merkezi yerleşmiş olması nedeni ile kişilerin yüz yapılarının esas karakterini oluşturur ve Gronner'e göre yüz imajının oluşması ve korunmasında temel önemi vardır (19,22).

Burunun solunum, koku alma ve konuşmada rezonans fonksiyonu vardır.

2.3.1 Solunum Fonksiyonu

Burunun fonksiyonları şu başlıklar altında incelenir.

1. Bir hava yolu olması,
2. Alveolar ventilasyon için gereken havanın teminini düzenlemek için mekanik negatif feedback kontrolü yapması,
3. İnspire edilen hava için düzenleyici bir mekanizma olması ve vücut ısısının kısmi kontrolünü yapması,
4. İnspire edilen havayı nemlendirmesi,
5. İnspire edilen havadaki toz ve mikroorganizmaların filtrasyonunu sağlaması, bunun pratik sonucu olarak, burun ve paranasal sinüslerin patojenik mikroorganizmalarla invazyonlarına direnç göstermesi,

Havayolu: Filogenetik ve embriyolojik olarak burun, temel bir solunum organıdır. Burnun oluşturduğu sert hava yolu derin inspirasyonda duvarların kollabe olmasını önler.

Hava akımı burunda şu yolları izler:

Soluk almada; orifis inferiorından giren hava akımı vestibül ve ostium internumdan geçer, alt konka başına çarparak büyük bir kısmı yukarıya doğru orta konka başına kadar yükselir. Buradan itibaren açıklığı aşağıya bakan bir eğri çizer, septum ile orta meaa arasından geçerek arkaya doğru ilerler ve koanalara yönelir.

Soluk vermede; hava akımı daha geniş olan nazofarenksten koanalar yolu ile burun boşluğuna girer. Alt konka kuyruğuna çarparak yukarıya doğru yükselir ve orta konka kuyruğu ile ikiye bölünür. Bir kısmı orta meadan, diğer kısmı da üst ve orta konkalarla septum arasından geçerek ostium internuma kadar gelir. Buraya kadar gelen hava akımının bir kısmı direkt olarak dışarıya çıkar, bir kısmı da daha dar olan ostium internuma çarparak geri döner. Geri dönen hava akımı orta konkanın

altından girdap (türbülans hareket) yaparak dönüş hareketi yapar. Sinüslere giren bu ekspirasyon havasıdır (19).

1-Rezistans : Burun, değişken bir direnç mekanizması olarak çalışır ve total hava yolu direncinin % 40 kadar fazla kısmından sorumlu kabul edilir (22).

Normal solunum sırasında nazal boşluklarda basınç yaklaşık 6 cm H₂O değişir, akım hızı ortalama dakikada 15 litredir. Bu şartlar altında burun boşluğunun genişliği, direnç için en hassas parametredir. Bu direnç değişikliği hormonlara, emosyonel şartlara, çevresel uyaranlara ve farmakolojik ajanlara olan vazomotor cevapla etkilenir. Burnun vazomotor reaksiyonları kısmen asetilkolin aracılığı ile hipotalamustan gelen parasempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Asetilkolinin yıkılması kalsiyum ve magnezyum iyonları ile hızlandırılırken, estrogen ve daha az derecede testosteronla yavaşlatılır (19).

Korku ve dehşet, vazokonstriksiyon ve mukozada büzölmeye (sempatik cevap), halbuki kızma, utanma, sinirlilik ve anksiyete vasküler kan hucumuna, erektil dokunun şişmesine ve nazal sekresyonun hacminin artmasına sebep olur (parasempatik cevap). Hiperemi, nazal obstrüksiyon, hipersekresyon ve hatta ağrı, seksüel stimülasyon, menstruasyon, gebelik veya iritan gazların inhalasyonu ile görülebilir. Bu histamin salınımına veya sempatik tonüste azalmaya bağlı olabilir (19).

2- Nazal siklus : Burun boşluğunun genişliğini etkileyen diğer faktör nazal siklustur. Burun boşluğunun nazal septum tarafından ikiye bölünmesinin, bir burun boşluğunun fonksiyonunu devam ettirirken diğerinin dinlenebilmesi amacıyla olduğunu söyleyenler vardır. Normal bir burunda, bir burun pasajı seröz ve müköz bezlerin salgıları ile açılırken, diğerinin aynı anda aktivitenin tama yakın kesilmesine ve solunum havasının açık olan taraftan geçmesine sebep olan kapanması desteklenen bir gözlemdir (19,22).

Nazal siklus popülasyonun %80'inde mevcuttur. Bir tarafta konjesyon mevcutken, diğer tarafta dekonjesyon görülür. Bir süre sonra ise tersi olur. Dekonjesyon olan taraf havayolu görevini daha fazla üstlenir. Nazal siklusta konjesyon dekonjesyon evreleri 30 dakika ile 3saat arasında değişir.

Nazal siklusun fizyolojik bir mekanizma tarafından başlatıldığı tahmin edilir. Bu mekanizmada sempatik (adrenerjik) üstünlük bir vücut yarısında bulunurken, diğerinde bir parasempatik (kolinerjik) üstünlük mevcuttur (22).

3. Nazal valvler : Fazla solunum eforu periyotları sırasında, nazal valvlerin Starling kanununa uygun karşı koyma gücü nedeni ile nazal direnç denklemi geçersiz olur. Zorlu solunumda üst lateral kartilajların kollapsı ve erektil dokunun kanla dolması "akımı sınırlayan segment" olarak bilinir ve alt lateral kartilajlar tarafından nazal vestibülün emilmesi "alar kollaps" olarak adlandırılır. Bu nazal valvler etnik yapı ve ikinci brankial ark menşeli adeleler tarafından etkilenir.

Mekanik Negatif Feedback :

Ostium internum açıklığı burun kanatları kaslarının refleks hareketleri ile organizma ihtiyacına göre düzenlenir. Bu reflekslere nazo-respiratuar refleksler denir.

Bugün kabul edildiğine göre, solunum ritm ve derinliği burun boşluklarından kalkan reflekslerle düzenlenir. Organizma ihtiyacına göre nazal rezistans çoğaltılıp azaltılarak akciğerlere giden havanın miktarı azaltılır veya artırılır. Bu durum nazal valv aracılığı ile düzenlenir (19).

Nemlendirme ve Isı Düzenleme:

Fizikçilerin görüşüyle alveolar membran solunum gazlarının diffüzyonu için bir su tabakası olarak düşünülebilir. Bu su tabakasının korunması solunum ve hayat için gereklidir. Bu nedenle alveollere ulaşan hava su buharı ile satüre edilmelidir.

Solunan havanın su buharı ile yeterli satürasyonu pulmoner surfaktanın korunması içinde gereklidir. Bu nemlendirmenin temini, nazal mukoz membranda, transüstasyon ve daha az olarak da goblet hücrelerinin salgıları ile başılır. Solunan hava burundan geçerken %75 ten %95 satürasyona ulaşır. Total pulmoner ventilasyonu satüre etmek için gerekli suyun hacmi çevre havasının ısı ve relatif nemliliğine bağlıdır. Vasat bir kişide normal bir günde bu 700-1000 ml su olarak değişir (18,19).

Isı kontrolü, otonomik sinir sistemi tarafından end organ olan septumun muköz membranı ve konkalarla, onların kavernoöz, vasküler plexusları ile düzenlenir. Solunan 25°C deki hava burundaki kısa pasajdan geçtiği sırada (sakin solunumda akım hızı yaklaşık dakikada 15 litredir) 37°C ye ısıtılır (22).

Merkezi olarak ısıtılmış kuru havanın nemlendirilmesi, yalnız solunum sistemi infeksiyonlarının iyileşmesine yardım etmekle kalmaz, aynı zamanda profilaktik sağlık önlemi olarak da düşünülür.

Temizleme ve Koruma:

Mukosilier sistem havayolu defans mekanizmalarının en önemlilerinden biridir. İn hale edilen partiküller, bakteriler mukus tarafından tutularak, farenkse doğru itilir (23).

İnspirasyon havasının buruna girerken alt ve orta konkanın ön uçlarına çarptığı yer havada asılı materyalin büyük kısmının biriktiği yerdir.

Mukus tabakası normalde, mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler ve eozinofilleri kapsar. Mukusun %95'i sudur ve hafifçe asit pH'dadır. Mukus tabakası silier hareketle birlikte burun ve paranazal sinüslerin mukozakalarının üzerinde koruyucu bir bariyer oluşturur. Mukus tabakasında bulunan Iysozyme (muramidase), bazı bakterilere engel olan bir enzimdir (19,22).

Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında nazal ve nazofarengal salgılarda IgG ve interferon bulunur. Nazal epitelyumdan mukus ve seröz sıvı salgılanma miktarı 24 saatte yaklaşık 1 litredir.

Mukus tabakası burunda her 10-20 dakikada, sinüslerde her 10-15 dakikada yenilenir. Kuruluk, sillerin tabii düşmanıdır. İnspire edilen havanın %70 relatif nemliliğinde (vucut sıcaklığı) silier aktivite üzerinde fark edilebilir etki bulunmaz ama % 50 relatif nemlilikte silier hareket 8-10 dakika sonra ve %30 relatif nemlilikte 3-5 dakika sonra durur. Silier aktivite için optimum ısı 18-37 °C arasındadır. Silier hareket 7-12 °C arasında durur (19).

2.3.2 Koku Alma Fonksiyonu

Burnun önemli fonksiyonlarından biri de koku almayı sağlamaktır. Nazal kavite mukozasının 1/3 üst kısmı (olfaktör mukoza) bu fonksiyon ile görevlidir. Olfaktör mukozadaki olfaktör hücreler koku duyusunu almakla görevlidirler (22).

2.4 RAT NAZAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Anatomik olarak burunları lateral duvar haricinde insanların burnuna çok benzediği için çalışma ratlarda yapıldı. Solunum epitellerinde yapısal, fonksiyonel ve metabolik olarak insan solunum epiteline benzemektedir (24, 25).

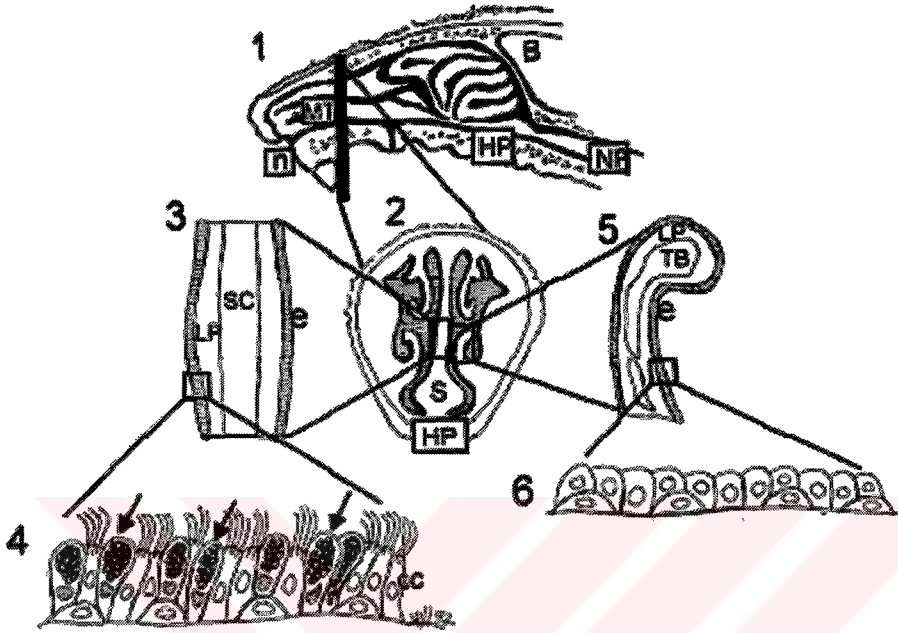
Vestibulum nazı, ince bir yarık şeklinde olup mediyale doğru eğilimlidir ve vestibulun vertikal paramedyan ve lateral kısımlarına doğru açılır bir yapı olup burun deliğine şekil verir.

