



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

MOMETAZON FUROAT BURUN SPREYİNİN BURUN
MUKOZA HÜCRE DNA'SI ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

DR. HAKAN AKKAŞ

ANKARA

2015



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

MOMETAZON FUROAT BURUN SPREYİNİN BURUN
MUKOZA HÜCRE DNA'SI ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

DR. HAKAN AKKAŞ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Erdiń Aydın

ANKARA

2015

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV JÜRİ RAPORU

	Adı Soyadı	HAKAN AKKAŞ
	Babasının Adı	MAHMUT
	Doğum Yeri ve Yılı	ANKARA, 25/12/1985
	Nüfusa Kayıtlı Olduğu Yer	KİLİS
	T.C. Kimlik Numarası	26951626120
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	
Diploma Tescil Numarası ve Tarihi	152977, 05/08/2010	
Diploma Tarihi	30/06/2010	
Araştırma Görevliliği Giriş Sınav Tarihi (TUS / YDUS)	15/05/2011	
Uzman Olmak İçin Yerleştirildiği Anabilim Dalı / Bilim Dalı	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI	
Uzmanlık Eğitimine Başladığı Tarih	08/08/2011	
Tez Sınavına Giriş Tarihi	25/06/2015	
Sınavın Hangi Makamın İsteğiyle Yapıldığı	Tıp Fakültesi Dekanlığı	

I. UZMANLIK TEZİNİN ADI: MOMETAZON FUROAT BURUN SPREYİNİN BURUN MUKOZA HÜCRE DNA'SI ÜZERİNE ETKİSİ

II. JÜRİ KARARI : Dr. HAKAN AKKAŞ'ın yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve 25/06/2015 tarihinde yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

Jüri Bşk. Adı Soyadı
Prof. Dr. Erdi AYDIN
İMZA

Jüri Adı Soyadı
Prof. Dr. İsmet BAYRAMOĞLU
İMZA

Jüri Adı Soyadı
Doç. Dr. Adnan Fuat BÜYÜKLÜ
İMZA

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, akademik ve kişisel gelişimime önemli katkılarda bulunan, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na teşekkür ederim.

Eğitimime ve çalışmalarına olan katkılarından dolayı, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Erdiñ Aydın'a;

Bu süreçte eğitimime ve kişisel gelişimime olan katkılarından dolayı Doç. Dr. Selim Sermed Erbek'e, Doç. Dr. H. Seyra Erbek'e, Doç. Dr. A. Fuat Büyüklü'ye, Yrd. Doç. Dr. Evren Hızal'a, Yrd. Doç. Dr. Seda Türkoğlu Babakurban'a, Öğr. Gör. Dr. Işlay Öz'e;

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nın Ankara dışındaki Eğitim ve Araştırma Merkezlerinde görev yapmakta olan tüm öğretim görevlilerine;

Tez çalışmama katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı çalışanlarından öğretim görevlisi Doç. Dr. Erkan Yurtcu'ya, araştırma görevlisi Yeşim Korkmaz'a ve yüksek lisans öğrencisi Nur Erden'e;

Tez çalışmama katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi Pediatrik Alerji Bilim Dalı öğretim görevlilerinden Doç. Dr. Özlem Yılmaz Özbek'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve diğer bölüm çalışanlarına;

İstatistik konusunda yardımını esirgemeyen Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı çalışanlarından Uzm. Mustafa Agah Tekindal'a;

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında ve her aşamasında emeği bulunan Yrd. Doç. Dr. Seda Türkoğlu Babakurban'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve destekleyen, bu günlere gelmemi sağlayan canım aileme;

Yine bu süreçte desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve birlikte mutlu adımlar attığımız sevgili nişanlım Özge Pınar Arslan'a teşekkür ederim.

ÖZET

Alerjik rinit hapşırık, rinore, burun kaşıntısı ve konjesyon gibi bazı tipik klinik bulgularla karakterize kronik respiratuar bir hastalıktır. Alerjik rinit ve vazomotor rinit başta olmak üzere çeşitli burun/nazal sinüs hastalıklarında intranazal steroidler 1970’li yıllardan bu yana efektif ve güvenilir tedavi olarak kullanılmıştır. Birçok insan intranazal kortikosteroidleri ara vermeden aylarca ve yıllarca kullanmaktadır. İntranazal steroidlerin sıklıkla lokal yan etkileri [yanma hissi, kuruluk, kanama, septal perforasyon] görülmekte ve bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı özellikle ülkemizde en sık kullanılan intranazal steroid etken maddelerinden biri olan mometazon furoat’ın nazal mukoza hücrelerinde DNA kırığı oluşturup oluşturmadığını inceleyerek, intranazal steroidlerin kullanımının güvenilirliğini araştırmak ve bu yan etkilere predispozan faktör oluşturup oluşturmadığını saptamaktır.

Çalışmaya Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı’nda Eylül 2014 ile Nisan 2015 tarihleri arasında ARIA kriterlerine göre orta veya şiddetli allerjik rinit tanısı konulan 41 hasta dahil edildi. Nazal steroid grubuna [8 K, 9 E, toplam 17 kişi] nazal steroid ve antihistaminik tablet [desloratadin], serum fizyolojik grubuna [14 K, 10 E, toplam 24 kişi] serum fizyolojik ve antihistaminik tablet [desloratadin] tedavi amaçlı verildi. Nazal steroidleri veya serum fizyolojisi hastalar 4 hafta boyunca her gün eşit sıklıkta, eşit dozda-miktarda kullandı. Her grup aynı antihistaminik günde tek doz 1 ay süresince kullandı. Çalışmaya başlamadan önce ve 4 haftalık ilaç tedavisinin sonunda hastalardan nazal yıkama sıvısı alındı. Elde edilen nazal yıkama sıvısı Tıbbi Biyoloji laboratuvarına aynı gün içinde götürüldü. Tüm gruplarda nazal

yıkama sıvısından elde edilen hücrelerde Comet Assay yöntemi ile genotoksik hasar olup olmadığı belirlendi.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p>0.05$].

Nazal steroid [20-51 yaş arası, ortalama yaş 30.18] grubu ve serum fizyolojik [20-58 yaş arası, ortalama yaş 30.70] grubu arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p>0.05$].

Toplam 41 hastanın tedavi öncesi comet skoru ortalaması 50 hücre için 44.03 ± 21.72 , tedavi sonrası ise 49.38 ± 19.25 olarak saptandı. Nazal steroid grubunda tedavi öncesi comet skoru ortalaması 50 hücre için 43.96 ± 25.34 , tedavi sonrası ise 48.07 ± 23.99 olarak saptandı. Serum fizyolojik grubunda tedavi öncesi comet skoru ortalaması 50 hücre için 44.08 ± 19.33 , tedavi sonrası ise 50.30 ± 15.55 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası comet skorları açısından hem grupların kendi içlerinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p=0.272$].

İntranazal kortikosteroidler alerjik rinit semptomlarını düzeltmelerine rağmen, bazı intranazal kortikosteroidlerin kullanımı lokal histopatolojik değişikliklere yol açabilmektedir.

Bizim çalışmamızda da intranazal kortikosteroidlerden mometazon furoatın alerjik rinit tedavisinde kullanımına bağlı olarak nazal mukoza hücrelerinde DNA hasarı oluşturup oluşturmadığı incelendi ve serum fizyolojik ile karşılaştırılmasında insanlarda 1 aylık kullanımı sonrası nazal mukoza hücrelerinde DNA hasarına yol açmadığı saptandı. Bu da bize alerjik rinit tedavisinde mometazon furoat burun spreyinin güvenilirliği açısından bilgi sağladı.

Anahtar kelimeler: Alerjik rinit, ARIA, mometazon furoat, comet

ABSTRACT

Allergic rhinitis is a chronic respiratory disease characterized by some typical symptoms such as sneezing, rhinorrhea, nasal itching, and congestion. Intranasal steroids are used as an effective and safe treatment in various nasal sinus diseases like allergic rhinitis and vasomotor rhinitis primarily since 1970s. Many people use intranasal corticosteroids for months and years continuously. Side effects of intranasal steroids [burning sensation, dryness, bleeding, septal perforation] are often seen and reported. This study especially aims to examine whether mometasone furoate, that is the efficient ingredient of the most commonly used intranasal steroid in our country, make DNA breaks on nasal mucosa cells or not. This study also investigate the reliability of using intranasal steroids and determine whether it makes predisposing factor to these side effects or not.

In this study, 41 patients who are diagnosed as moderate or severe allergic rhinitis by ARIA criterias between September 2014 and April 2015 at Department of Otolaryngology are included the study. Nasal steroid and antihistamine tablet [desloratadine] are given to nasal steroid group [8 F, 9 M, total 17 people], serum physiologic and antihistamine tablet [desloratadine] are given to serum physiologic group [14 F, 10 M, total 24 people] for treatment. Patients use nasal steroids or serum physiologic in equal frequency and equal dose-amount at everyday during 4 weeks. Each group use the same antihistamine tablet with one dose per day during one month. Nasal irrigation fluids are taken from patients before starting to use the treatment and at the end of the four weeks. Nasal irrigation fluids are taken to Medical Biology laboratories on the same day. Comet Assay method is used to establish

whether there is genotoxic damage in the cells which are collected from nasal irrigation fluid in all groups.

There is no statistically significant difference between the groups in terms of gender distribution [$p>0.05$].

There is no statistically significant difference between nasal steroid group [between 20-51 years old, 30.18 mean age] and serum physiologic group [between 20-58 years old, 30.70 mean age] in terms of age distribution [$p>0.05$].