Nazal kavite diğer memelilerdeki gibi segmentlere ayrılır. Dorsal, orta ve ventral meatuslar orta meatustan nazal konka ile inkomplet olarak ayrılmışlardır. Dorsal meatus, dorsal konka, çatı ve nazal kavitenin lateral duvarı ile çevrili olarak geriye doğru etmoturbinal labirentle birleşir. Orta meatus iki konka ve lateral duvarla çevrelenmiş olup nazal kavitenin fundusuna kadar uzanır. Ventral meatus dar bir vertikal boşluk olarak önden başlar ve ventral konka ve insisör alveol tarafından sınırlanır. Arka kısımda her iki meatus birleşerek nazofarengeal duktusu oluşturur (24).

Dorsal konkanın ön kısmı nazoturbinat tarafından desteklenir. Kaudalde etmoid ektoturbinat 1 ile birleşir. Ventral konka maksilloturbinat kemik tarafından desteklenir. Orta nazal konka ektoturbinat 2 tarafından oluşturulur. Bu yapı eğri bir bazal lamella etrafında iki kıvrılmış spiral lamelladan meydana gelmiştir. Kısa ektoturbinat 3 ventrale doğru uzanan kanca şeklinde spiral lamelladır. Ektoturbinalara ek olarak 3 tane endoturbinat vardır.

Rat Nazal Mukozasının Histolojisi : Nazal septumun epitelyal dokusu önden arkaya çok katlı yassı epitel, solunum epiteli ve olfaktör epitel şeklindedir. Vestibülüm çok katlı yassı epiteli ventral meatus tabanından başlayarak insisiv duktusun çıkışına kadar devam eder. Respiratuar bölge nazal meatus denen nazal fossayı, maksiler resesi ve nazofarengeal duktusu kapsayan bölgedir. Epitel dokusu türlere özgün olarak yapısal değişiklik göstermez. Seröz nazal glandlar lamina propria içinde bulunur ve 10-12 adet duktus aracılığı ile lümene açılırlar. Respiratuar bölgenin mukozası çok sayıda tubuloalveolar gland içerir. Bu nazal glandlar vestibülüne açılan seröz glandlar ve vomeronazal organa açılan müköz glandlardır (26). Vomeronazal organ vestibülden insisiv duktusa kadar uzanan 10 mm

uzunluğunda epitelyal bir tüptür. Kemik bir lamelle çevrili olup kan damarları organa paralel olarak uzanır. (Şekil-2.4.1)



Şekil-2.4.1. Morfometrik Analiz İçin Seçilen Nazal Dokunun Örnekte Gösterilen Anatomik Lokalizasyonları 1) Rat nazal hava yolunun lateral duvarı. n=naris; MT=maksillarturbinat; HP=sert damak; NP=nazofarenks; B=beyin. 2) Proksimal nazal hava yolunun koronal bir parçasının ön yüzü. S=nazal septum; HP= sert damak. 3) Morfometrik analiz için seçilen mid-septal bölgenin büyütülmüş görünümü. SC=septal kartilaj; LP=lamina propria; e=yüzey epiteli. 4) Mis-septal bölgedeki mukosilier respiratuar epitelyumun büyütülmüş görünümü. Bu epitelyum çok sayıda silialı hücre (CC) ve müköz hücre içerir. 5) Maksillorturbinat bölgesinin büyütülmüş görünümü. 6) Normal bir ratın maksillorturbinat bölgesinin nazal transizyonel epitelyumunun büyütülmüş görünümü (27).

2.5 RİNİTLER

Rinit; nazal mukozanın inflamasyonu ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Rinitlerde alınacak önlemlerin seçiminde ve uygulanacak tedavilerin planlanmasında mutlaka göz önünde bulundurulması gereken kesin bazı etyolojik faktörler vardır. Olguların yarısında allerji temel faktördür. Etyolojisine göre şu şekilde sınıflandırılır.

1. Allerjik rinitler
2. Enfeksiyöz rinitler
3. Nonallerjik ve nonenfeksiyöz rinitler
4. Rinit semptomlarını taklit eden hastalıklar

2.5.1 Allerjik Rinit

Allerjik rinit, IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır (28).

Tip I reaksiyonlarına erken hipersensitivite de denir. Bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan Ig E bu reaksiyonda rol oynar. Antijen Ig E ile birleştiğinde mast hücresi ve bazofillerde degranülasyon oluşur. Bunun sonucunda histamin, serotonin gibi çeşitli substanslar hücre dışına çıkar. Bu mediatörler düz kaslarda kasılmaya, kapiller permeabilite artışına ve dolayısı ile ödeme neden olurlar.

Allerjik rinit toplumun %10-15 'inde bulunur. Genellikle çocukluk çağlarında başlasa da, ileri yaşlardada görülebilir. Heredite ve ailevi hikaye oldukça önemlidir. Hormonal değişiklikler, psişik etkenler, ısı, nem gibi fizik şartlar, viral ve bakteriyel infeksiyonlar hazırlayıcı faktör olarak önemli rol oynarlar. Allerjik rinitin astım ve atopik ekzema ile birlikte görülme potansiyeli vardır. Allerjik rinitli hastaların %15-20'sinde astım görülmesine rağmen, astımlı hastaların %55-60'ında allerjik rinit görülür (29).

Semptomlar

Burun tıkanıklığı, hapşırık, sulu ve bol bir burun akıntısı, burunda, gözde ve damakta kaşıntı allerjik rinitin sık görülen semptomlarıdır. Ateş veya başka bir sistemik belirti yoktur (29).

Semptomlar görüldüğü döneme göre mevsimsel veya perennial olabilir. Mevsimsel allerjik rinit spesifik bir aeroalerjenin belirli bir mevsimde ortaya çıkması ile başlar ve bu allerjenler coğrafi bölgelere bağlı olarak değişiklik gösterir. Perennial allerjik rinit semptomları genellikle yıl boyunca devam eder ve genellikle ev kökenlidir. Burun tıkanıklığı ve özellikle postnazal akıntı yakınmaları ön plandadır. Allerjik rinit, sinüzit veya nazal polipozis ile birlikte bulunabileceğinden bunlara ait semptomlara da rastlanır.

Hastaların muayenesinde burun girişinde kızarıklık, ödemli ve zaman zaman soluk görünümlü konkalar, nazal kaviteelerde ve orofarenkste değişen renk ve kıvamda akıntılar saptanır. Bu bulgular spesifik değildir ve diğer rinitlerde de görülebilir. Allerjik selam, allerjik pırıltı, Dennie- Morgan çizgileri gibi allerjik rinite özgü bulguların ve eğer varsa allerjik konjüktivite ait göz bulgularının saptanması tanıda daha çok yardımcı olur (28).

Tanı bu semptomların ve fizik muayenenin yanında dikkatli bir şekilde alınan hikaye ile koyulur. Allerjik rinit tanısında deri testleri güvenilir değildir. Ailevi allerji, daha önceden geçirilmiş allerjik ataklar sorulmalı, çeşitli allerjenlerin semptomların başlaması ile ilgisi araştırılmalıdır (29).

Allerjik rinit tedavisinde allerjenden korunma ve çevre kontrolü, medikal tedavi, immünoterapi ve yardımcı cerrahi girişimler olmak üzere 4 yaklaşım vardır. Topikal nazal steroid spreylere allerjik rinitin ilaçla tedavisinde en sık kullanılan ajandır (28).

2.5.2 Enfeksiyöz Rinitler

Enfeksiyöz rinitler, patojen mikroorganizmaların ya da burun savunma mekanizmalarında çeşitli nedenlerle oluşan bozulmalar sonucu normalde patojen olmayan mikroorganizmaların neden olduğu nazal mukoza inflamasyonlarıdır. Akut ya da kronik olmak üzere ikiye ayrılırlar (30).

Akut infeksiyöz Rinitler

Nazal mukozanın akut viral ya da bakteriyel infeksiyonudur. Bu infeksiyon nezle, influenzal rinit, ekzentamatöz hastalıkların veya bazı spesifik infeksiyonların bir manifestasyonu olarak ortaya çıkabilir.

Nezle (Common Cold-Coryza)

Üst solunum yollarının akut, rekürren şiddetli olmayan, insanlarda en sık görülen viral infeksiyonudur. Burun ağız ve göz sekresyonlarının insandan insana kontakt veya damlacık yolu ile bulaşması şeklinde yayılır.

En sık rhinovirüsler etkindir. Özellikle kış aylarında soğğun hem infeksiyona karşı direnci düşürmesi hem de refleks vazokonstrüksiyona yol açması hastalığın oluşmasında etkili olur. Nezle ayrıca immün yetersizliği olanlarda, beslenme bozukluğu olanlarda, septal deviasyon, konka hipertrofisi gibi nazal obstrüksiyon yapacak patolojisi olanlarda ve vücut direncini düşürecek kadar kas yorgunluğu olanlarda sık görülür (31).

Hastalığın inkübasyon periyodu 1-3 gün kadardır. En sık semptom burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, halsizlik ve hapşırıktır. Ateş genellikle yoktur. Ateş olduğunda da genellikle düşük dereceli ve kısa sürelidir. Enfeksiyonun paranazal sinüs mukozasına yayılması göz ve alın çevresinde dolgunluk hissine neden olur. Östaki tübünün tıkanması hafif vertigo ve geçici işitme kaybına neden olur. Fizik muayenede ilk birkaç gün diffüz ödem, hiperemik mukoza görülür ve seröz bir akıntı vardır. Semptomlar genellikle bir hafta içinde düzelir. Bazı kişilerde üç haftaya kadar uzayabilir.

Teşhis genellikle klinik olarak koyulur. Virüs izolasyon teknikleri sık başvurulan yöntemler değildir (31).

Tedavide; hastalığın semptomlarını gidermek amacı ile istirahat, hidrasyon, analjezikler ve oral ya da topikal nazal dekonjestanlar kullanılır (30).

İnfluenzal Rinit (Grip)

İnfluenza virüsünün etken olduğu, rhinovirüs infeksiyonundan daha ağır seyreden ve genellikle epidemiler tarzında ortaya çıkan akut infeksiyöz rinittir.

influenza virüsü A, B, C olmak üzere üç ana gruba ayrılır. A ve B tipi özellikle epidemilere neden olan virüslerdir. Çocuklarda daha sıklıkla B tip virüs enfeksiyonu görülür.

Semptomlar nezleden daha ağır seyredir. Ateş daha belirgin olabilir. Mukozanın silialı epiteliyel tabakasında nekroz oluşur ve bunun ardından sekonder bakteriyel enfeksiyon hemen her zaman görülen patolojik olaydır. Halsizlik ve miyalji genellikle rhinovirüs enfeksiyonundakinden daha kötüdür.

Korunmak için ölü influenza virüsü ile oluşturulmuş aşı özellikle kardiyopulmoner, renal ya da diabetik rahatsızlığı olan yaşlılara, bebek ve sağlık personeli gibi riskli kişilere epidemiler esnasında uygulanabilir

Tedavi genellikle semptomatiktir. (16,31).

2.5.3 Nonallerjik ve Nonenfeksiyöz Rinitler

Nonallerjik, nonenfeksiyöz perenial rinitler gurubunu NARES (Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome) ve vazomotor (idiyopatik) rinitler oluşturmaktadır. Hormonal, emosyonel, mesleki. atrofik ve bazı ilaçların kullanımına bağlı rinitlerde de benzer şekilde bir nazal hiperaktivite söz konusudur.

Eozinofilik Nonallerjik Rinit Sendromu (NARES)

Hapşırık nöbetleri ve bol sulu burun akıntısıyla başlayan, burun tıkanıklığı ve hipozminin klinik tabloya süratle eklendiği, nazal sekresyonlarda eozinofililerin toplam lökosit sayısının %20'sini aşacak şekilde arttığı ve IgE bağımlı bir alerjinin bulunmadığı tipik bir nazal hiperaktivite sendromudur (28).

NARES'de hastaların 1/3 'de nazal polip görülürken alerjik rinit ve vazomotor rinitte bu oran %10'un altındadır (32). Atopi ve ailede alerjik rinit hikayesi yoktur. Kırk yaşın üzerindeki kronik rinitli hastaların %62.5'ini NARES'li hastalar oluşturur (28).

Ana kural olarak yan etkisi en az olabilecek topikal preparatlar ile başlanır. Steroidlere yanıtın iyi olması nedeniyle tedavi seçeneğinde ilaç olarak steroidler seçilir. Tedaviye yanıt nazal polipler dahil %90'a ulaşmaktadır (32,33).

Vazomotor Rinit (Nonallerjik ve Noneozinofilik Rinit)

Alevlenmeler ile karakterize, perennial seyir izleyen, ani başlayan ve genellikle kısa süren, burun tıkanıklığı, sulu nazal ve postnazal akıntı semptomları olan, alerji testlerinin negatif olduğu ve nazal sekresyonlarda eozinofillerin

artmadığı, hiperaktif bir nazal mukoza hastalığıdır. Kişinin fizyolojik yapısının, psikolojik durumunun ve otonom sinir sistemi dengesinin, bu reaksiyonun şiddeti üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Vazomotor rinit ayırıcı tanısında öykü önemlidir. NARES'ten ayıran en büyük özellik semptomların ani başlayıp, kısa sürmesidir.

Tedavisi semptomatiktir. Burun tıkanıklığı için topikal steroid spreyle kullanılabilir (28).

2.5.4 Rinitleri Taklit Eden Durumlar

Enflamatuvar/ İmmünolojik hastalıklar; Wegener granülomatozu, sarkoidoz, letal midline granülomatoz sendromu, sistemik lupus eritematozis, Sjögren sendromu

Yapısal ve Mekanik faktörler ;Nazal septum deviasyonları, kompensatuvar hipertofik alt konkalar, ileri derecede hipertrofik adenoid dokusu, koana atrezisi ve trakeotomili hastalarda nazal kaviteden hava akımının olmamasına bağlı rinitler, yabancı cisimler ve nazal kavitede yerleşen tümörler burun tıkanıklığı ve akıntı gibi nonspesifik semptomlarla karşımıza çıkabilir (28).

2.6 NAZAL POLİPLER

Nazal polipler, lateral nazal duvar ve etmoidlerin mukozal kese tarzında ödem, fibröz doku, damar, enflamatuar hücre ve bez içeren kronik enflamatuar lezyonları olup, paranasal sinüsleri ve nazal kaviteyi döşeyen mukozanın en sık karşılaşılan patolojik değişiklikleridir. Nazal polipozis, yani nazal kavitenin poliplerle dolması, yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkileyebilen kronik bir hastalık olduğundan yüzyıllardır bilinmektedir (34).

Nazal polipozis sıklığı ortalama %1-4 civarındadır. Erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha fazla görülmektedir. Polipler erişkin çağ hastalığıdır. Hastalık kronik inflammatuar hastalığın seyrinde ortaya çıktığından, sıklığı yaş arttıkça artış göstermektedir.

Nazal polipozis ile solunum sisteminin kistik fibrozis, astım, kronik rinosinüzit, aspirin intoleransı gibi çeşitli kronik hastalıklarla arasında bağlantı vardır. Lokal faktörlerin de rol oynamasına rağmen aslında nazal polipozis lokal bir hastalık olmaktan çok sistemik inflammatuar bir hastalığın lokal olarak ortaya çıkışı olarak tanımlanabilir (35).

Etyopatogenez

Nazal polip etyoloji ve patogenezlerini açıklamaya çalışan değişik teoriler vardır. Bu teoriler ve eşlik eden hastalıklar şunlardır:

1. Bernoulli Fenomeni: Nazal polip oluşumunda dar bölgelerde hava akımının hızının arttığı ve bu artışın bölgede negatif basınç yaratarak zeminde yer alan çeşitli predispozan faktörler nedeniyle zaten ödemli hale gelmiş mukozanın lümenine prolebe olmasıyla polip oluşmaktadır (36).

2. Mukozal Temas

3. Polisakkarid Molekül Değişiklikler

4. Enfeksiyon

5. Allerji: Poliplerin %80-90'ında eozinofil hakimiyeti vardır ve hastaların büyük kısmında allerjik rinit belirtileri bulunur.

6. Asetil Salisilik asit İntoleransı

7. Astım: Nazal poliplilerin yaklaşık %20-40'ında astım vardır.

8. Genetik Etkiler: Kistik fibrozis ve primer siliyer diskineziyle birlikte görülen nazal poliplerin oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığı açıktır (34).

Semptom ve Bulgular

Semptomlar:

Bütün hastalarda şiddeti aynı olmasa da sıklıkla çift taraflı olan burun tıkanıklığı şikayeti vardır. Hastaların yaklaşık yarısı ise; hapşırma ve burun akıntısından şikayet eder. Koku ve tad alma kaybı hastaların yaklaşık üçte birinde görülür ve bu tedavisi en zor semptomdur. Ağrı olduğu zaman, yüzden ziyade burun çevresinde dolgunluk ve basınç hissi şeklinde olur. Burun kanaması nadirdir ve olduğunda malignite düşünülmalıdır.

Bulgular:

Nazal polipozis tanısı rinoskopik muayene ile kolayca konur. Endoskoplardan popüler olmasıyla endoskopik nazal muayene de sık yapılmaya başlandı (37). Bu kitle yuvarlak, üzeri düzgün ve soluk renktedir. Palpasyonda yumuşak, ağrısız ve mobil kitlelerdir. En sık istenilen radyolojik tanı yöntemi bilgisayarlı tomografi'dir. Bilgisayarlı Tomografi ile hem patolojinin yaygınlığı hem de kemik detay ve anatomi değerlendirilebilir (36).

Nazal Poliplerin Klinik Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Pratik açıdan nazal polipler endoskopik ve klinik muayene kriterlerine, tedaviye verdikleri yanıtlara ve diğer hastalıklarla beraber görülmelerine göre sınıflandırılabilirler.

1. Antrokoanal Polipler : Bütün poliplerin %0,8'idir. Başlıca iki komponenti bulunmaktadır. Polibin kistik komponenti maksiller sinüs içindedir ve genellikle posterolateral duvardan orjin alarak sinüs içini doldurup doğal veya aksesuar ostiumdan burun boşluğuna geçmekte ve koanaya doğru büyümektedir. Antrokoanal polipler genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekte, tek taraflı olmaktadır.

2. Koanal / İzole Polipler

3. Kronik Rinosinüzite Eşlik Eden Nazal Polipler

4. Eozinofilik Yaygın Nazal Polipozis

5. Spesifik Hastalıklarla Birlikte Görülen Polipler (35)

Tedavi

Nazal poliplerin tedavisi, cerrahi ve medikal tedavi modalitelerinin karışımıdır. Medikal tedavi öncelikle başlamalıdır. Nazal polipozis tedavisinin amaçları :

1. Nazal poliplerin temizlenmesi ya da küçültülmesi
2. Nazal hava yolu açıklığı ve nazal solunumun yeniden sağlanması
3. Rinit semptomlarının iyileştirilmesi
4. Koku almanın sağlanması
5. Nüksün önlenmesi
6. Mutlaka olmasa da sinüs patolojilerinin düzeltilip, drenaj ve ventilasyon fonksiyonlarının yeniden sağlanmasıdır.

Medikal Tedavi

Medikal tedavide glukokortikosteroidler köşe taşıdır. Lokal etkili steroidler, sistemik steroidler kadar etkili olmasa da, güvenilirlikleri ve yan etkiden oldukça uzak olmaları nedeniyle ilk kullanılacak ilaçlardır (34). Topikal steroidler rinit semptomlarını azaltmasının yanında, nazal solunumu düzeltir ve kısmen nüksü önlerler. Ancak koku alma duyusunun düzelmesinde ve sinüs patolojilerinde hemen hemen hiç etkileri yoktur.

Sistemik steroidler, rinit semptomlarının iyileşmesi ve poliplerin küçülmesinin yanısıra koku alma duyusu ve paranazal sinüslere etkilidirler. Kısa dönem sistemik steroid tedavisi siner ile yapılan polipektomi kadar etkili olmaktadır.

Cerrahi Tedavi

Nazal polipoziste kullanılan cerrahi yöntemler :

A. İntranazal girişimler :

1. Klasik intranazal girişimler
2. Endoskopik cerrahi

B. Eksternal girişimler (35).

2.7 TOPIKAL İNTRANAZAL KORTİKOSTEROİDLER

Günümüzde intranazal olarak en yaygın kullanılan preparatlar beklametazon dipropionat (BDP), flunisolid (FLU), budesonid (BUD), flutikazon dipropionat (FP) ve triamsinolon asetoniddir (TAA) (4). Mometazon furoat (MF) yeni, etkin bir sentetik glukokortikoiddir; inhale preparatları astımda, nazal topikal spreyi alerik rinitli hastaların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (38). Bu preparatlar etkinlik ve güvenilirlikleri açısından çok belirgin olmayan farklara sahiptirler (39).

Glukokortikosteroidler kan bazofillerinin dokuya hareketini engellerler. Bu hücreler histamin cevabı ile karakterize geç reaksiyonu indükleyen hücrelerdir (40). Polen rinitinde eozinofillerin dokuya geçişini ve aktivasyonunu inhibe ederler. Nazal epitelde allerjen uyarımı sonrası çok sayıda Langerhans hücresi oluşur (4). Normal mukozada kapasitans ve rezistans damarlarında steroidlerin başlattığı bir vazokonstriksiyon söz konusu değildir (41). Glukokortikosteroidler nazal mukozadan ekstrasvazyonu engeller. Bu etki vasküler etkiden çok antiinflamatuvar etki olarak da değerlendirilebilir (42). Topikal glukokortikosteroidlerin plaseboya göre kan IgE sayısında belirgin bir düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir. Düzenli topikal glukokortikosteroid kullanımı sadece inflamatuvar süreci azaltmakla kalmaz aynı zamanda IgE sentezinide etkiler ve T hücrelerinin aktivasyonunuda baskırlar. (43).

Topikal glukokortikosteroidler mevsimsel ve perennial allerjik rinit, perennial nonallerjik rinit ve nazal polipozis tedavisinde etkilidirler. Özellikle burun tıkanıklığının iyileştirilmesinde etkileri fazladır. Mevsimsel allerjik rinitte birinci basamak tedavi olarak kullanılabilirler. Perennial rinit tedavisinde bir çalışmada hastaların %54'ünde semptomatik iyileşmenin olduğu gözlenmiştir (4). Nazal polipozis tedavisinde intranazal kortikosteroidlerin semptomları hafiflettiği polip büyüklüğünü ve cerrahi sonrası rekürrens yüzdesini azalttığı gösterilmiştir (44). İnfeksiyöz rinit üzerine fazla etkileri yoktur, daha çok eozinofilik inflamasyon üzerine etkilidirler (45).

En önemli yan etkileri, burun mukozasında kuruma, kurutlanma, epistaksis ve septal perforasyondur. Bu etkinin kullanılan preparatlardaki katkı maddelerinden olabileceği düşünülmektedir. Topikal glukokortikosteroidlerin mukozal atrofiye sebep olabilecekleri düşünülmüş; fakat mukozada atrofi oluşturacak kadar

kalmadıkları ve böyle bir yan etkinin nazal kullanım için söz konusu olmayacağı sonucuna varılmıştır. Sistemik olarak birkaç vakada posterior subkapsüler katarakt ve çocuklarda bazı vakalarda uzun süreli kullanıma bağlı kemik gelişim geriliği tespit edilmiştir (46).

İntranazal kortikosteroidlerin (İNKS) alerjik rinitte uzun dönem kullanımı yetişkinlerde çok az yan etkilere neden olmasına rağmen çocuklarda uzun süre kullanımının büyüme baskılaması gibi pediyatrik spesifik yan etkilere neden olacağı şüpheleri artmıştır. 168µg'lık BDP aküoz nazal spreyin günde iki defa kullanılarak yapılan bir yıllık bir çalışmada çocuklarda önemli büyüme geriliği yaptığı plesebo ile karşılaştırılarak gösterilmiştir. Buna rağmen diğer benzer çalışmalar 1 yıllık önerilen pediatrik dozlarda MF nazal sprey (100µg/gün) veya BUD günde iki doz (200µg) ile çocuklarda kemik gelişimi üzerine baskılayıcı etki göstermemiştir.

Kortikosteroidlerin temel yapısı , 6 karbonlu 3 halka ve karbonlu 1 halkadan oluşur. Tüm antiinflamatuvar kortikosteroidlerin birkaç ortak özelliği vardır. Bunlar 3 pozisyonunda bir keton, 4 ve 5 .karbonlar arasında unsatüre bağ, 11 pozisyonunda hidroksil ve 20 karbonunda keton bulunmasıdır.