Mean comet score of total 41 patients for 50 cells is established as 44.03 ± 21.72 before treatment and as 49.38 ± 19.25 after treatment. Mean comet score for 50 cells is established as 43.96 ± 25.34 before treatment and as 48.07 ± 23.99 after treatment in nasal steroid group. Mean comet score for 50 cells is established as 44.08 ± 19.33 before treatment and as 50.30 ± 15.55 after treatment in serum physiologic group. It is determined that there is no statistically significant difference in serum physiologic and mometasone furoate groups before and after treatment in terms of comet scores, also there was no significant difference between serum physiologic and mometasone furoate groups in terms of comet scores [$p=0.272$].

Although intranasal corticosteroids correct the allergic rhinitis symptoms, the use of some intranasal corticosteroids can lead to local histopathological changes.

In this study, we investigated whether or not mometasone furoate nasal spray which is used for treatment of allergic rhinitis, damage DNA of nasal mucosal cells. There was no statistically significant difference between serum physiologic group and mometasone furoate group after one monthly usage. It provides information for the reliability of mometasone furoate nasal spray at allergic rhinitis treatment.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xvi
TABLO DİZİNİ.....	xix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xx
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1

2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NAZAL EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. BURUN ANATOMİSİ.....	4
2.2.1. KEMİK DOKULAR.....	4
2.2.1.1. OS NAZALE.....	4
2.2.1.2. MAKSİLLANIN FRONTAL ÇIKINTISI.....	4
2.2.1.3. FRONTAL KEMİK.....	5
2.2.2. FİBROKARTİLAJ ELEMANLAR.....	5
2.2.2.1. SEPTUM KIKIRDAĞI.....	5

2.2.2.2. ÜST LATERAL KIKIRDAK [TRİANGÜLER KIKIRDAK].....	5
2.2.2.3. ALAR KIKIRDAKLAR.....	6
2.2.2.4. SESAMOİD KIKIRDAKLAR.....	6
2.2.2.5. FİBRÖZ MEMBRAN.....	6
2.2.3. MUKOZA.....	7
2.2.4. KASLAR.....	7
2.2.4.1. MUSCULUS NAZALIS PARS TRANSVERSA.....	7
2.2.4.2. MUSCULUS NAZALIS PARS ALARİS.....	7
2.2.4.3. MUSCULUS DEPRESSOR SEPTI.....	8

2.2.4.4. MUSCULUS LEVATOR LABII SUPERIORIS ALEQUE NAZI.....	8
2.2.4.5. MUSCULUS ORBICULARIS ORIS.....	8
2.2.4.6. MUSCULUS PROCERUS.....	8
2.2.5. BURUN ÇATISI.....	9
2.2.5.1. ETMOIDIN LAMINA PERPENDİKULARISI.....	9
2.2.5.2. VOMER.....	9
2.2.5.3. SEPTUM KARTİLAJ DOKUSU.....	9
2.2.5.4. MUKOZA.....	10
2.2.6. NAZAL KAVİTE.....	10

2.2.7. BURUN KANLANMASI.....	11
2.2.7.1. BURUN EKSTERNAL KANLANMASI.....	11
2.2.7.2. BURUN İNTERNAL KANLANMASI.....	11
2.2.8. BURUN VENLERİ.....	12
2.2.8.1. BURUN EKSTERNAL VENLERİ.....	12
2.2.8.2. BURUN İNTERNAL VENLERİ.....	12
2.2.9. BURUN LENFATİK DRENAJİ.....	13
2.2.10. BURUN İNNERVASYONU.....	13
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ.....	14

2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ.....	14
2.4.1. NAZAL HAVA AKIMI VE NAZAL REZİSTANS.....	14
2.4.2. NAZAL SİKLUS.....	15
2.4.3. SOLUNAN HAVANIN ISITILMASI VE NEMLENDİRİLMESİ.....	15
2.4.4. SOLUNAN HAVANIN TEMİZLENMESİ VE ALT SOLUNUM YOLLARININ KORUNMASI	16
2.4.5. KOKU ALMA.....	16
2.4.6. KONUŞMA.....	16
2.5. ALERJİK RİNİT.....	17
2.5.1. ALERJENLER.....	18

2.5.2. ARIA	19
2.5.2.1 ARIA ALERJİK RİNİT SINIFLAMASI.....	21
2.5.3. ALERJİK RİNİT TANISI.....	22
2.5.3.1. HİKAYE.....	22
2.5.3.2. MUAYENE.....	22
2.5.3.3. TANISAL TESTLER.....	23
2.5.3.4. ARIA ALERJİK RİNİT TANI ALGORİTMASI	26
2.5.4. ALERJİK RİNİT AYIRICI TANISI	27
2.5.5. ALERJİK RİNİT VE İŞ HAYATI.....	29

2.5.6. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLARI.....	29
2.5.7. ALERJİK RİNİT TEDAVİSİ.....	30
2.5.7.1. HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİ.....	30
2.5.7.2. ALERJENDEN KAÇINMA.....	30
2.5.7.3. MEDİKAL TEDAVİ.....	30
2.5.7.4. ALERJEN SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİ.....	35
2.5.7.5. ALERJİK RİNİTTE CERRAHİ TEDAVİ.....	36
2.5.7.6. ARIA TEDAVİ ÖNERİLERİ	37
2.5.8. COMET ASSAY YÖNTEMİ.....	39

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. COMET YÖNTEMİ.....	43
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60

KISALTMALAR VE SİMGELER

DNA: Deoksiribonükleik asit

n: Nervus

A: Arteria

Ig: İmmunglobulin

Th: T helper

IL: İnterlökin

vb: Ve benzeri

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

Bos: Beyin omurilik sıvısı

mm: Milimetre

Ace: Anjiotensin converting enzim

NSAI: Non steroid anti inflamatuvar

H: Histamin

mg: Miligram

IT: İmmunoterapi

FEV1: Fonksiyonel ekspratuvar volüm

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

ark: Arkadaşları

ml: Mililitre

sf: Serum fizyolojik

g: Gravitation

LMA: Low melting agar (düşük erime sıcaklığına bağlı agaroz)

NaCl: Sodyum Klorür

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

NaOH: Sodyum Hidroksit

PBS: Fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi

M: Molar

N: Normal

⁰C: Santigrat derece

gr: Gram

mM: Milimolar

µl: Mikrolitre

ph: Power of hydrojen

HCl: Hidrojen Klorür

std: Standart deviation

K: Kadın

E: Erkek

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Gruplara göre araştırmaya katılanların cinsiyet dağılımı	48
Tablo 2. Araştırmaya katılanların yaş dağılımı	49
Tablo 3. Araştırmaya katılanların Comet skorları	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. ARIA alerjik rinit tanı algoritması	26
Şekil 2. ARIA hafif aralıklı rinit tedavi önerileri.....	37
Şekil 3. ARIA orta derece-ağır aralıklı rinit, hafif persistan rinit tedavi önerileri.....	37
Şekil 4. ARIA orta derece-ağır persistan rinit tedavi önerileri.....	38
Şekil 5. Comet skorlamasında hücrelerin görünümü [sırayla 0-1-2-3-4].....	45

1. GİRİŞ

Alerjik rinit majör kronik respiratuar bir hastalıktır ve prevalansına, hayat kalitesi üzerindeki etkisine ve astım gibi ko-morbid hastalıklarla birlikte görülmesine bağlı olarak büyük öneme sahiptir [1]. Alerjik rinit hapşırık, rinore, burun kaşıntısı ve konjesyon gibi bazı tipik klinik bulgular ile karakterizedir. Tüm bu semptomlar nazal mukozaya göç eden inflamatuar hücrelerden salınan mediatörler aracılığıyla oluşmaktadır [2, 3]. Topikal steroidlerin de klinik etkileri inflamatuar hücrelerin hava yolunda birikmesinin önlenmesine, lokal sitokin üretiminin selektif bir şekilde baskılanmasına, mediatör salınmasının önlenmesine ve nazal mukoza yapısının onarılmasına bağlanabilir [4].

Alerjik rinit ve vazomotor rinit başta olmak üzere çeşitli burun/nazal sinüs hastalıklarında intranazal steroidler 1970'li yıllardan bu yana efektif ve güvenilir tedavi olarak kullanılmıştır [5]. Alerjik rinit ile ilgili popülasyon çalışmalarına bakıldığında alerjik rinit görülme sıklığının %25-35 oranında olduğu belirtilmektedir [6]. Alerjik rinit insidansı artarken intranazal steroid kullanımı da artış göstermektedir. Birçok insan intranazal kortikosteroidleri ara vermeden aylarca ve yıllarca kullanmaktadır [7].

İntranazal steroidlerin sıklıkla lokal yan etkileri görülmekte ve bildirilmektedir. Bunlar çoğunlukla epitelyal irritasyon, yanma hissi, burun mukozasında kuruluk, burun içinde kabuklanma, burun kanaması ve septal kıkırdak perforasyonudur [5, 8, 9, 10]. Nazal mukozada atrofik değişiklikler özellikle intranazal steroidlerin kullanımının ilk dört haftasında oluşmaktadır [11].

Bu çalışmanın amacı özellikle ülkemizde en sık kullanılan intranazal steroid etken maddelerinden biri olan mometazon furoat'ın [3] nazal mukoza hücrelerinde DNA kırığı oluşturup oluşturmadığını inceleyerek, intranazal steroidlerin kullanımının güvenilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Üst solunum yollarının başlangıç noktası olan burun, hem kıkırdak hem de kemik dokudan oluşan bir organdır. Piramit şeklindedir ve yüzün orta kısmında yerleştiğinden göze en çok çarpan organlardan biridir [12, 13]. Burnun hem eksternal hem internal anatomisi kişiler arasında farklılık gösterse de her kulak burun boğaz hekimi tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir. Kısaca burun embriyolojisi, anatomisi ve fizyolojisi hakkında bilgi verilecektir.

2.1. NAZAL EMBRİYOLOJİ

Embriyo 4 haftalık olduğunda ektodermden gelişen iki adet lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen ve orta hatta yerleşen bir adet frontonazal çıkıntı görülebilir. Lateral nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza gelişirken, frontonazal çıkıntıdan nazal septum gelişir. Gelişimin ilerlemesi ile birlikte nazal çıkıntılardan nazal girintiler oluşur. Bu nazal girintiler bukkonazal membran ile hem oral kavite hem de nazofarenksten ayrılır. Koanalar bukkonazal membranın posterior kısmının zamanla kaybolması ile oluşur. Lateral ve medial nazal çıkıntılar da maksiller çıkıntılarla birleşerek nostrilleri oluştururlar. 9-10'uncu haftalarda nazal oluşumların kıkırdaklaşması ve kemikleşmesi başlar ve devam eder [12].

2.2. BURUN ANATOMİSİ

Burun piramidi burun boşluklarını koruyan yapıdır. Üçgen piramit şeklinde olan bu yapının tabanını naresler, tepesini burun kökü [radiks nazi], arka yüzünü alt konkaların önünden geçen düzlem ve yan yüzlerini de burun kanatları [ala nazi] oluşturur [12, 14, 15]. Burun, kemik, kıkırdak, deri, kas ve mukozadan oluşan kompleks bir yapıdadır.

2.2.1. KEMİK DOKULAR

2.2.1.1. OS NAZALE

Bir çift yassı kemikten oluşmaktadır ve frontal kemiğin nazal çıkıntısı ile eklem yapar. İki os nazalenin birleşmesi ile ortada bir fissür meydana gelir. Aşağıda etmoidin lamina perpendikularisi ve septum kıkırdağı ile, yanlarda da maksillanın frontal çıkıntısı ile eklem yapar [14,15].

2.2.1.2. MAKSİLLANIN FRONTAL ÇIKINTISI

Burun piramidine katılan kısmı krista lakrimalisin önünde kalan bölgesidir [14,15].

2.2.1.3. FRONTAL KEMİK

Nazal kemiklerle eklem yaptığı bölge burun piramidinin yapısına katılır [14].

2.2.2. FİBROKARTİLAJ ELEMANLAR

2.2.2.1. SEPTUM KIKIRDAĞI

Septum kıkırdağı arkada etmoid kemik lamina perpendikularisi, alt arkada vomer, alt önde maksillanın nazal kristası ile temas halindedir. Septum kıkırdağının ön kısmı burun pramidine katılan dokudur ve burun çatısının korunmasında büyük katkısı vardır. Bu kıkırdak zarar gördüğünde [cerrahi sonrası ya da kullanılan ilaç nedeni ile perforasyon durumunda] burun stabilitesi bozulur, burun tipi düşer ve solunum problemlerine neden olabilir [16].

2.2.2.2. ÜST LATERAL KIKIRDAK [TRİANGÜLER KIKIRDAK]

Nazal kemik, maksillanın frontal çıkıntısı ve septum kıkırdağı ile birleşir [14,17].

2.2.2.3. ALAR KIKIRDAKLAR

Medial ve lateral krus olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lateral krus burun kanadının iskeletini oluşturur, medial krus ise septumun önündeki hareketli kısmı oluşturur. Septum kıkırdağı önde iki medial krus arasına girer. Medial ve lateral krusların birleşme yerine dom denir [14,17].

2.2.2.4. SESAMOİD KIKIRDAKLAR

Alar ve üst lateral kıkırdaklar arasına yerleşmişlerdir.

2.2.2.5. FİBRÖZ MEMBRAN

Tüm kemik ve kıkırdak yapıları saran dokudur.

2.2.3. MUKOZA

Burun iç yüzünün ön alt kısmı [vestibulum nazi] deri ile kaplıdır ve vibrase denilen kıllar mevcuttur. Geriye kalan üst kısım ise respiratuar tipte mukoza ile kaplıdır. Respiratuar tip mukoza çok katlı prizmatik epitelden oluşur, titretilir ve muköz salgı yapar [14].

2.2.4. KASLAR

Fasiyal sinirden innerve olurlar [18].

2.2.4.1. MUSCULUS NAZALIS PARS TRANSVERSA

Dorsumdan nazolabial sulkusa uzanarak naresi yukarı kaldırır ve genişletir [18].

2.2.4.2. MUSCULUS NAZALIS PARS ALARİS

Nazolabial sulkustan nares lateral kısmına uzanarak naresi genişletir [18].

2.2.4.3. MUSCULUS DEPRESSOR SEPTI

Naresten vertikal bir şekilde maksillaya uzanır ve burun kanadını aşağıya doğru eker [18].

2.2.4.4. MUSCULUS LEVATOR LABII SUPERIORIS ALEQUE NAZI

Maksillanın frontal çıkıntısına tutunur [18].

2.2.4.5. MUSCULUS ORBICULARIS ORIS

Birkaç lifi kolumellaya yapışır [18].

2.2.4.6. MUSCULUS PROCERUS

Radiksi doldurur, burun kanadı üzerine etkisi yoktur [18].

2.2.5. BURUN ÇATISI

Üst arkada etmoidin lamina perpendikularisi, altta vomer, önde septum kıkırdağından oluşan bu yapı burun boşluğunu asimetrik iki bölmeye ayırır [12,17].

2.2.5.1. ETMOIDIN LAMINA PERPENDİKULARISI

Sfenoid ön kristası, frontal kemik nazal çıkıntısı ve nazal kemiklerin orta hattı ile eklem yapar. Üzerine N. Olfaktorius liflerinin geçtiği küçük oluklar mevcuttur [14].

2.2.5.2. VOMER

Septum kıkırdağı, sert damak ve etmoidin lamina perpendikularisi arasında yer alır [14].

2.2.5.3. SEPTUM KARTİLAJ DOKUSU

Üstte nazal kemik alt ucu, arkada vomere tutunur.

2.2.5.4. MUKOZA

Anatomik olarak dört bölümde incelenir. Bunlar pars vestibularis, pars olfaktoria, pars respiratoria ve paranasal sinüsleri örten kısım [14].

2.2.6. NAZAL KAVİTE

Önde nostrillerden arkada koanalara kadar uzanan yapıdır. Tabanının ön 3/4'ünü maksillanın palatin çıkıntısı yaparken, arka 1/4'ünü palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Tavanını ise önden arkaya doğru frontonazal, etmoidal ve sfenoidal kısımlar oluşturur. Medial duvarı nazal septum, lateral duvarı ise alt konka, orta konka ve üst konka oluşturur [12,14]. Nazal valv bölgesi, nazal septum, üst lateral kıkırdak alt kenarı ve alt konkanın ön ucu arasındaki kısımdır. Bu bölge nazal kavitenin en dar bölgesidir ve bu nedenle nazal rezistansın en fazla olduğu bölgedir. Konkaların altında kalan kısımlar alt meatus [en geniş olan], orta meatus ve üst meatus olarak bölgelere ayrılır. Alt meatusa nazolakrimal duktus, orta meatusa frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön etmoid hücreler, üst meatusa sfenoid sinüs ve arka etmoid hücreler açılır. Alt konka en büyük olan konkadır ve geniş bir kavernöz pleksusa sahip olduğundan nazal rezistansın kontrolünde büyük öneme sahiptir [18].

2.2.7. BURUN KANLANMASI

2.2.7.1. BURUN EKSTERNAL KANLANMASI

- A. Carotis Eksterna'nın dalı olan fasial arter ve bu arterin lateral nazal, angüler, alar, septal ve nazal dalları tarafından kanlandırılır [19, 20, 21].

- A. Carotis Interna'nın dalı olan oftalmik arter ve bunun dalı olan a. dorsalis nazi tarafından kanlandırılır [19, 20, 21].

2.2.7.2. BURUN İTERNAL KANLANMASI

- A. Carotis Eksterna'dan ayrılan A. Maksillaris'in sfenopalatin arter dalı ve bunun dalları [nazopalatin, arteria dorsalis lateralis, arteria palatina descendens, arteria faringea] tarafından kanlandırılır [19, 20, 21].

- A. Carotis Interna'nın oftalmik dalı ve bunun anterior etmoid ile posterior etmoid dalı tarafından kanlandırılır [19, 20, 21].

2.2.8. BURUN VENLERİ

2.2.8.1. BURUN EKSTERNAL VENLERİ

Vena dorsalis nazi ile vena oftalmica superior ve inferiora, buradan da kavernöz sinüse dökülür [20].

2.2.8.2. BURUN İTERNAL VENLERİ

Üst bölgenin venleri vena etmoidalis anterior ve posterior ile vena oftalmicaya, buradan da sinüs sagitalis superiora; alt bölge venleri vena sfenopalatina ve vena maksillaris internaya, buradan da vena jugularis internaya; anterior bölge venleri vena facialis ve buradan da eksternal ve internal juguler vene; posterior bölgenin venleri sfenopalatin ven ve pterygoid venöz pleksusa dökülür. Pterygoid venöz pleksus ve etmoid venler dural venöz sinüs ile ilişkilidir. Bunun sonucu burun ve sinüs infeksiyonları orbita dokusundan intrakranial kaviteye yayılabilir [20].