Bazı intranazal kortikosteroidler 6. ve 9. pozisyona eklenmiş halojen gruplara sahiptir. Deksametazon molekülünde 9. pozisyona florin eklenmesi kortikosteroid aktiviteyi 25 kat artırırken 16. pozisyona metil grubu eklenmesi mineralokortkoid aktiviteyi azaltmaktadır.

Kortikosteroidler içindeki en büyük farklılık D karbon zincirindeki 16. 17. ve 21. pozisyonadaki yer değişiklikleridir. Bu düzenlemeler genellikle sistemik yan etkileri azaltırken, topikal aktiviteyi arttırmak içindir.

MF için 21 kloro grubu topikal antiinflamatuvar aktiviteyi arttırmaktadır. 21. pozisyonadaki klorid MF'ı esterazların parçalanmasına karşı dirençli hale getirir. 9. pozisyona klorid eklenmesi, kortikosteroid reseptörlerine karşı afiniteyi artırır.

Dağıtım aygıtları, İNKS'lerin etkin ve yeterli dağıtımı için gerekli spesifik ihtiyaçlardan dolayı geliştirildi. Freon aioresolları ilk olarak İNKS'leri az miktarda dağıtmak için kullanıldı. Savaşlı pompalı spreyle polietilen glikol ve propilen glikol içinde çözünebilen FP'ı dağıtmak için kullanıldı ancak burunda yanmaya neden oldu. Aquöz spreyle ve saf doz formülasyonlar şimdi daha sık kullanılan metodlardır.

Çünkü intranazal ilaç dağılımı, basınçlı aerosollere göre daha uygun. Pompalı spreyleyler ile aküöz süspansiyonların kullanılması mukoz membranlarda daha iyi bir ilaç birikimi sağlamaktadır (47).

İntranazal uygulamadan sonra ilacın boğaza doğru nazosilier klirensi vardır. Lipword ve Seckl (48) ilacın yaklaşık %80'inin nazal mukozada absorbe edildiğini gösterdiler. Pozitron emisyon tomografi kullanılarak intranazal TAA aküöz nasal spreyn kullanımının görüntülediği bir çalışmada ilaç klirensinin frontal kaviteden boğaza doğru olduğu gösterildi. Bunun yanında 1,5 saat veya daha fazla süre önemli miktarda ilaç frontal kavite ve konkalardaki hedef bölgede kalmaktadır (47).

İNKS'lerin absorpsiyonu iki türdür. Bir tanesi terapotik yararlılığın tespit edildiği hedef bölgedeki (nazal) topikal absorpsiyon diğeri de sistemik absorpsiyondur. Sistemik absorpsiyon İNKS'lerin yutularak gastrointestinal yoldan absorbe edilmesi ile yada nazal mukozadan kana geçerek absorbe edilmesiyedir.

Bazı kortikosteroid'ler (BUD gibi) nazal mukozadan doğrudan sistemik dolaşıma iyi absorbe olmaktadır. Buna karşın FP ve MF lipofilik yapısından dolayı sistemik dolaşıma daha az geçtiği düşünülmektedir. Çoğu vakada ilacın plazma konsantrasyon miktarının limit değerinin altında kullanıldığı bilinmelidir.

Aşağıdaki örneklerde intranazal uygulamadan sonra kortikosteroidin plazma konsantrasyonunda değişiklikler olduğu gösterilmektedir. 6-12 yaş arası çocuklarda 440µg TAA aküöz nazal sprey kullanımından sonra yaklaşık 1 saat içinde ilaç plazma konsantrasyon piki 890 pg/ml'ye ulaşır. TAA absorpsiyonu yetişkinlerde hafif düşüktür. Çünkü 800 µg verildiğinde, 430 ng/ml plazma konsantrasyon pikine ulaşmaktadır. Buna karşın yetişkinlerde intranazal FP uygulanan çalışmalarda 200 µg tek dozdan sonra plazma konsantrasyonu 50 pg/ml olarak bulunan limit değerin altındaydı ve 800 µg'lık tek dozdan sonra da vakaların çoğunda plazma konsantrasyonu 100pg/ml altındaydı. Aynı çalışmada 5 gün boyunca günde 2 defa 200 µg'dan sonra vakaların yarısında FP'nin plazma konsantrasyonu 100pg/ml üstündeydi. MF ile yapılan bir çalışmada 1-7 günlük tedavi sonunda günde 50-200µg' la tedavi edilen 48 çocuğun %99 'nda plazma konsantrasyonu limit değer olan 50ng/ml altındaydı. FLU, TAA ve FP ile yapılan çalışmalarda sağlıklı ve inflame nazal mukozada bu ilaçların absorpsiyonunda önemli fark yoktur.

Sistemik dolaşımda çoğu kortikosteroidler plazma albuminleri tarafından yüksek oranda bağlanır. Bir çok kortikosteroidlerin plazma proteinlerine bağlanma derecesi belirlenmiştir. TAA %71, FLU %80, BDP %87, BUD %88 ve FP %90, MF için ise yeterli veri mevcut değil. Plazma proteinlerine bağlanma, primer olarak albumine, genellikle lipofilik kortikosteroidlerde daha fazladır. Bir kortikosteroidin lipofilik özelliği arttıkça, dağılım hacmi de artar. Flutikason olağan dışı bir dağılım hacmine sahiptir buda yüksek lipofilik özelliğine bağlıdır (47).

BDP burun dahil bir çok doku tarafından metabolize edilen bir ön ilaçtır ve daha aktif olan beklometozon monopropinat (BMP)'a çevrilir. Kortikosteroidler reseptör afiniteleri karşılaştırıldığında deksametason için 1 ise, BDP için 0,53, onun metaboliti olan BMP için ise hemen hemen 25 kat daha fazladır (49). Bir çalışmada MF, FP, BUD ve TAA'nın afinitesi deksametason ile karşılaştırılmış. Deksametason'nunki 100 olarak alınmış, bütün kortikosteroidlerin bağlanma afinitesinin deksametasondan daha fazla olduğu görülmüş. MF kortikosteroid reseptörlere karşı en yüksek afinite göstermiştir 1235, takiben FP 813, BUD 258 ve TAA 164 bulunmuştur (50).

Uygulanan ilacın yutulan kısmının sistemik absorpsiyonu sistemik dolaşıma geçmeden önce karaciğer tarafından inaktive edilmiş olabilir. Sonuç olarak FP'nin oral biyoyararlanımı düşüktür çünkü gastrointestinal yoldan emilimi azdır ve yoğun ilk geçiş metabolizmasına sahiptir (51). MF ayrıca karaciğerde yoğun metabolizmaya uğrar sonuçta sistemik absorpsiyonu oldukça düşüktür (52).

Çoğu İNKS'ler için klirensler benzerdir, hepatik kan akım hızları da yakındır ve bu da özellikle karaciğer tarafından metabolize edilen ilaçlar için maksimum bir klirens sağlar (49). Sistemik dolaşıma geçen herhangi bir ilacın hızlı klirensi , terapötik aktivitesi topikal ise yüksek bir terapötik indekse sahip olarak düşünülür. Yarılanma ömrü klirens hızı ve volümün bir fonksiyonudur. En yüksek yarılanma ömrü FP için bildirilmiş. MF ikinci en yüksek yarılanma ömrüne sahip, bunu BUD, FLU ve TAA takip etmektedir.

10-13 yaşları arasındaki çocuklarda BUD'in farmakokinetik parametreleri araştırıldığında erişkinlere göre yarı ömrünü daha kısa ve klirensinin ise %50 daha yüksek olduğu bulundu. Bu sonuca çocuklarda hepatik kan akımının daha yüksek olmasının neden olduğu belirtilmiş (53).

İNKS'ler için intranazal uygulamadan sonra yarı ömürleri hesaplanmış. BUD için intranazal uygulamadan sonra 2,9 saat, intravenöz uygulamadan sonra da benzer olarak 2,3 saat bulunmuştur. Buna rağmen TAA içi intranazal yarılanma ömrü sağlıklı yetişkinlerde 4 saat, intravenöz uygulamadan sonra 1,5 saat bulunmuş. İntranazal uygulamadan sonra daha uzun ömre sahip olması suda çözünürlüğün kısıtlı olmasına ve uzamış absorpsiyona bağlı olduğu şeklinde açıklanmıştır (54).

Farmakodinamik parametreler olan sistemik dolaşıma geçiş, klirens ve yarı ömür gibi parametreler, İNKS'lerin sistemik dağılımını değerlendirmede kullanılabilir. Düşük sistemik dağılımın minimal sistemik yan etkilere neden olacağı düşüncesi vardır. İntranazal BDP, BUD, FLU, FP, ve MF uygulanmasıyla ilgili araştırmalar, önerilen dozlardaki uygulamaların hipotalamo-pituiter-adrenal aks fonksiyonunda kayda değer bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Bunun da bu İNKS'lerin hepatik metabolizmalarının hızlı olmasına bağlı olduğu görüşü vardır (47).

GEREÇ VE YÖNTEM

Topikal nazal kortikosteroidlerin rat nazal respiratuar mukozası üzerindeki histopatolojik etkileri konulu çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nden temin edilen 36 adet erişkin , vucut ağırlıkları 292-310 gram (ortalama 301gr) olan sağlıklı ve erişkin Wistar albino türü erkek rat kullanıldı. Ratlar rastgele seçilerek 12 tanesi kontrol, 12'si budesonid, 12 'side mometason furoat grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her bir grup ratın yarısı iki hafta diğer yarısıda dört haftalık olmak üzere ayrıldı. İlaç dozları literatürde belirtildiği şekilde, aşağıdaki gibi düzenlendi.

1. Kontrol grup: Genrex ayarlanabilir mikropipet yardımı aracılığı ile günde bir defa serum fizyolojik 5mcg/kg/ gün 2 hafta ve 4 hafta süreyle
2. Grup: Genrex ayarlanabilir mikropipet yardımı aracılığı ile günde bir defa mometasone furoat (Nasonex Aqueous Nasal Spray 18gr/140 doz- Schering- Plough) 5mcg/kg/gün 2 hafta ve 4 hafta süreyle intranasal damla
3. Grup: Genrex ayarlanabilir mikropipet yardımı aracılığı ile günde bir defa budesonid (Rhinocort Aqua 50mcg/doz-Astra Zeneca) 5mcg/kg/gün 2 hafta ve 4 hafta süreyle intranasal damla uygulandı.

İki hafta ve 4 hafta grubundaki ratlar zamanı geldiğinde servikal dislokasyonla öldürüldü ve nazal septumları çıkarıldı. Eksize edilen dokular hemen %10'luk formaldehit içine konuldu. 24 saat tespit edildi, rutin alkol , ksilen, ve sıvı parafin takibinden sonra parafin bloklara gömüldü ve bu bloklardan 4-5 mikronluk parafin kesitler hazırlanıp, hematoksilin-eosin boyası ile boyandı.

Preparatlar Nikon E600 ışık mikroskobu ile aynı patolog tarafından mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerinde silia kaybını derecesi, intraepitelyal gland proliferasyon miktarı, goblet hücre miktarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun şiddeti, epitelial kalınlık ve fibrozis yönünden değerlendirildi ve skorlandı.

Skorlama semikantitatif olarak her parametre için bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", orta derecede değişiklik varsa "2", belirgin derecede değişiklik varsa "3" puan üzerinden yapıldı.

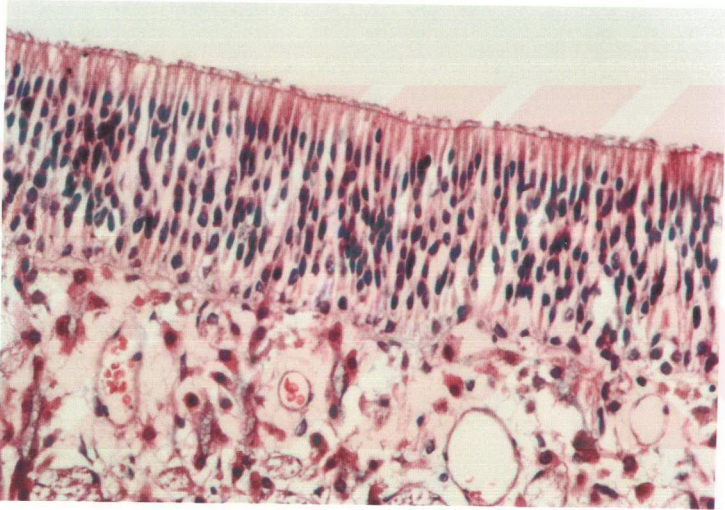
İstatiksel değerlendirmede çalışmamızın verileri SPSS (Veri 9.05) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.