2.2.9. BURUN LENFATİK DRENAJI

Nazal piramit başlıca submental ve submandibular lenf nodlarına drene olur. Ön lenfatikler nazal piramitin lenfatığını toplayarak süperfisyal servikal ve inframaksiller lenf nodlarına drene olur. Arka lenfatikler ise burun boşluğunun posterior bölümü ile nazofarenksin lenfatiklerini toplar ve retrofarengeal lenf nodlarına ve juguler zincire drene olur [22].

2.2.10. BURUN İNNERVASYONU

Nazal piramidin duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla, nazal septumun duyuşal innervasyonu da maksiller sinirin dalları yoluşadır. Sempatik innervasyon medulla spinalisin gri cevherinden çıkan sinirlerle olurken, parasempatik innervasyon pontaki superior salivatuvar nükleustan başlar. Burun eksternal innervasyonunun motor kısmı nervus fasialisin dalları, sensörial kısmı nervus infraorbitalisten çıkan pes anserinus minör tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca nervus trigeminusun oftalmik ve maksiller dalları da burun eksternal innervasyonuna katılır [22].

2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ

Solunum mukozası yüzeyden derine doğru, epitel, lamina propria, submukoza ve periosttan oluşur. Silyalı yalancı çok katlı kolumnar epitelle kaplıdır [23]. Buna ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri içerir. Bunlar sekresyonların salgılanmasını sağlayan yapılardır. Mukozanın damar ve sinirleri submukozada yerleşmiştir. Burun vestibülü mukozadan farklı olarak deri ile kaplıdır ve ter bezleri, sebace bezler ve kıllı içerir [24].

2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ

Üst solunum yollarının başlangıcı olan burunun temel olarak solunum, koku alma ve savunma görevleri mevcuttur. Buna ek olarak konuşmaya da etkisi vardır.

2.4.1. NAZAL HAVA AKIMI VE NAZAL REZİSTANS

Solunum sisteminin rezistansının büyük bir bölümü burun tarafından oluşturulur. Yaklaşık olarak toplam rezistansın %50'sini oluşturur. Hava akımı inspirasyon, ekspirasyon, egzersiz ve istirahat halinde farklılıklar göstermektedir. Nazal hava akımında nazal valv bölgesi en önemli bölgedir çünkü nazal pasajın en dar bölgesi olup direncin en fazla olduğu kısımdır. Alt konkada daha fazla bulunan kan damarları sayesinde nazal hava akımı ve nazal

rezistans kontrol altında tutulur. Sempatik aktivasyonda bu damarlarda vazokonstriksiyon ve bunun sonucunda dekonjesyon olurken, parasempatik aktivasyonda venöz dilatasyon ve buna bağlı konjesyon olur. Parasempatik aktivasyon aynı zamanda glandüler sekresyona neden olmaktadır. Normalde burundaki kan damarları sempatik etki altındadır [24,25].

2.4.2. NAZAL SİKLUS

Burundaki hava yolu direncinin siklik bir şekilde değişmesidir. Fizyolojik bir olaydır ve sağlıklı kişilerin %70-80'inde mevcuttur ve süresi 2-6 saat arasındadır [24]. Burunun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur ancak toplam hava yolu direnci değişmez. Bu nedenle burunda anatomik bozukluğu olmayanlar bu olayı farketmez. Egzersiz, rinosinüzit, allerjik rinit, gebelik, hormonlar, antihistaminik ve antikolinerjik ilaçlar nazal siklusu etkiler [12].

2.4.3. SOLUNAN HAVANIN ISITILMASI VE NEMLENDİRİLMESİ

Nazal kan akımı ile hava akımı ters yönlüdür. Bu olay ısı transferinin etkili olmasını sağlamaktadır. Seröz bezlerden üretilen sekresyon, ekspresyon havasındaki su buharı ve nazolakrimal kanaldan gelen sekresyonlarla solunan hava nemlendirilir [24].

2.4.4. SOLUNAN HAVANIN TEMİZLENMESİ VE ALT SOLUNUM YOLLARININ KORUNMASI

Nazal vestibüldeki kıllar tarafından havadaki büyük partiküller tutulur, daha küçük partiküller de mukus tabakasına yapışırlar ve solunan hava temizlenmiş olur. Filtrasyonda partikülün boyutu, şekli, yoğunluğu, hava akım hızı ve türbülant akım önemlidir. Bu partiküller mukozadaki silyalar tarafından nazofarenkse doğru itilirler. Ayrıca mukus içerisinde antikorlar, immünglobulinler ve nörotransmitterler bulunmaktadır. Bu sayede enfeksiyonlara karşı da koruma sağlanmış olur [12].

2.4.5. KOKU ALMA

Üst konka ve o bölgedeki septum olfaktör reseptör bölgesidir. Gelen uyarılar non myelinize sinir lifleri ile olfaktör bulbusa oradan da priform korteks, kaudal çekirdek ve olfaktör tüberküle gider ve koku alma işlevi gerçekleşir [24].

2.4.6. KONUŞMA

Burun rezonatör organdır ve konuşmaya bu açıdan katkıda bulunur [12].

2.5. ALERJİK RİNİT

Soluduğumuz havada bulunan polenler, tozlar, tüyler, sporlar gibi çeşitli maddeler solunum sisteminde bağışıklık yanıt gelişmesine ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Ig E aracılı alerjik reaksiyonda, alerjenle ilk karşılaşma anında antijenlerin, antijen sunan hücreler tarafından hücre içine alınmasıyla duyarlılaşma başlar. Antijen sunan hücreler bu antijenleri yakınlarındaki T hücrelerine sunar. T hücreleri [Th2 lenfositler], B hücreleri üzerinde etkili olan IL-4 ve IL-13 gibi sitokinleri ve kemokinleri üreterek yanıt verir. Bu medyatörler B hücrelerinin aktive olmuş plazma hücrelerine dönüşmesine neden olur. Plazma hücreleri alerjene özgü immünglobulin E'yi [IgE] üretir ve ortama salar. Üretilen IgE molekülleri, mast hücreleri ve bazofillerin üzerinde bulunan yüksek afiniteli reseptörlere bağlanır ve bu reseptörlerin sayısında artışa neden olur [26]. Alerjenle ikinci karşılaşma ile mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki alerjene spesifik IgE, alerjen ile çapraz bağlar oluşturur ve tip 1 alerjik reaksiyon gelişir. Çapraz bağların düzeyi arttıkça, mast hücreleri ve bazofiller degranüle olur ve ortama inflamatuvar süreçte rol oynayan çeşitli medyatörler salınır [histamin, prostaglandinler, lökotrienler, sitokinler, kemotaktik faktörler]. Ortama salınan bu proinflamatuvar medyatörler alerjik reaksiyonu başlatır. Ana mediatör histamindir [26, 27, 28]. Vazodilatasyon, müköz bez sekresyonunda artış, duyuşal sinirlerde stimulusa neden olarak hapşırık, kaşıntı, sulu burun akıntısı ortaya çıkmasına neden olur. Bu döneme 'erken alerjik yanıt' denir, ana hücre mast hücreleridir ve dakikalar içinde gerçekleşir [27]. Antijenle karşılaştıktan 2-4 saat sonra eozinofiller inflamasyon bölgesine toplanır. Major basic protein, eozinofilik katyonik protein ve lökotrienler salınarak epitel hasarına neden olur. Bu döneme 'geç alerjik yanıt' denir, ana hücre eozinofildir ve ana semptomu burun tıkanıklığıdır [27, 28].

Alerjik rinit tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan Ig E bağımlı inflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır. Tüm rinitlerin % 50 - 80'ini oluşturur ve kentsel bölgelerde kırsal bölgelere oranla daha fazla görülür [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Nöbetler halinde hapşırma, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun, göz ve damakta kaşıntı karakteristik bulgularıdır. Huzursuzluk, dikkat bozukluğu ve yorgunluk, uyku bozuklukları ve horlama, ciddi hipozmi ya da anozmi ender olmakla birlikte alerjik rinit düşündürülen diğer bulgulardır. Alerjik rinit ile ilgili popülasyon çalışmalarına bakıldığında alerjik rinit görülme sıklığının %25-35 oranında olduğu belirtilmektedir [6]. Türkiyedeki sıklığının %15 civarında olduğu ve alerjik rinit insidansının çocuklar ve genç erişkinlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır [35].

2.5.1. ALERJENLER

Alerjik rinite neden olan alerjenler çeşitli sınıflara ayrılmıştır. Hava yoluyla alınan alerjenler [akarlar, ev tozu akarları, polenler, hayvan döküntüleri (kedi, köpek, kuş), kemirgen hayvanlar (tavşan, hamster, fare, vb), diğer hayvanlar (at, büyükbaş hayvanlar,vb), fungal alerjenler (küf ve maya mantarları), böcekler (hamam böceği, vb)]. Oral yoldan alınan alerjenler [süt, domates, yumurta, susam, kabuklu deniz hayvanları, elma, vb)]. Deriden temas yolu ile alınan alerjenler [lateks, metal tuzları, vb]. Parenteral alerjenler [ilaçlar, vb] [36].

Alerjik rinit genellikle hava yolu ile alınan alerjenlerle ortaya çıkar. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 165 alerjik rinitli hastada en sık alerjen olarak ev tozu akarları saptanmıştır, daha sonra polen alerjisi saptanmıştır [37].

Alerjik rinitle ilgili birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlar arasında en sık karşılaştıklarımız arasında; genetik ve aile öyküsü [38], alerjenlere maruz kalma, iklim değişiklikleri, sosyal sınıf, çevre kirliliğine yol açan maddeler [açık hava (hava kirliliği, egzoz gazları, uçucu organik bileşikler, vb), kapalı ortam (odun ateşi dumanı, iş, ev eşyalarının üretiminde kullanılan maddeler), sigara dumanı, tütün içimi] yer almaktadır.

2.5.2. ARIA

Alerjik rinit tanımlanmasında ARIA [Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma] kriterleri kullanılmaktadır. ARIA, uzman hekimler, pratisyen hekimler ve sağlık çalışanlarına yönelik olarak, alerjik rinitle ilgili bilgilerini güncellemek, alerjik rinitin astım üzerindeki etkisi ortaya koymak, tanı ve tedavi yöntemleriyle ilgili kanıta dayalı bilgiler sunmak, alerjik rinit tedavisi için basamaklı bir yaklaşım önermek, alerjik rinit tedavisiyle ilgili kılavuzların uygulanmasını sağlamak amacıyla oluşturulmuş bir girişimdir [39].

ARIA'ya göre alerjik riniti düşündüren semptomlar:

Çoğu gün >1 saat süren aşağıdaki belirtilerden 2 veya daha fazlası [39].

- Burun akıntısı
- Hapşırma, özellikle paroksizmal
- Burun tıkanıklığı
- Burunda kaşıntı, ± konjunktivit

ARIA'ya göre alerjik rinitte genellikle görülmeyen semptomlar:

- Tek taraflı semptomlar
- Diğer semptomlar olmaksızın burun tıkanıklığı
- Mukopürülan burun akıntısı
- Posterior rinore [retrofaringeal akıntı, koyu mukuslu ve/veya anterior rinore olmaksızın]
- Ağrı
- Yineleyen burun kanaması
- Anozmi

2.5.2.1 ARIA ALERJİK RİNİT SINIFLAMASI

- **Aralıklı:** Semptom süresi haftada 4 günden az ya da 4 ardışık haftadan kısa

- **Persistan:** Semptom süresi haftada 4 günden fazla ve 4 ardışık haftadan uzun

- **Hafif:** Aşağıdakilerin tümü

- Normal uyku

- Günlük aktiviteler, spor ve/veya boş zaman etkinliklerinde bozulma yok

- İş ve okul hayatında etkilenme yok

- Rahatsızlık verici semptomlar yok

- **Orta-ağır:** Aşağıdakilerin biri ya da daha fazlası

- Uyku bozukluğu

- Günlük aktiviteler, spor ve/veya boş zaman etkinliklerinde bozulma

- İş ve okul hayatının etkilenmesi

- Rahatsızlık verici semptomlar

Bu sınıflandırma ile hastalığın sınıflandırılmasının ve tedavisinin dünyanın her yerinde standardize edilmesi amaçlanmıştır [39].

2.5.3. ALERJİK RİNİT TANISI

2.5.3.1. HİKAYE

Alerjik rinit tanısını koymada çok önemlidir. Şikayetlerin başlama yaşı %80 oranında 20 yaşın altındadır. Semptomlar [burun akıntısı, tıkanıklık, hapşurma, burun boğaz göz kaşıntısı, geniz akıntısı, gözde kızarıklık], nazal semptomlar tek taraflı mı çift taraflı mı olduğu, semptomların süresi [vazomotor rinit 15-20 dk, alerjik rinit günler], semptomların yılın hangi bölümünde ortaya çıktığı, semptomları tetikleyen faktörler [açık havada artması polen, temizlik sonrası artması akarlar], daha önce aynı semptomlarla doktora başvuru ve kullanılan ilaçlar ile cevap, daha önce yapılan tanısal testler [prick, spesifik Ig E], ek hastalık ve sürekli kullanılan ilaç [antihipertansifler, topikal dekonjestanlar ve antidepresanlar rinite neden olabilir], geçirilmiş nazal cerrahi [septal perforasyon, BOS rinoresi açısından], ailede astımlı, alerjik birey varlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır [40].

2.5.3.2. MUAYENE

Anterior rinoskopide nazal mukozanın rengi, konkaların soluk olması, sekresyon varlığı ve özelliği [şeffaf yapışkan akıntı], konkaların durumu [hipertrofik], orofarenkste postnazal seröz akıntı ve granülasyon önemlidir. Ayrıca yüzde ekzema, adenoid yüz

görünümü, alerjik selam, burunda yatay çizgi, infraorbital ödem, göz altlarında morluk, gözlerde kızarıklık ve sulanma alerjik rinit düşündürülen semptomlardır [41].

2.5.3.3. TANISAL TESTLER

In vivo ve in vitro olmak üzere 2 gruba ayrılır.

A) In vivo testler: Alerjenin hedef organa verilerek oluşan semptomların incelenmesine 'provakasyon testi', deride oluşan reaksiyonun incelenmesine 'deri testi' adı verilir [41].

1) Deri testleri: Epikütan, intradermal ve transdermal olmak üzere 3 çeşittir. Testlerin doğru çıkması için en az 1 hafta antihistaminik tablet kullanılmamalıdır.

a) **Prick testi:** Epikütan, en sık kullanılan tanısal testtir. Derinin üzerine alerjen damlatılır, 1 mm uçlu lansetle derinin delinmesi ile uygulanır. Histamin [+] kontrol, alerjen içermeyen solüsyon [-] kontrol olarak alınır. Duyarlı kişilerde 30 dk içinde mast hücrelerinden histamin deşarjı sonucu eritem ve endürasyon ortaya çıkar. Test sonucu bu erken yanıtın değerlendirilmesi ile belirlenir [42], [+] kontrol en az 3 mm'lik endürasyon oluşturması, [-] kontrolün hiç endürasyon oluşturmaması gerekmektedir. Bu testin avantajı, kolay, ucuz, hemen sonuç alınması, intradermal testlere göre ağrısız, klinikle uyumlu, spesifikliği yüksek ve güvenli, tarama testi olarak kullanılabilir olmasıdır. Dezavantajı ise kullanılan ilaçlardan

etkilenir, çok nadir sistemik yan etkileri çıkabilir [anafilaksi %0.02], yanlış negatiflik oranı fazla, sonuçlarının yorumlanması standart değil olmasıdır [43, 44].

b) İntradermal test: Prick testinden daha duyarlı ancak yanlış pozitiflik ve sistemik yan etkileri daha fazladır [43].

c) Yama testi: Daha çok atopik ve kontakt dermatit yapan ajanlar için kullanılır [45].

2) Nazal provakasyon testi: Buruna alerjen verilerek alerjik semptomların görülmesi ve bu yolla tanı konulmasını amaçlar[46].

B) In vitro testler: Spesifik ve non spesifik.

- Sistemik reaksiyona yol açmazlar.

1) Spesifik testler

a) Serumda spesifik Ig E tayini: Serumda duyarlı olunan alerjene karşı oluşturulmuş Ig E'leri tespit etme amacına yöneliktir. Bu Ig E'lere işaretlenmiş anti Ig E' ler bağlanır ve bunlar analiz edilir. Avantajı anti Ig E [omalizumab] dışındaki ilaçlardan etkilenmez. Dezavantajı ise

total Ig E' si yüksek olanlarda yanlış pozitiflik olabilir. Genellikle sensitivitesi deri testlerinden daha düşüktür [47].

2) Non spesifik testler

a) Nazal sitoloji: Görülen hücrelerin %20'den fazlası eozinofil ise [+] olarak değerlendirilir.

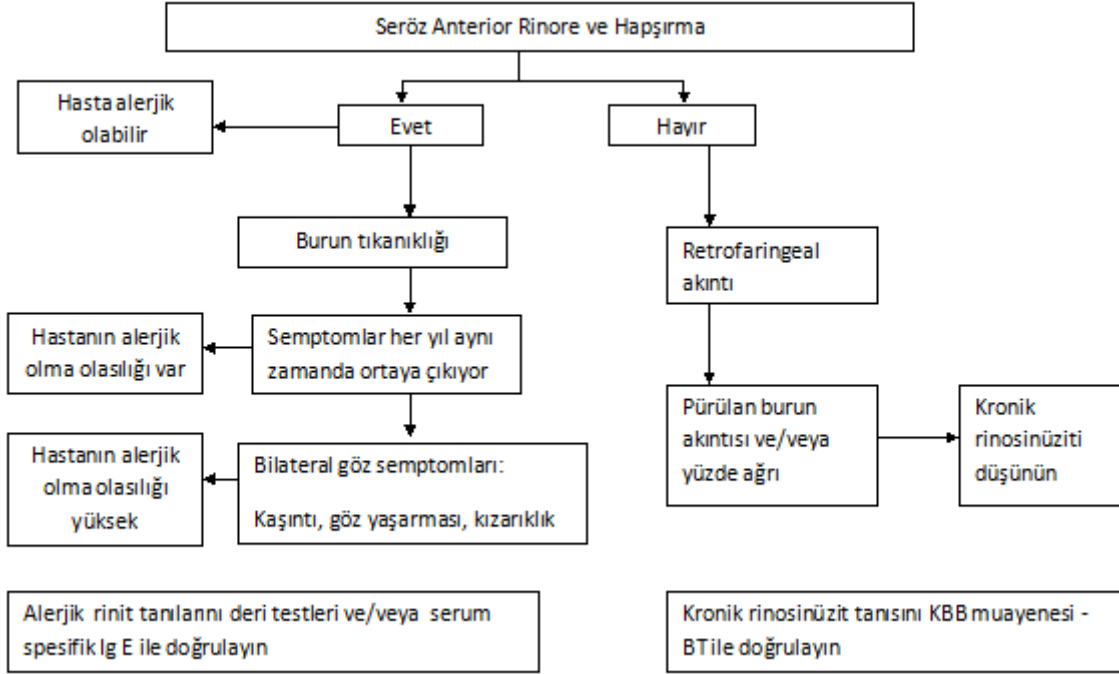
Non alerjik rinit eozinofili sendromunda da bu sonuç bulunur.

b) Serum total Ig E: Paraziter ve diğer alerjik hastalıklarda da artar [48].

c) Kanda eozinofili: Paraziter ve diğer alerjik hastalıklarda artar [48].