BULGULAR

Buruna budesonid, mometason furoat ve serum fizyolojik uygulanmasını takiben 2. ve 4. haftada septal nazal mukozada oluşan histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

İki haftalık ilaç uygulamasını sonrasında hafif, orta, şiddetli silier kayıp ve epitelyal kalınlıkta artma BUD, MF ve kontrol grubu karşılaştırıldığında değişiklik saptanmamıştır (Resim-4.1).



Resim-4.1. İki hafta serum fizyolojik uygulamasını takiben değişikliğe uğramamış rat respiratuvar mukozası (HE, x50)

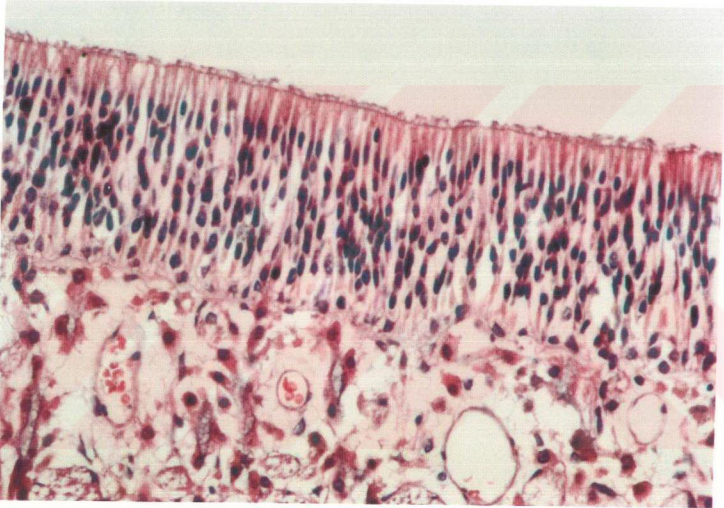
Mukozal ödem : İki hafta budesonid gurubundaki ratların birinde orta (%16.7) derecede mukozal ödem tespit edildi. Mukozal ödem mometasone furoat kullandığımız iki haftalık grupta birinde (%16.7) hafif ve birinde (%16.7) orta derecede izlendi.

Dördüncü haftada mometasone furoat gurubundaki ratların üçünde (%50) hafif ve birinde orta (%16.7) derecede (Resim-4.2). budesonid ikisinde (%33.3) orta ve birinde (%16.7) şiddetli derecede mukozal ödem vardı (Tablo-4.1).

BULGULAR

Buruna budesonid, mometason furoat ve serum fizyolojik uygulanmasını takiben 2. ve 4. haftada septal nazal mukozada oluşan histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır.

İki haftalık ilaç uygulamasını sonrasında hafif, orta, şiddetli silier kayıp ve epitelyal kalınlıkta artma BUD, MF ve kontrol grubu karşılaştırıldığında değişiklik saptanmamıştır (Resim-4.1).



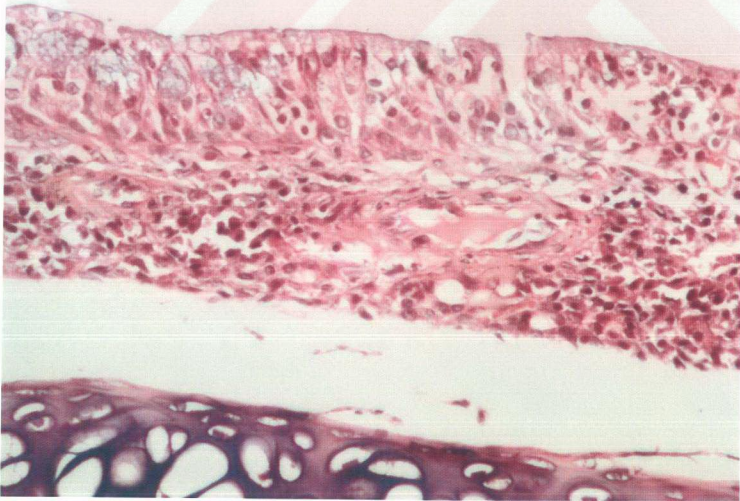
Resim-4.1. İki hafta serum fizyolojik uygulamasını takiben değişikliğe uğramamış rat respiratuvar mukozası (HE, x50)

Mukozal ödem : İki hafta budesonid gurubundaki ratların birinde orta (%16.7) derecede mukozal ödem tespit edildi. Mukozal ödem mometasone furoat kullandığımız iki haftalık grupta birinde (%16.7) hafif ve birinde (%16.7) orta derecede izlendi.

Dördüncü haftada mometasone furoat gurubundaki ratların üçünde (%50) hafif ve birinde orta (%16.7) derecede (Resim-4.2). budesonid ikisinde (%33.3) orta ve birinde (%16.7) şiddetli derecede mukozal ödem vardı (Tablo-4.1).

Tablo-4.1: 2. ve 4. haftada mukozal ödem sonuçları

	İlaç	Yok		Hafif		Orta		Şiddetli		Toplam	
		S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
2 haftalık ilaç uygulaması	BUD	5	83.3	-	-	1	16.7	-	-	6	100.0
	MF	4	66.7	1	16.7	1	16.7	-	-	6	100.0
	Kontrol	4	66.7	1	16.7	1	16.7	-	-	6	100.0
	Toplam	13	72.2	2	11.1	3	16.7	-	-	18	100.0
4 haftalık ilaç uygulaması	BUD	3	50.0	-	-	2	33.3	1	16.7	6	100.0
	MF	2	33.3	3	50	1	16.7	-	-	6	100.0
	Kontrol	6	100	-	-	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	11	61.1	3	16.7	3	16.7	1	5.6	18	100.0



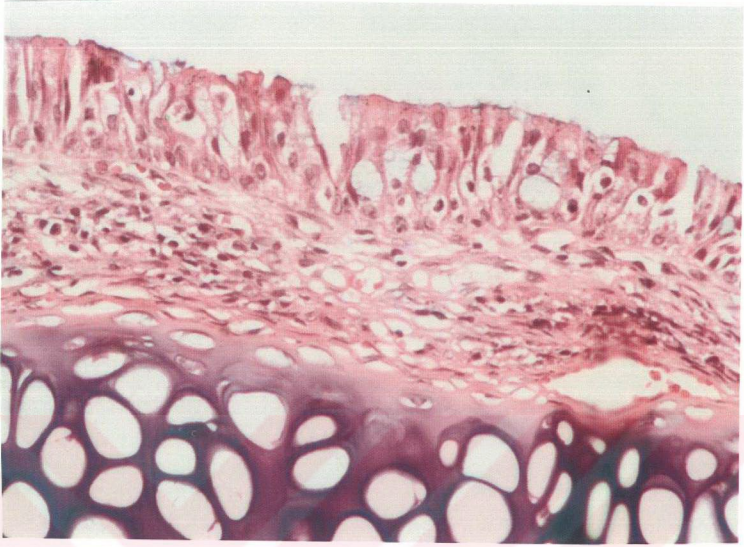
Resim-4.2. Mometasone furoat uygulamasını takiben 4.hafta ; Hafif mukozal ödem, orta derecede goblet hücre artışı ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonu (HE, x50)

Goblet Hücre artışı : BUD grubunda ikinci haftada bir ratda hafif (%16.7) ve bir ratda orta (%16.7) derecede goblet hücre artışı varken, dördüncü haftada bir ratda hafif (%16.7) ve bir ratda orta (%16.7) derecede goblet hücre artışı görüldü (Resim-4.3).

İki hafta mometasone furoat grubundaki ratlarda birinde (%16.7) hafif ve birinde (%16.7) orta derecede goblet hücre artışı saptandı, dört haftalık grupta ise üçünde (%50) hafif ve birinde (%16.7) orta derecede goblet hücre artışı tespit edildi. Diğer kesitlerde herhangi bir artışa rastlanmadı (Tablo-4.2)

Tablo-4.2: İkinci ve 4. haftada goblet hücre artışı sonuçları

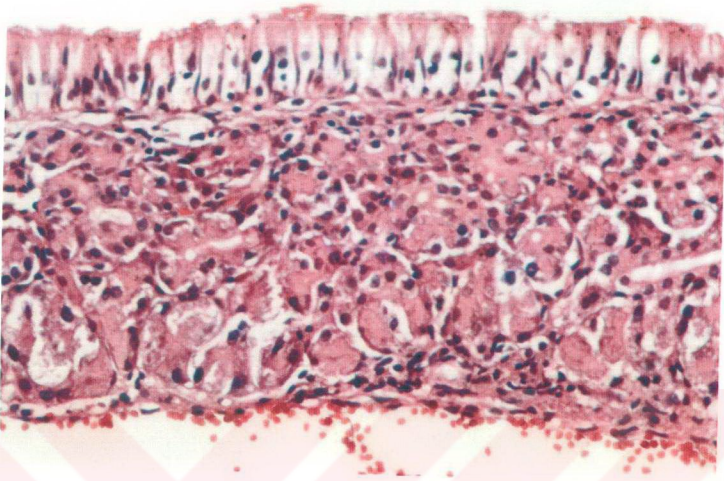
	İlaç	Yok		Hafif		Orta		Toplam	
		S	%	S	%	S	%	S	%
2 haftalık ilaç uygulaması	BUD	4	66.7	1	16.7	1	16.7	6	100.0
	MF	4	66.7	1	16.7	1	16.7	6	100.0
	Kontrol	6	100	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	14	77.8	2	11.1	2	11.1	18	100.0
4 haftalık ilaç uygulaması	BUD	4	66.7	1	16.7	1	16.7	6	100.0
	MF	2	33.3	3	50.0	1	16.7	6	100.0
	Kontrol	6	100	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	12	66.7	4	22.2	2	11.1	18	100.0



Resim-4.3. Budesonid uygulamasını takiben dördüncü haftada orta derecede goblet hücre artışı ve fibrozis gösteren rat septal nazal mukozası (HE, x50)

İntraepitelyal gland artışı : İntraepitelyal gland artışı iki haftalık budesonid kullanılan gruptakilerden bir tanesinde orta (%16.7) derecede ve dört haftalık grupta bir ratda hafif (%16.7) derecede gözlemlendi.

İntraepitelyal gland artışı iki haftalık mometasone furoat kullanılan grupta birinde (%16.7) hafif (Resim-4.4), birinde (%16.7) orta derecede tespit edildi, dört haftalık grupta ise kesitler normal olarak değerlendirildi (Tablo-4.3).



Resim-4.4. Mometasone furoat uygulamasını takiben 2.hafta ; hafif kronik iltihabi infiltrasyon ve intraepitelyal gland artışı (HE, x50)

Tablo-4.3 : İkinci ve 4. haftada intraepitelyal gland artışı sonuçları

	İlaç	Yok		Hafif		Orta		Toplam	
		S	%	S	%	S	%	S	%
2 haftalık ilaç uygulaması	BUD	5	83.3	-	-	1	16.7	6	100.0
	MF	4	66.7	1	16.7	1	16.7	6	100.0
	Kontrol	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	Toplam	14	77.8	2	11.1	2	11.1	18	100.0
4 haftalık ilaç uygulaması	BUD	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	MF	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Kontrol	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	17	94.4	1	5.6	-	-	18	100.0

Epitelyal kalınlıkta artma : Epitelyal kalınlıkta artma iki ve dört haftalık budesonid uygulaması sonucunda kesitler normal olarak değerlendirildi.

MF grupta dördüncü haftada bir ratda hafif (%16.7) epitelyal kalınlıkta artma varken, diğer kesitler normal olarak değerlendirildi (Tablo-4.4).