Tanıda esas olan hikayedir ve tanısal testlerin hikayede tespit edilen alerjik riniti desteklemeleri istenir. Hikaye pozitif değilse tek başına prick test veya in vitro testlerin pozitif olması önem taşımaz. Hikaye [+] ancak test [-] ise hastanın prick testten alacağımız yanıtı engelleyen bir ilaç kullanıyor olması söz konusu olabilir veya test materyali bozuktur. Test tekrarlanır ve yine [-] çıkarsa tedaviden tanıya gidilebilir [41].

2.5.3.4. ARIA ALERJİK RİNİT TANI ALGORİTMASI [39]



Şekil 1. ARIA alerjik rinit tanı algoritması

2.5.4. ALERJİK RİNİT AYIRICI TANISI [49]

1) Non alerjik rinitler

- Akut infeksiyöz rinitler [en sık], en sık neden virüsler
- Kronik infeksiyöz rinitler
- Fungal rinosinüzitler
- Vazomotor rinit [>50 yaş en sık rinit]
- Eozinofilik nonalerjik rinit
- Hormonal rinit [gebelik, östrojen]
- İlaçlara bağlı rinit [ace inhibitörü, NSAİ]
- İrritanlara bağlı rinit [güneş, soğuk hava]
- Mesleksel rinit [kömür tozu, egsoz dumanı]
- Atrofik rinit [klebsiella-ozanea]

2) Mekanik faktörler

- Septum deviasyonu
- Türbinat hipertrofisi
- Adenoid hipertrofisi

- Ostiomeatal komplekste anatomik varyasyonlar

- Yabancı cisimler

- Koana atrezisi

3) Tümörler

- Benign

- Malign

4) Granülomlar

- Wegener granülomatozu

- Sarkoidoz

- İnfeksiyöz

5) Siliyer defektler

6) Serebrospinal rinore

2.5.5. ALERJİK RİNİT VE İŞ HAYATI

Alerjik rinit, iş günü kaybı ve üretkenlikte azalmaya yol açabilir. İş hayatındaki aksama, alerjik rinitin şiddetiyle doğrudan bağlantılıdır [39].

2.5.6. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLARI

1) Astım: Astımlı hastaların çoğunda rinit olması, “tek hava yolu, tek hastalık” kavramını desteklemektedir. Astımlı hastaların nazal ve bronşiyal mukozalarında eozinofilik inflamasyon vardır. Persistan rinitli hastalarda, nonspesifik bronşiyal aşırı yanıtılık görülebilir [39].

2) Alerjik konjunktivit: Alerjenlere maruz kaldıktan sonra konjunktivada gelişen tipik reaksiyondur. Rinitli hastaların büyük bir kısmında oküler semptomlar görülür. Açık havada bulunan alerjenlere bağlı olarak alerjik konjunktivit gelişimi daha sıktır. Polen alerjisiyle ilgili bazı çalışmalarda, rinitli hastalarda konjunktivitinin bazen %75’i aşan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir [39].

3) Diğer eşlik eden hastalıklar: Rinosinüzit, nazal polipler, adenoid hipertrofisi, tuba disfonksiyonu, otitis media, kronik öksürük, larenjit, gastroöfageal reflü hastalığı sayılabilir [39].

2.5.7. ALERJİK RİNİT TEDAVİSİ

2.5.7.1. HASTANIN BİLGİLENDİRİLMESİ

Alerjik rinit tanısı koyduğumuz hastalara, hastalığın nasıl ortaya çıktığı, doğal seyrinin ne olduğu ve tedavi şeması ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Bu durum hastada güven duygusu oluşturup tedaviye uyumu artırır [41].

2.5.7.2. ALERJİDEN KAÇINMA

Korunma yöntemlerinden en etkilisi evcil hayvan alerjenlerinde, evcil hayvanın evden uzaklaştırılması ile olmaktadır. Yapılan bir derlemede ev tozu akarlarından kaçınma yöntemlerinin rinit semptomlarını azaltmada kısıtlı etkisi olduğu bildirilmiştir [50].

2.5.7.3. MEDİKAL TEDAVİ

Hastalığı kontrol altına almaya yönelik bir tedavidir, hastalığı tedavi etmez. Alerjik rinitin farmakolojik tedavisinde etkinlik, güvenilirlik, ilaçların maliyet etkinliği, hasta tercihleri, tedavinin amacı, tedaviye uyum, hastalığın şiddeti ve kontrol düzeyi, eşlik eden hastalıkların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

1) Antihistaminikler

Alerjik rinit tedavisinin primer ajanıdır. H 1 reseptör blokajı yaparak etki ederler [51]. ARIA rehberine göre alerjik rinitin her formunda ve şiddetinde kullanılır [39]. İlk 1930 yılında kullanılmıştır [52]. 1. kuşak ve 2. kuşak olmak üzere iki formu mevcuttur. 2. kuşakta yan etki az ve etki süresi uzun, 1. kuşak lipofilik, uyku hali, psikomotor bozukluk, net görememe, ağız kuruluğu gibi antikolinergik yan etkilere neden olurken bu etkiler 2. kuşak antihistaminiklerde görülmez [52]. Oral antihistaminikler burun kaşıntısı, akıntı, hapşırık ve göz semptomları üzerine etkilidir. Burun tıkanıklığında sadece 2. kuşakların az etkisi vardır. Bu nedenle burun tıkanıklığı olanlara tek başına verilmezler. Etkinlik/güvenlilik oranları ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle 2. kuşak antihistaminikler tercih edilmelidir. Nazal ve oküler semptomlar üzerinde hızla [<1 saat] etkilidir. Topikal nazal antihistaminikler burun kaşıntısı, akıntı, hapşırık ve burun tıkanıklığında etkilidir. Göz semptomlarına etki etmezler. Etki başlangıcı hızlı ve sistemik yan etkileri azdır [53].

2) Kortikosteroidler [topikal, oral]

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Bu ilaçların belirgin antialerjik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır [34, 54, 55, 56]. Kortikosteroidler alerjik rinitin semptomlarını baskılama görevlerini kapiller geçirgenliği azaltarak, lizozomal membranları stabilize ederek, migratuvar inhibisyon faktörlerin etkilerini bloke ederek, araşidonik asit kaskadını baskılayarak sağlamaktadırlar [54,57]. Alerjik rinitin hem erken hem geç fazında

etkilidir. Nazal hastalıklarda sistemik yan etkilerden korunmak ve hedef dokuya direkt olarak ulaşmak amacıyla topikal [nazal] steroidler yaygın olarak tercih edilmektedir. Nazal inflamasyonu güçlü bir şekilde baskılar ve nazal aşırı yanıtılığını azaltırlarlar. Sistemik yan etkileri yok denecek kadar azdır. Topikal kortikosteroidler uygulandıktan sonra üst solunum yollarındaki T lenfosit, eozinofil, bozafil, monosit ve mast hücrelerini azaltarak alerjik rinitin burunda ortaya çıkan tüm semptomları üzerinde [konjesyon, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırma] etkilidirler. Göz semptomları üzerine de etkilidirler [58]. Koku duygusunun düzelmesinde etkilidirler. Nazal steroidlerin etkileri genellikle 12 saat sonra başlamakla birlikte, maksimum etkiye birkaç gün sonra ulaşılır. Topikal steroidlerin klinik etkilerinin belirginleşmesi için 5-7 gün geçmesi gerekmektedir [57]. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda nazal steroid ve antihistaminik kombinasyonunun tek başına nazal steroide üstünlüğü gösterilememiştir [59].

İlk olarak 1973 yılında sistemik etkileri az olan beklametazon dipropionatın kullanıma girmesi alerjik rinit tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Bunu 1976 da flunisolide, daha sonra da budesonide, fluticasone propionate izlemiştir [60]. Günümüzde alerjik rinit tedavisinde en güvenli ve yaygın olarak mometasone furoate ve triamcinolone acetone kullanılmaktadır [61]. İntranazal steroidlerin etkisi lipofilik oluşları ile doğru orantılıdır ve ne kadar lipofilik ise nazal mukozadan o kadar hızlı emilirler. Böylelikle glukokortikoid reseptörlerine daha hızlı bağlanırlar ve daha uzun süreli etki gösterebilirler. İntranazal steroidleri lipofilisitelerine göre sıralayacak olursak mometasone > fluticasone > beclomethasone > budesonide > triamcinolone > flunisolide [62] olarak yer almaktadır.

Nazal steroidlere bağlı en sık burunda yanma, kuruma, kanama, kabuklanma gibi lokal yan etkiler [%2-10] görülür. Burun kanamalarının koterizasyonu ve spreyleerin travması nedeni ile uzun dönemde septum perforasyonu gelişebilir [63].

Nazal steroidlerin lokal yan etkilerinin yanı sıra intranazal steroidin %20'sinin nazal mukozadan emilimi ve yutulan kısmın gastrointestinal sistemden emilerek sistemik dolaşıma geçmesine bağlı olarak sistemik yan etkileri de çıkabilir. Absorbe olan steroidin yan etki potansiyeli kullanılan steroidin cinsine bağlıdır. Mometasone ve fluticasone preparatlarının sistemik dolaşıma geçen miktarı göz ardı edilecek kadar az olması nedeni ile uzun süreli tedavi gereken hastalarda ve çocuklarda tercih edilmelidir [64].

Sistemik steroidler çok şiddetli semptomu olup kontrol altına alınamayan durumlarda kullanılabilir, başlangıç dozu 20-40 mg/gün olarak başlanabilir [65].

3) Lökotrien reseptör antagonistleri

Sekresyonları azaltır ve başlıca burun tıkanıklığını gidermede etkilidir. Montelukastın yan etkisi az ve güvenilirdir. Çocuklarda kullanılabilir [66]. Maliyet yüksektir. Yapılan bir çalışmada nazal semptomları ve göz semptomlarını plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir [67].

4) Kromonlar

Sodyum kromoglikat gebelerde [68] ve çocuklarda [69] güvenlidir, etkinlikleri az, polen mevsimi başlamadan kullanmak daha etkilidir.

5) Dekonjestanlar

Sadece burun tıkanıklığına etkilidir. Topikal olanlar rinitis mediko mentozaya, sistemik olanlar hipertansiyon, ajitasyon, çarpıntı, glökom, tirotoksikoz, idrar retansiyonu gibi yan etkilere neden olabilir [70].

6) Antikolinergikler

Muskarinik reseptör antagonistidir, sadece burun akıntısına etkilidirler [41].

2.5.7.4. ALERJEN SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİ

Hastanın klinik olarak duyarlı olduğu gösterilmiş alerjen ekstresinin giderek artan subklinik ama etkin dozlarda uzun süreli verilmesi yoluyla immün yanıtın değiştirilerek, alerjenle doğal yollarla karşılaşıldığında semptomların ve inflamatuvar reaksiyonun oluşmasını önlemeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir [71]. İmmünoterapi [İT] ilk kez 1911 de Noon ve Freeman tarafından polenle ortaya çıkan alerjik riniti tedavi etmek için subkütan yolla kullanılmıştır [41]. Ana kullanım yeri rinokonjunktivit, alerjik astım, atopik dermatit ve böcek genomlarıdır [72, 73]. Amaç alerjene duyarlılığın azaltılması, koruyucu etki, alerjik rinitin doğal seyrinde astım gelişimini önlemektir [71, 74].

- İT uygulamak için gerekli koşullar [75]:

- Testlerle kanıtlanmış Ig E aracılı hastalık varlığı,
- Tespit edilen alerjen duyarlılığının hastanın semptomlarıyla uyumlu olması,
- Hastanın semptomlarının şiddet ve süresinin yeterli olması,
- Uygulanacak alerjen ekstresinin standardize ve yüksek kaliteli olarak piyasada mevcut olması.

- İT uygulanamayacak durumlar [41]:

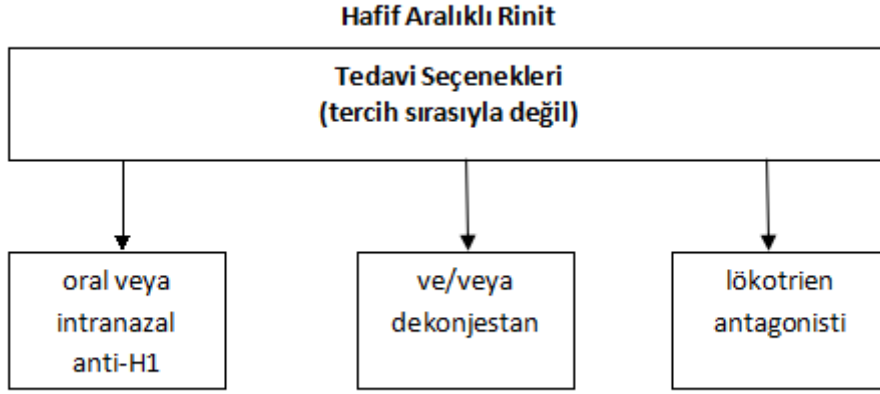
- Sorumlu antijenin tespit edilememesi,
- Tedaviye uyumsuzluk,
- Hastanın adrenalın kullanımına engel bir durum olması,
- Beta blokör kullanımı, FEV1 < %70 olan astım, immün hastalık varlığı, malignite, KBY, gebelik, akut enfeksiyonlar.

Alerjik rinitte immunoterapiye genellikle 3-5 yıl devam edilir. Yapılan bir çalışmada >3 yıl İT alan hastalarda 12-35 ay arası alanlara göre tedavi kesildikten sonra relaps oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir [76].

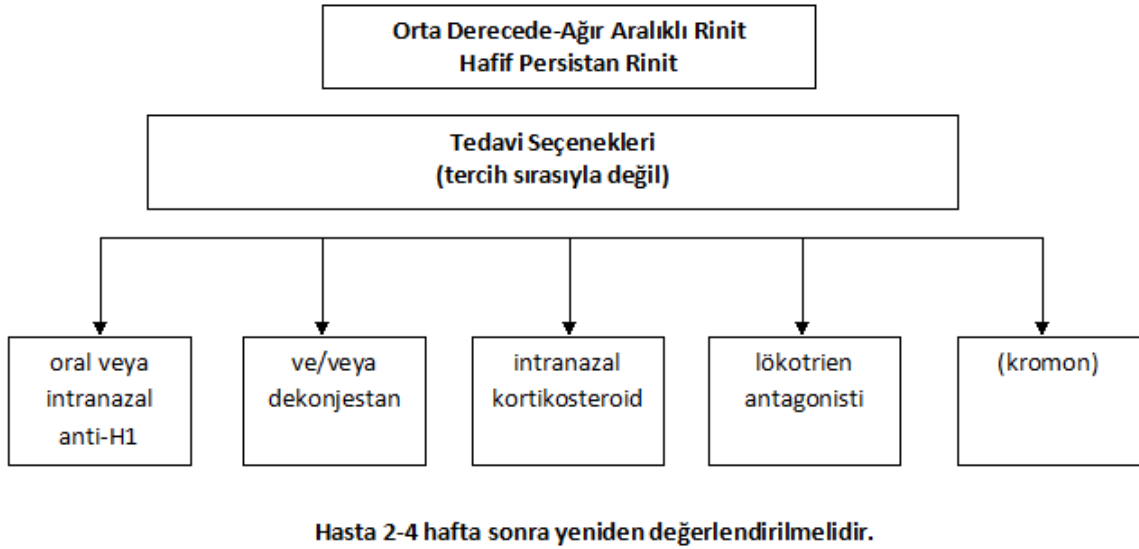
2.5.7.5. ALERJİK RİNİTTE CERRAHİ TEDAVİ

Konka hipertrofisi, septum deviasyonu ve polip açısından endikasyonda fark yok. Aktif dönemde mukoza hasar riski yüksek olduğundan cerrahiden kaçınmak gereklidir, çünkü mukoza hasarı sonucunda sineşi riski yüksektir [41].

2.5.7.6. ARIA TEDAVİ ÖNERİLERİ [39]

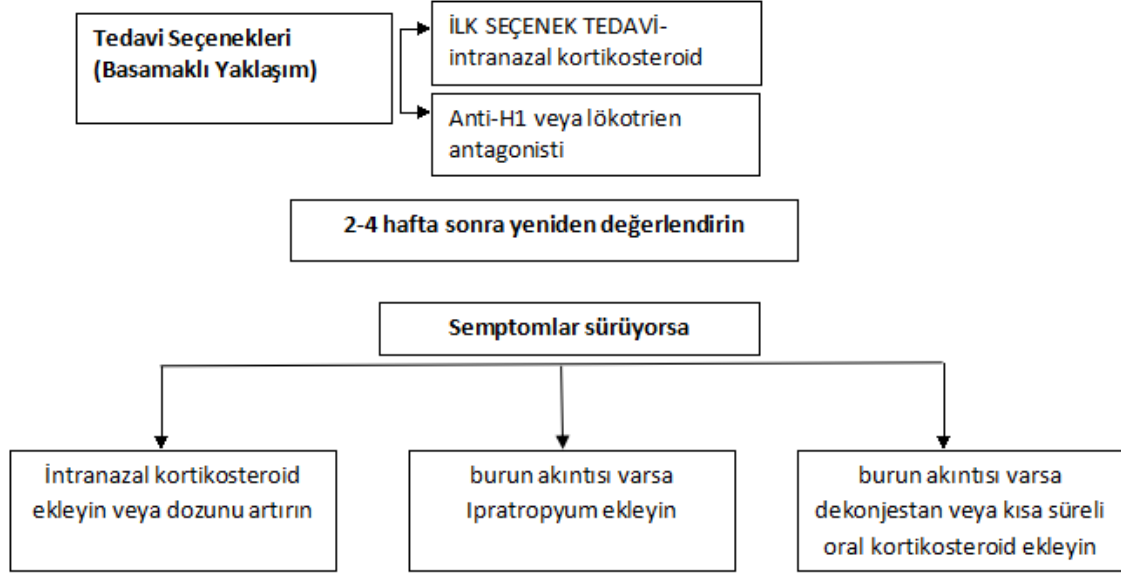


Şekil 2. ARIA hafif aralıklı rinit tedavi önerileri



Şekil 3. ARIA orta derece-ağır aralıklı rinit, hafif persistan rinit tedavi önerileri