Tablo-4.4 : 2.ve 4.hafta epitelyal kalınlıkta artma sonuçları

	İlaç	Yok		Hafif		Orta		Toplam	
		S	%	S	%	S	%	S	%
2 haftalık ilaç uygulaması	BUD	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	MF	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Kontrol	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	18	100.0	-	-	-	-	18	100.0
4 haftalık ilaç uygulaması	BUD	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	MF	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	Kontrol	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	17	94.4	1	5.6	-	-	18	100.0

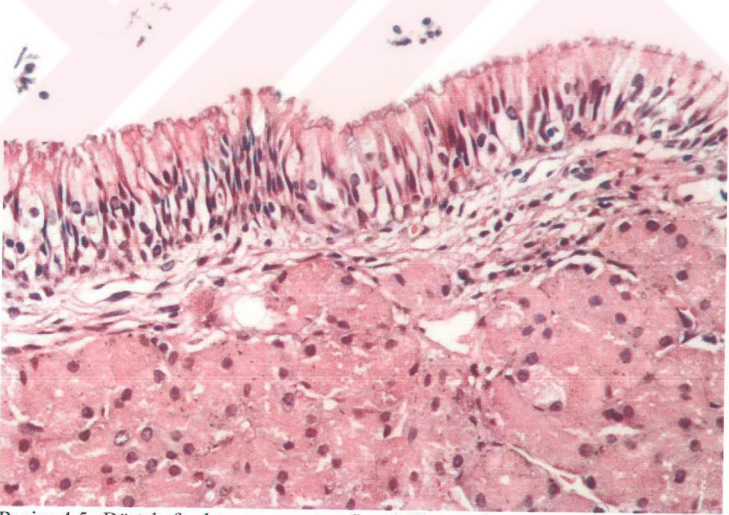
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu budesonid kullandığımız iki haftalık grupta birinde hafif (%16.7) derecede izlenirken, dördüncü haftada ikisinde hafif (%33.3) ve birinde (%16.7) orta derecede görüldü.

İki hafta mometasone furoat gurubundaki ratların üçünde (%50) hafif (Resim-4.4) ve ikisinde (33.3) orta derecede, dördüncü haftada ikisinde (%33.3) hafif ve birinde (%16.7) orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edildi.

Kontrol grubundaki ratlarda 4 hafta sonunda altı ratın birinde (% 16.7) hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edildi (Tablo-4.5). Diğer kesitler normal olarak değerlendirildi (Resim-4.5).

Tablo-4.5 : İkinci ve 4. haftada inflammatuar hücre infiltrasyonu sonuçları

	İlaç	Yok		Hafif		Orta		Toplam	
		S	%	S	%	S	%	S	%
2 haftalık ilaç uygulaması	BUD	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	MF	1	16.7	3	50.0	2	33.3	6	100.0
	Kontrol	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	Toplam	11	61.1	5	27.8	2	11.1	18	100.0
4 haftalık ilaç uygulaması	BUD	3	50.0	2	33.3	1	16.7	6	100.0
	MF	3	50.0	2	33.3	1	16.7	6	100.0
	Kontrol	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	Toplam	11	61.1	5	27.8	2	11.1	18	100.0



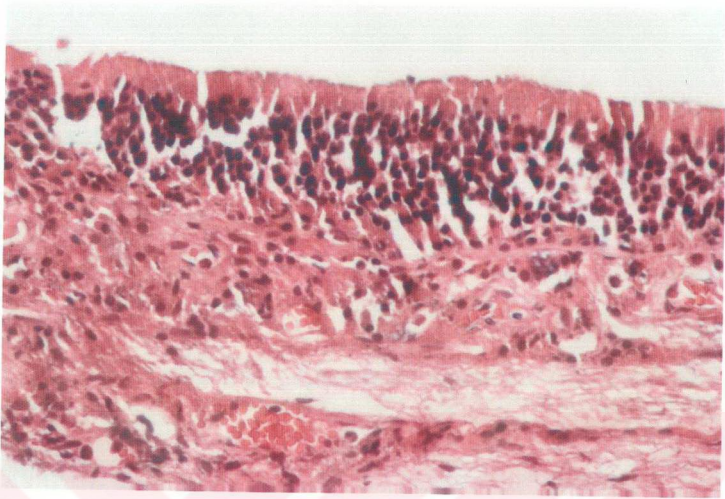
Resim-4.5. Dört hafta boyunca serum fizyolojik uygulamasını takiben değişikliğe uğramamış respiratvar mukoza (HE, x50)

Fibrozis: İki hafta budesonid grubundaki ratlarda üçünde hafif (%50) ve birinde orta (%16.7) derecede fibrozis saptandı (Resim-4.6), dört haftalık grupta ise birinde hafif (%16.7) ve birinde (%16.7) orta derecede bir değişiklik tespit edildi.

İki haftalık mometasone furoat uygulaması sonucunda bir ratda hafif (%16.7) ve dört hafta sonundaki kesitlerde üç ratda hafif (%50) ve bir ratda orta (%16.7) derecede fibrozis saptandı (Tablo-4.6)

Tablo-4.6: İkinci ve 4. haftada fibrozis sonuçları

	İlaç	Yok		Hafif		Orta		Toplam	
		S	%	S	%	S	%	S	%
2 haftalık ilaç uygulaması	BUD	2	33.3	3	50.0	1	16.7	6	100.0
	MF	5	83.3	1	16.7	-	-	6	100.0
	Kontrol	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	13	72.2	4	22.2	1	5.6	18	100.0
4 haftalık ilaç uygulaması	BUD	4	66.7	1	16.7	1	16.7	6	100.0
	MF	2	33.3	3	50.0	1	16.7	6	100.0
	Kontrol	6	100.0	-	-	-	-	6	100.0
	Toplam	12	66.7	4	22.2	2	11.1	18	100.0



Resim-4.6. Budesonid uygulamasını takiben ikinci haftada hafif derecede fibrozis (HE, x50)

İkinci hafta sonunda ratların nazal septal mukozaları hafif, orta, şiddetli silier kayıp ve epitelyal kalınlıkta artma yönünden BUD, MF ve kontrol grubu karşılaştırıldığında histopatolojik farklılık saptanmamıştır.

İki hafta sonucunda ilaçlara ve kontrole ait mukozal ödem, intraepitelyal gland artışı ve goblet hücre artışı yönünden gruplar karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$).

İnflamatuar hücre infiltrasyonu yönünden ise gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur. Gruplara ait inflamatuvar hücre infiltrasyonu skalaları ikişerli olarak karşılaştırıldığında BUD'le MF arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), BUD ile kontrol grubu arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$). MF grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden BUD ve kontrol grubuna göre artış gözlemlendi.

Fibrozis yönünden 2 haftalık süre sonunda karşılaştırma yapıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). İkişerli olarak BUD ile MF arasında, MF ile kontrol grubu arasında fark bulunmazken ($P>0.05$), BUD ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$), BUD grubunda fibrozis yönünden artış görülmüştür (Tablo-4.7).

Tablo-4.7: İki hafta sonunda BUD, MF ve kontrol grubu histopatolojik sonuçların parametreler yönünde karşılaştırılması

	Mukozaal ödem	İnflamatuar hücre İnfiltrasyonu	İntraepitelyal gland artışı	Goblet hücre artışı	Fibrozis
İlaç	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$
BUD	033.3 \pm 0.33	0.16 \pm 0.16	033.3 \pm 0.33	0.50 \pm 0.34	0.83 \pm 0.30
MF	0.5 \pm 0.34	1.16 \pm 0.30	0.50 \pm 0.34	0.50 \pm 0.34	0.16 \pm 0.40
Kontrol	0.5 \pm 0.34	0.16 \pm 0.16	0.16 \pm 0.16	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
	KW = 0.35 P>0.05	KW = 7.89 p<0.05	KW = 0.62 P>0.05	KW = 2.39 P>0.05	KW = 6.94 p<0.05

\bar{X} = ortalama, Se= standart hata

Dördüncü haftada parametreler yönünden BUD, MF ve kontrol grubu değerleri Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (P>0.05) (Tablo-4.8)

Tablo-4.8: Dördüncü. hafta sonunda BUD, MF ve kontrol grubu histopatolojik sonuçların parametreler yönünde karşılaştırılması

	Mukozaal ödem	İnflamatuar hücre İnfiltrasyonu	İntraepitelyal gland artışı	Goblet hücre artışı	Fibrozis
İlaç	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$	$\bar{X} \pm Se$
BUD	1.16 \pm 0.54	0.66 \pm 0.33	0.16 \pm 0.16	0.50 \pm 0.34	0.50 \pm 0.34
MF	0.83 \pm 0.30	0.66 \pm 0.33	0.00 \pm 0.00	0.83 \pm 0.30	0.83 \pm 0.30
Kontrol	0.00 \pm 0.00	0.16 \pm 0.16	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
	KW = 5.06 p>0.05	KW = 1.97 p>0.05	KW = 2.00 p>0.05	KW = 5.17 p>0.05	KW = 5.17 p>0.05

İkinci ve 4. hafta da BUD'e ait parametreler yönünden karşılaştırma yapıldığında inflamatuvar hücre infiltrasyonu yönünden bir farklılık bulunurken (p<0.05), diğer parametreler yönünden fark bulunmamıştır (p>0.05). 4. haftada BUD'ü alan ratların inflamatuvar hücre infiltrasyonu skalasında artış olmuştur.

İkinci ve 4. hafta MF kullanımını karşılaştırılması sonucunda bütün parametreler yönünden fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

İkinci ve 4. hafta kontrol grupları karşılaştırılması sonucunda bütün parametreler yönünden fark bulunamamıştır ($p>0.05$).



TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı histotipik respiratuar silyalı mukoza ile örtülü nazal kavitenin nazal septum bölgesinde topikal nazal steroidlerin yaptığı morfolojik etkileri incelemektir. Ratlarda, yaygın olarak kullanılan akuöz pompalı sprey içinde mometazon furoat ve budesonid olmak üzere iki topikal nazal steroid kullanıldı. Nazal mukozalar ışık mikroskopu ile incelendi. Solunum yolu mukozaları yapısal, fonksiyonel ve metabolik olarak insan solunum mukozasına benzediği için bu çalışmada rat tercih edilmiştir (11,24). Bu hayvanlarda çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek bilinen herhangi bir üst solunum yolu hastalığı yoktu.

Topikal nazal steroidlerin doğru kullanımı ile çok iyi sonuçlar elde edilirken, yanlış kullanılmaları nazal mukozada zaman zaman irritasyona bağlı yanma ve batma hissi, kabuklanma ve kanamalar meydana getirmektedir. Normal respiratuar epitel mukosilier defans sistemi için çok önemli olduğundan epitelyal örtüdeki değişikliklerden kaçınılmalıdır (7). Akuöz formların kullanılması ve septumdan uzağa lateral nazal duvara doğru püskürtülmesi bu etkileri önlemektedir (28).

Uzun dönemli topikal olarak kullanılan güçlü kortikosteroidlerin deride atrofi yaptığı çok iyi bilinmektedir. Son on yıl boyunca yapılan çeşitli çalışmalar deri atrofisinin ancak çeşitli kortikosteroidlerin 2 ila 3 hafta kullanımından sonra oluştuğu gösterilmiştir. Bununla birlikte nazal mukozada bu ilaçların yaygın olarak kullanılmasına rağmen atrofi gözlenmemiştir (9). Nazal mukozanın kortikosteroidlere, derinin squamoz epitelinden daha çok dayanıklı olmasını açıklayan teoriler vardır. Bu teorilerden biri; nazal mukozanın daha yüksek bir kan akımı ile korunmasıdır (41). Diğer bir açıklamada burundaki mukosilier sistemin muhtemel etkisidir (39).

Kortikosteroidler günümüzde intravenöz, oral, inhale ve dermatolojik preparatlar halinde kullanılmaktadır (47). 1950'li yıllarda kortikosteroidler sistemik olarak allerjik rinitin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber kortikosteroidlerin kronik, sistemik uygulanması neticesinde ciddi yan etkileri ortaya çıkmıştır. Bu oluşan yan etkiler büyümenin süpresyonu, hipotalamik-pituitar-adrenal (HPA) fonksiyonda süpresyon, kemik

metabolizmasında değişiklik yaparak kemik kitlesinde azalma, deride incelme, bozulma ve akne gibi değişiklikleri içermektir. Bu yüzden topikal uygulama ile, kortikosteroidlerin etkilediği alanı sınırlandırarak total doz kullanımını azaltıp oluşacak yan etki minimize edilmektedir (55,56).

Topikal steroidler klinik etkileri, inflamatuvar hücrelerin hava yolu mukozasında birikmesinin önlenmesine, lokal sitokin üretiminin selektif bir şekilde baskılanmasına (57), mediyatör salınımının inhibe edilmesine (58) ve nazal mukoza yapısının onarılmasına bağlanabilir (59). Steroidler allerjik rinit belirtilerini düzeltmelerine rağmen, bazı intranazal steroidlerin kullanımı ülserleşme ve kontakt allerjisi gibi lokal histopatolojik değişikliklere yol açabilir (6,60). Bu nedenle allerjik rinit tedavisinde nazal mukozaya zarar vermeden yüksek etkinlik gösteren yeni kortikosteroidlere ihtiyaç vardır.

Son zamanlardaki çalışmalar seyrek olmakla beraber bazı olgulardaki nazal septum perforasyonu ve mukozal ülserlerin topikal nazal steroidlerin kullanımı ile ilişkili olabileceği gösterildi. Septal mukozada kan akımındaki azalma iskemiye yol açar ve buda sonuçta septal perforasyona neden olabilir şeklinde tartışmalar vardır. Cervin ve ark. sağlıklı 6 vakada budesonid, xylometazolin ve plesebo uygulamışlar. Budesonidin nazal septumda mukozal kan akımını plesebo ile karşılaştırdıklarında etkilemediğini, xylometazolin'in azalttığını ölçmüşlerdir (61).

Minshall ve ark. perennial riniti olan 69 hastanın tedavisinde kullanılan mometazon furoat'ın nazal mukozanın histopatolojik özellikleri üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla tedavinin başlangıcında bir burun deliğinden, 12 ay sonra diğer burun deliğinden biyopsi alınmış. Mometazon furoat tedavisi ile mukozada atrofik bir değişiklik ve yan etki saptamamışlardır. Epitel kalınlığında, goblet hücre dağılımında ve yoğunluğunda, lamina popriadaki damarların ve bezlerin morfolojik özelliklerinde ve bazal membran bütünlüğünde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemişler. Epitel görünümünü iyileştirdiğini ve eozinofillerle mast hücreleri başta olmak üzere inflamatuvar hücre infiltratı yaygınlığını azalttığını saptamışlardır (10).

Mygind ve ark. nazal polipozisi olan 33 hastanın 21'ine 9 ay, 12'sine 12 ay süreyle 400µg/gün dozunda beklametazon dipropionat (BDP) uygulamışlar.

Poliplerin ön kısmında biyopsi alınarak epitelyal bazal membran, kan damarları, doku ödemi ve goblet hücrelerini değerlendirmişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı doku ödemi ($p<0.05$) ve goblet hücre sayısında bir azalma ($p<0.01$) tespit etmişlerdir. Epitelyal bazal membranda ve kan damarlarında bir değişiklik gözlenmemiştir (62).

Lindqvist ve ark. perennial riniti olan 104 hastaya günde 400 µg budesonid uygulamış 12 ay sonunda atrofi, kandida gelişimi ve krutlanma açısından değerlendirmişler. Alt konkadan aldıkları mukoza biyopsilerinde goblet hücreleri, enflamasyon miktarı, bazal membran kalınlığı ve epitelyal metaplaziyi değerlendirmişlerdir. Histopatolojik değerlendirmede epitelyal metaplazi bazal membran kalınlığı goblet hücre sayısı ve enflamasyon bulguları açısından belirgin bir değişikliğe rastlanmamıştır ($p>0.05$), sadece lenfosit sayısında hafif derecede anlamlı bir artış gözlemiştir (63). İncelediğimiz kesitlerde epitelyal kalınlık ve goblet hücre sayısı açısından literatür ile uyumlu olmakla birlikte 2.haftaya göre 4. haftada BUD alan ratların inflamatuvar hücre skalasında artış olmuştur.

Bende ve ark. 21 hastayı içeren çalışmalarında, hastaların 11 tanesi 36 ay budesonid (BU) ve/veya beklametazon dipropionat kullanılmış, 10 hastada hiçbir ilaç kullanmamış ve kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Kisselbach alanından perikondriyuma kadar uzanan biyopsilerde inflamasyon bulgularını, bazal membran kalınlığını, fibrozis ve yassı epitel metaplazisini histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda değerlendirilen parametreler açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark elde edememişlerdir (9). Çalışmamızda rat mukoza kesitlerinde fibrozis yönünden iki haftalık süre sonunda BUD ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Steinsvag ve ark. çalışma grubuna beklametazon dipropiyonat, flutikazon dipropionat, flinosolid , budesonid, kontrol grubuna ise fosfat tamponla serum fizyolojik kullanmışlar, benzalkonyum klorür içeren preparatların uygulandığı doku yüzeylerindeki silya yapısının 10 gün sonra tamamen ortadan kalktığını tespit etmişlerdir. Silya ve bazal cisimcikler nadiren gözlenmekte, stromada hücre ve nükleer membranlarda yer yer kırılma ve ayrılmalar mevcuttu. Morfolojik değişikliklerin olası sebebinin koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorür

(BZC) olduğu öne sürülmüştür, in vivo çalışmalardan mukosilyer transport mekanizması ve verilen preparatın burun iç membranlarına dağılarak dilüe olması gibi burnun koruyucu mekanizmaları sayesinde bu toksik etki daha da azalmaktadır (64).

Berg ve ark. benzalkonyum kloridin topikal dekonjestanlarla yaptığı etkinin kortikosteroidler içinde geçerli olduğunu tespit etmek için ratlarda üç ayrı topikal kortikosteroidi karşılaştırmışlardır. Su bazlı üç nazal sprey; beklametazon dipropiyonat, Flunisolid, ve budesonid histotipik silyalı nazal mukozaya etkileri açısından değerlendirilmiştir. Beklametazon dipropiyonat ve flunisolid benzalkonyum klorid içermekte, budesonid içermemekteydi. Çalışmada kullanılan 50 ratın 30 tanesi her biri 10 adet rat içeren 3 gruba ayrılmıştır. Her gruba üç ayrı ilaçtan herhangi birisi intranasal olarak 21 gün süre ile burun kavitesinin bir tarafına ilaç, diğer tarafına %0.9'luk serum fizyolojik uygulamışlar. Çalışma sonunda ratlar dekapite edilerek histopatolojik inceleme yapılmış. Budesonide maruz bırakılan nazal kavitelerde lateral nazal duvarı ve septumu kaplayan çok katlı epitel normal kalınlıkta bulmuşlar, hücrelerin apikal yüzeylerinin silya ile kaplı olduğu, silya dokusunun sık sık goblet hücre ağızları ile kesintiye uğradığını, epitel düzenli olarak örten bir mukus tabakası olduğu tespit etmişlerdir. Bu morfolojik özellikleri %0.9'luk serum fizyolojik uygulanan nazal kaviteleri örten mukozada da tespit etmişlerdir. Benzalkonyum klorid içeren topikal kortikosteroidlerin nazal mukozada dejeneratif değişiklikler yaptığını tespit etmişlerdir (11).

Görür ve ark. allerjik rinit tanısı konan 46 hastaya 30 gün süreyle Mometazon furoat nazal sprey başlamışlar, tedaviye bağlı burun kanaması ve septum perforasyonu gibi olası yan etkiler gözlemlememişlerdir (65).

Orgel HA ve ark. perennial rinitli 90 hastanın 12 aylık bir tedavi periyodunda fluocortinin etkinlik ve güvenlik değerlendirmesini yapmışlar. Tedavinin başlangıcında ve sonunda yapılan nazal biyopsi speysmenleri, eozinofil ve diğer hücrel infiltrasyonda azalma, mast hücre sayısında artmaya doğru eğilim ve nazal mukozanın normalizasyonu doğru bir eğilime girdiğini belirtmişlerdir (59).

Hoffman ve ark. silyer aktiviteyi değerlendirmek için iki topikal steroid (budesonid ve flutikazon propionat) ile iki topikal antihistaminiği (azelastin ve levokabastin) insan mukozasında orta konka üzerinde karşılaştırmışlardır. Benzalkonyum klorid içeren flutikazon propionat, azelastin, levokabastin'li burun spreyelerinin konsantrasyonuna bağlı olarak silyer vuru frekansını azalttığı, hatta geri dđnüşümsüz olarak silyer fonksiyonu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Benzalkonyum klorid iğermeyen budesonid, 20 dakika sonra düzelen silyer vuru fonksiyonunda geri dđnüşümlü bir azalmaya sebep olmuştur (66).

Sahay JN ve ark., perrenial 10 hastayı 3 ay boyunca flunisolid nazal (200mcg/gün) spreyle tedavi etmişler. Tedavinin sonunda ve tedavinin başında nazal mukozadan biyopsi almışlar. Tedavi öncesi ve sonrası histolojik özellikleri karşılaştırdıklarında ödem ve selüler infiltrasyonda bariz değişikliklerin olmadığını göstermişlerdir (67).

Pipkorn ve ark. intranasal budesonid kullanan 42 perennial veya vazomotor rinit olgusunu 5.5 yıl boyunca takip etmişler, plazma bazal kortikosteroid seviyesinde değişiklik olmamış, preparatın sistemik etkiye sahip olmadığı ifade edilmiştir. Hastaların 10'undan 27 biyopsi örneği alınmış ve 2.5-5.5 yıl sonra epitel metaplazisi, bazal membran, goblet hücreleri lenfosit ve enflamasyon durumundaki değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Biyopsi örneklerinde tespit edilen plazma hücrelerinin sayısındaki ve enflamasyon belirtilerindeki azalmanın istatistiksel anlam taşımadığı gösterilmiştir. Kolumnar epitelin metaplazik olarak yassı epitel yönünde değişimi ve bağ dokusunda, özellikle bazal membranda tanımlanan mukoza atrofisini gösteren herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Çok az sayıda hastada kabuklanma ve/veya kan sekresyonu görülmüş (68).

Çalışmamızda su bazlı budesonid etken maddeli sistemik etkisi düşük bir preparat olan Rhinocort sprej 2 ve 4 hafta süreyle kullanılıp rat septum mukozası histopatolojik olarak değerlendirildi. Hoffmann'ın (66) Orgel (59), Steinvag (64) ve Berg (11) çalışmaları ile uyumlu olarak silyer hücre kaybına ve morfolojik değişikliğe rastlanmadı. Lindquist (63) ve Pipkom'un (68) çalışmaları ile uyumlu olarak intraepitelyal gland oluşumu ve goblet hücre sayısındaki artış bakımından belirgin bir farklılık gözlenmedi. Bende ve ark.'nın (9) yaptıkları uzun süreli

çalışma ile fibrozis yönünden uyumlu olarak bizim çalışmamızda iki haftalık süre sonunda BUD ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Çalışmada kullandığımız diğer bir ilaç olan mometazon furoat etken maddeli Nasonex Aqueous nasal spreyn 2. ve 4. hafta sonundaki histopatolojik etkileri değerlendirildiğinde, Minshall ve ark. yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olarak epitel kalınlığında, goblet hücre dağılımında ve yoğunluğunda, lamina popriadaki bezlerin morfolojik özelliklerinde ve bazal membran bütünlüğünde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Eozinofillerle mast hücreleri başta olmak üzere inflamatuvar hücre infiltratı yaygınlığını azalttığını saptamışlardır (10), çalışmamızda ise 2. haftada MF kullanılan ratlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış gözlenmiştir. Bu bulgunun çevresel etkenlere bağlı olduğu düşünüldü.



SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yaygın olarak kullanılan bu iki preparatın normal mukoza üzerindeki histopatolojik etkilerini terapötik sürelerde değerlendirdik . Sonuç olarak;

1. "Mometazon furoat" ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 2. hafta sonunda mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerinde silia kaybını derecesi, intraepitelyal gland proliferasyon miktarı, goblet hücre miktarı, epitelyal kalınlık ve fibrozis yönünden farklılık saptanmadı. İnflamatuar hücre infiltrasyonu yönünden MF grubunda artış gözlemlendi. 4. hafta sonunuda ise anlamlı değişiklik tespit edilmedi.

2. İkinci ve 4. hafta MF kullanımını karşılaştırılması sonucunda bütün parametreler yönünden fark bulunmadı.

3. "Budesonid" ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2. hafta sonunda mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerinde silia kaybını derecesi, intraepitelyal gland proliferasyon miktarı, goblet hücre miktarı, inflammatuar hücre infiltrasyonunun şiddeti ve epitelyal kalınlık yönünden belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı tespit edildi. Fibrozis yönünden ise BUD grubunda artış görüldü. 4. hafta sonunu da ise anlamlı değişiklik tespit edilmedi.

4. İkinci ve 4. haftada BUD'e ait parametreler yönünden karşılaştırma yapıldığında, 4. hafta sonunda BUD verilen ratlarda inflammatuar hücre infiltrasyonu skalasında artış gözlemlendi.

5. "Mometazon furoat" ve "Budesonid" 2. ve 4. haftada histopatolojik parametreler yönünden karşılaştırıldığında, 2. hafta sonunda MF grubunda inflammatuar hücre infiltrasyonu yönünden BUD grubuna göre artış saptandı. 4. hafta sonunuda ise anlamlı değişiklik saptanmadı.

Çalışmadaki tüm ratların nazal mukozası sağlıklı olduğu için hastalıklı nazal mukozadaki etkinlikleri konusunda ileri araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma Immunology: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 8: 478-518.
2. Passali D, Mosges R. International Conference on Allergic Rhinitis in Childhood. *Allergy* 1999; 54(supp 55): 4-34.
3. Onrust SV, Lamp HM. Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998; 56: 725-45.
4. Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy* 1993; 48: 476-490.
5. Wiseman LR, Benfield P. Intranasal fluticasone propionate: a reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997; 53: 885-907.
6. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1097-1110.
7. Benninger MS, Anon J, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 41-49.
8. Siegel SC. Topical intranasal corticosteroid therapy in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 984-991.
9. Bende M, Mark J. Long-term effects of topical corticosteroids in the nose. *The Journal of Laryngology and Otology* 1992; 106: 810-812.
10. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1998; 118: 648-654.
11. Berg OH, Steinsvag SK. The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy* 1997; 52: 627-632.
12. Paff G H: The Internal Nose and Paranasal Sinuses. In *Anatomy of The Head and Neck*. W.B. Saunders Company. 1973: 186-203,
13. Hilger A P: *Applied Anatomy and Physiology of The Nose*. Boes. 1989: 10-177,

14. Lee J K: The Nose and Sinuses. *Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery*. Appleton & Lange Company, 1999: 747-790.
15. Petruson B, Hanson H-A: Function and Structure of The Nasal After 6 Use of Nose-Drops. *Acta Otolaryngology* ., 1982; 94: 563-559.
16. Fairbanks D N F, Raphael D G: Nonallergic Rhinitis and İnfection. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. İn Cummings C W, Fredricson J M, Harker L A, Krause C J, Schuller D E, Second Edition , 1993; Vol 1: 775-785.
17. http://www.entlink.net/education/curriculum/nose_anat_func.cfm
Illustrations courtesy of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. ©1999 AAO-HNS Foundation
- 18 Gray R F, Hawthorn M; The Nose and Paranasal Sinuses. İn; *Synopsis of Otolaryngology*. Fifth Edition; 1991: 8-184,
19. Myerhoff W L, Schaefer S D: Physiology of The Nose and Paranasal Sinuses. İn Paparella M M, shumrick D.A, Gluckman J L; Myerhoff W L.Philadelphia. *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company. 1991; Vol. 3: 1873-1887.
20. Leeson T S, Popois A A; *Histology of The Organ Systems*.Text, SAtlas of Histology. W.B. Souders Company. 1991; Vol. 3: 1873-1887
21. Fredmann I, Bird E, Ciliary Structure, Ciliogenesis, Microvili. *The Laryngoscope*. 1971; 81: 1852-1868.
22. Çakır N, Burun ve Paranasal sinüsler. *Otolaringoloji*. Nobel Tıp Kitapevi. 1996: 152-252,
23. Lindberg S, Runer T, Method for in vivo measurement of mucociliary activity in the human nose. *Acta Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103: 558-566,
24. Hebel R., Stromberg MW.; Respiratory system. *Anatomy of the Laboratory Rat*. The Williams & Wilkins Company. 1976: 55-60.
25. Schreider J P,: *Comparative Anatomy and Function of the nasal passages*. Hemisphere, 4th edition. 1986: 1-25.

26. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten Days Use of Oxymetazoline Nasal Spray with or Without Benzalkonium Chloride in Patients With Vasomotor Rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery. 1999; 125: 1281-1132.
27. Jon A. Hotchkiss, Roger Hilaski, Hyeyoun Cho, Karen Regan, Patty Spencer, Kate Slack, and Jack R. Harkema ; Fluticasone Propionate Attenuates Ozone-induced Rhinitis and Mucous Cell Metaplasia in Rat Nasal Airway Epithelium. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1998: 18(1); 91-99
28. Uzun H. Rinit. Editör: Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık İstanbul, 2002: 377-410
29. Boyles j H. Alergic Rhinosinusitis. İn, Paperalla M, Schumrick D. A, Gluckman J. L, Myerhof W.L. Philadelphia. Otorhinolaryngology. W. B. Saunders Company. Vol. 3; 1991: 1873-1887.
30. Dal T. Enfeksiyöz Rinitler. Editör: Önerci M. Allerjik Rinosinüzitler. Rekmay Ltd. Ankara 2002: 169-181.
- 31, Gluckman J. L. Stegmoyer R. Nonallergic Rhinitis. İn; Paperalla M, Schumrick D. A, Gluckman J. L, Myerhof W.L Philadelphia. Otorhinolaryngology. W. B. Saunders Company. Vol. 3; 1991: 1889-1897.
- 32, Mullarkey FM, Hill JS, Webb R: Allergic and nonallergic rhinitis: Their characterization with attention to the meaning of nasal eozinophilia. J Allergy Clin Immunol . 1980; 65 (2): 122-126.
- 33, Monoret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y: Nonallergic rhinitis with eozinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. Ann Allergy. 1990; 64 (6): 513-518.
34. Kaytaç A. Nazal Polip. Editör: Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık. İstanbul, 2002: 475-484.
35. Keleş N. Nazal Polipozis. Editör: Önerci M. Rinitler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara, 1999: 167-180.
36. Ünlü H.H. Nazal Polipler ve Tedavisi. Rinoloji Serisi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı. Manisa, 2003: 1-25.

37. Doğru H. Nazal Polipler ve Alerji. Kulak Burun Boğaz'da Alerjik Hastalıklar. Hamle Yayınevi Isparta, 2001: 68-74.
38. Başak S, Eyigör H, Eyigör M, Kozacı D. Topikal Mometazon Furoat Nazal Sprey Tedavisinin Alerjik Rinit Kliniği, IL-4 ve IL-8 Düzeyleri Üzerine Etkisi. Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41 (2): 75-80.
39. Lindqvist N, Anderson M, Pipkorn U. The Clinical Efficacy Of Budesonide in Hay Faver Treatment is Dependent on Topical Nasal Application. Clin. Exp. Allergy. 1989; 19: 71-76.
40. Naclero R M, The Pathophysiology of allergic rhinitis: İmpact of Therapeutic intervention. J.Allery Clin İmmunology, 1988; 16: 927-934.
41. Bende M, Lindqvist N, Pipkorn U. Effect of a topical glucocorticoid, budesonide, on nasal mucosal blood flow as measured with ¹³³Xe wash-out technique. Allergy, 1983; 38: 461-464.
42. Bacci E, Bertrand C, geppetti P, Baker J: Budesonide İnhibits Plasma Extravasation İnduced by Capsaicin and by Substance in the Rat Nasal Mucosa. Regulatory Peptides, 1993; 49: 159-166.
43. Naclero RM, Creticos R, Norman PS, Hamilton R. İntranasal steroids Supress the Seasonal Rise in Antigen spesific IgE. J.Allery Clin İmmunology 1988; 16: 927-934.
44. Bonfils P, Nores J M, Halimi P, Avan P. Corticosteroids Treatment in Nasal Polyposis With a Three-Year Follow-Up Period. The Laryngoscope. 2003; 113: 683-687.
45. Meltzer E O, Buse W W, Druce H M. Assesment of Flunisolide Nasal Spray Versus as an Adjunct to Antibiotic Treatment of Sinusitis. J.Allery Clin. İmmunol, 1990; 86: 221-230.
46. Frauenfelder F T, Myer S M. Posterior Subcapsuler Cataracts Associated with Nasal or İnhalation Corticosteroids. Am. J. Ophtalmol, 1990; 109: 489-490.
47. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(1 Suppl): 26-31.
48. Lipworth BJ, Seckl JR. Measures for detecting systemic bioactivitiy with inhaled and intranasal corticosteroids. Thorax. 1997; 52: 476-82.
49. Derendorf H, Hochaus G, Meibohm B, Barth J. Pharmacokinetics of pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. 1998; 101:440-446.

50. Smith CL, Kreutner W. In-vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Drug Res* 1998; 48: 956-960.
51. Wiseman LR, Benfield P, Intranasal fluticasone propionate: a reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997; 53: 885-907.
52. Onrust SV, Lamb HM,. Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998; 56: 725-45
53. Pedersen S, Steffensen G, Ekman I, Tonnesson M, Borga O. Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31: 579-82.
54. Argenti D, Colligon I, Heald D, Ziemniak J. Nasal mucosal inflammation has no effect on the absorption of intranasal triamcinolone acetonide. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 854-858.
55. Pedersen S, O'Byrne P, A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34
56. Malo J-L, Cartier A, Ghezzo H, Mark S, Brown J, Laviolette M, et al. Skin bruising, adrenal function and markers of bone metabolism in asthmatics using inhaled beclomethasone and fluticasone. *Eur Respir J.* 1999; 13(5): 993-998.
57. Masuyama K, Jacobsen MR, Rak S, et al Topical glucocorticosteroid (fluticasone Propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 1994; 82: 192-9.
58. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N Engl J Med* 1987; 88: 1506-1510.
59. Orgel HA, Meltzer EO, Bierman W, et al. Intranasal flucortin butyl in patients with perennial rhinitis: a 12-month efficacy and safety study including nasal biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 257-264.
60. Van Henke E, Temmerman L. Contact allergy to the corticosteroid budesonide. *Contact Dermatitis.* 1980; 6: 509.
61. Cervin A, Akerlund A, Greiff L, Andersson M. The effect of intranasal budesonide spray on mucosal blood flow measured with laser Doppler flowmetry. *Rhinology.* 2001; 39(1): 13-6.

62. Mygind N, Sorensen H, Pedersen CB. The nasal mucosa during long-term treatment with beclamefhasone dipropionate aerosol. A light and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1978; 85(5-6): 437-443.
63. Lindqvist N, Balle VH, Karma P, Karja J, Lindstrom D, Makinen J, Pukander J, Ruoppi P, Suonpaa J, Ostlund W ve ark. Long-term safety and efficacy of budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis. A 12-month multicentre study. *Allergy* 1986; 41(3): 179-186.
64. Steinsvag SK, Bjerknes R, Berg OH. Effects of topical nasal steroids on human respiratory mucosa and human granulocytes in vitro. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 868-875.
65. Grtr K, zcan C, nal M, Talas D., Kılı S: Allerjik Rinit Tedavisinde Mometazon Furoat ile Azelastin Hidroklorr İeren Nazal Spreylerin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Trk Otolarengoloji Arşivi* 2002; 40(1): 13-16.
66. Hoffman T, Wolf G, Koidl B. Effect of topical corticosteroids and antihistaminics on the ciliated epithelium of human nasal mucosa in vitro. *HNO* 1998; 46(2): 146-151.
67. Sahay JN, Ibrahim NB, Chatterjee SS, Nassar WY, Lodge KV, Jones CW. Long-term study of flunisolide treatment in perennial rhinitis with special reference to nasal mucosal histology and morphology. *Clinical Allergy*. 1980; 10(4): 451-457,
68. Pipkorn U, Pukander J, Suonpaa J. Safety of Budesonide in lon-term Treatment: 5,5 year follow-up study. *Clinical Allergy*, 1998; 18: 253-255.