Orta Derecede-Ağır Persistan Rinit



Şekil 4. ARIA orta derece-ağır persistan rinit tedavi önerileri

2.5.8. COMET ASSAY YÖNTEMİ

DNA çeşitli reaktif moleküllerin hedefi olan, hasara duyarlılığı yüksek bir moleküldür. DNA hasarı normal DNA metabolizması sırasında kendiliğinden veya bazı çevresel faktörlerin etkisiyle oluşmaktadır. Kanseri, diyabet, ateroskleroz gibi hastalıkların etiolojisinde yer alan DNA hasarı günümüzde kronik dejeneratif hastalıkların izlenmesinde, kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğinin takibinde ve bazı ilaçların genotoksik etkilerinin takibinde biyolojik belirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle DNA hasarının hassas bir şekilde ölçülmesine olanak sağlayan tetkikler günümüzde büyük önem kazanmıştır. Tek hücreli jel elektroforezi veya diğer adıyla 'Comet Assay' tekniği hücre düzeyinde DNA hasarını saptamak ve miktarını belirlemek için uygulanan non-invaziv, hızlı, hassas, farklı hücre tipleri ve DNA hasar çeşitleri için uygulanabilen bir floresan mikroskopik yöntemdir. 1988 yılında 'Alkali Comet Assay' olarak tanıtılmasından sonra çeşitli modifikasyonlarla geliştirilerek çok farklı tiplerde DNA hasarının belirlenmesinde kullanılır hale gelmiştir. 1988 yılında Singh ve ark. günümüzde uygulanan tek ve çift zincir DNA kırıklarının tamamının tanınmasına olanak sağlayan metodolojiyi bulmuşlardır [77].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz, Pediatri [Alerji] ve Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalları tarafından ortak olarak yürütüldü. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu desteği alınarak prospektif, kontrollü, klinik çalışma olarak tasarlandı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı [Proje No: KA 14/203]. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek, gönüllü denek bilgilendirme ve onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Eylül 2014 ile Nisan 2015 tarihleri arasında ARIA [Allergic rhinitis and its impact on asthma] kriterlerine göre orta veya şiddetli allerjik rinit tanısı konulan, Pediatrik Alerji Bölümü tarafından yapılan deri prick testi veya dış merkez deri prick testi pozitif [> 3 mm] çıkan ve medikal tedavi önerilen, cinsiyet farkı gözetmeksizin çalışmaya katılmayı kabul eden 18-65 yaş arası, klinik hikaye olarak allerjik rinit semptomları olan [hapşırık, rinore, burun kaşıntısı, konjesyon], son 1 ay içinde sistemik ya da topikal steroid kullanmayan, son bir ay içinde viral veya bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyen 60 tane hasta çalışmaya dahil edildi. Alkol ve sigara içenler, sistemik immun supresif tedavi alanlar, son 4 hafta içinde antihistaminik, lökotrien antagonisti, anti Ig E monoklonal antikor ve dekonjestan ilaç kullananlar, immunoterapi alanlar, diabetes mellitus, astım, malignite, kistik fibrozis ve diğer kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, ileri derecede nazal septum deviasyonu olanlar, nazal polip, nazofarengeal patolojisi olan ve daha önce nazal cerrahi geçirenler, 1 aylık tedavi sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler, epistaksis yaşayanlar ve hamile olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Alerjik rinit sınıflamasında semptomların şiddeti dikkate alınır. Normal uyku, normal günlük aktivite, normal okul ve iş hayatını sürdürebilen, semptomları rahatsız edici boyutta olmayan hastalar ‘hafif’ olarak gruplandırılır. Uyku bozukluğu veya günlük aktivitede sorun yaşayan hastalar, okul veya iş hayatında semptomlar nedeniyle sorun yaşayanlar ‘orta veya şiddetli’ olarak gruplandırılır [39]. Hafif dereceli alerjik rinitte tek başına antihistaminik tablet veya tek başına nazal steroidli sprej yeterli olabilir, bizim çalışmamızda kombine tedavi kullanılacağı için orta veya şiddetli alerjik rinit olguları çalışmaya alındı.

ARIA kriterlerine göre belirlenen alerjik rinit tanı klavuzunda deri prick testi alerjik rinit tanısını koymada kullanılan tetkikdir. Deri testi için 8 tane spesifik standardize allerjen [ev tozu, ot polen karışımı, ağaç polen karışımı, yabancı ot polen karışımı, tahıl polen karışımı, kedi epiteli, köpek epiteli, küf] ile birlikte negatif ve pozitif kontrol ön kol iç yüzüne 1 damla damlatılıp, epitel lanset yardımı ile travmatize edildi. On beş dakika sonra oluşan endurasyon çapı 3 mm’den büyük olan alerjende test pozitif kabul edildi.

ARIA kriterlerine uygun şekilde alerjik rinit tanısı alan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 60 hasta kapalı zarf yöntemi kullanılarak randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba nazal steroid ve antihistaminik tablet [desloratadin], ikinci gruba serum fizyolojik ve antihistaminik tablet [desloratadin] tedavi amaçlı verildi. ARIA kriterlerine göre alerjik rinit tanısı almış hastalara tedavi amaçlı sadece antihistaminik tablet kullanılabildiği gibi antihistaminik tablet ile nazal steroidli sprejler kombine şekilde kullanılabilir. Bu nedenle nazal steroidlerin tedavide ek olarak kullanılmaması alerjik rinit tanısı almış hastaların tedavisinde eksiklik oluşturmadı. Alerjik rinit tanısı konulan hastaları tedavisiz bırakmamak amaçlı her iki gruba da tedavide aynı antihistaminik tablet verildi, bu aynı

zamanda grupların homojen olmasını sağladı. Çalışma grubuna steroidli nazal sprey, kontrol grubuna ise serum fizyolojik sprey verilerek her iki grupta buruna oluşan mekanik travmanın da homojen olarak dağılması sağlandı ve iki grubun karşılaştırılmasına olanak sağlandı. Bu nedenlerle tek başına nazal steroidli sprey kullanan ve tek başına antihistaminik tablet kullanan gruplar çalışmaya alınmadı.

Nazal steroidleri veya serum fizyolojisi hastalar 4 hafta boyunca her gün eşit sıklıkta, eşit dozda-miktarda kullandı. Her grup aynı antihistaminik günde tek doz 1 ay süresince kullandı. Nazal steroidli spreyi [mometazon furoat] hastalar sabah akşam her iki burun pasajına 2'şer puff sıktı. Her püskürtmede 100 mikrogram ilaç burun pasajına nüfus etmektedir. Serum fizyolojisi [%0.9 sodyum klorür] de hastalar sabah akşam her iki burun pasajına 2'şer puff sıktı. Antihistaminik [desloratadin] tableti hastalar günde tek doz [5 mg] kullandı.

Çalışmaya başlamadan önce ve 4 haftalık ilaç tedavisinin sonunda hastaların burun mukozasından hücre elde edildi. Hastaların örnek alınacağı sabah burunlarını silmeden gelmeleri istendi. Hastalar oturtularak önce sağ burun pasajına 3.5 ml sf 5 ml'lik enjektör yardımı ile sıkılarak steril kaba akması sağlandı. Daha sonra sağ burun pasjına tüm hastalarda aynı boyutta küret ile hücrelerin açığa çıkması için hafif miktarda 2-3 defa küretaj işlemi yapıldı ve ardından tekrar 3.5 ml sf sağ burun pasajına sıkılarak açığa çıkan hücrelerin kaba dökülmesi sağlandı. Aynı işlem sol burun pasajına da uygulanarak tüm nazal yıkama sıvısı aynı kaptaki toplandı. Elde edilen nazal yıkama sıvısı Tıbbi Biyoloji laboratuvarına aynı gün içinde götürüldü. Tüm gruplarda nazal yıkama sıvısından elde edilen hücrelerde [78, 79] Comet Assay yöntemi ile genotoksik hasar olup olmadığı belirlendi [80].

Tüm örnekler aynı araştırmacı tarafından kör olarak alındı ve Comet Assay yöntemi farklı bir araştırmacı tarafından kör olarak uygulanıp skorlandı.

3.1. COMET YÖNTEMİ

1) Mikroskop lamlarının hazırlanması: Deneyden bir gün önce tüm lamlar metanole batırılıp alevden geçirilerek, yakma işlemi gerçekleştirildi. Ardından eritilmiş %1 konsantrasyondaki normal erime sıcaklığına sahip agaroz [1 gr agaroz (SİGMA, A7431), 100 ml distile su ile karıştırılıp mikrodalgada ısıtılarak çözdürüldü. Oluşan çözelti şaleye konuldu] batırılıp lamların alt yüzeyi silinerek kuru bir zemin üzerine konuldu ve donması beklendi, donma işleminin tam gerçekleşmesi için lamlar bir gün bekletildi [81].

2) Örneklerin hazırlanması: Burundan alınan yıkama sıvısı [14 ml %0.9'luk serum fizyolojik] 15 ml'lik tüplere konularak 2200 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası çökelti üzerindeki sıvı pipet yardımı ile çekildi. Daha sonra 150 µl, % 0,5'lik, 40 °C erimiş olan düşük erime sıcaklığına sahip agaroz [%0.5 LMA] [50 ml fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) içine 250 mg agaroz (SİGMA, A9414) kullanılarak oluşturulan karışım mikrodalgada ısıtılarak çözüldü] çökelti üzerine eklenerek karıştırıldı. Hazırlanan karışım 2 lam üzerine eşit miktarda [75 µl] paylaşılırak damlatıldı ve üzerlerine lamel kapatılarak buz kalıbının üzerinde agaroz donuncaya kadar bekletildi. Daha sonra lamel alınarak üzerine 90 µl, % 1'lik, 40 °C erimiş olan düşük erime sıcaklığına sahip agaroz [%1 LMA] [50 ml PBS içine 500 mg agaroz (SİGMA, A4417) kullanılarak oluşturulan karışım mikrodalgada ısıtılarak

çözüldü] mikropipet yardımı ile damlatılarak üzeri lamel ile kapatılıp tekrar buz kalıbının üzerinde agaroz donuncaya kadar bekletildi, agaroz donduktan sonra üzerindeki lamel alındı. Sonuçta hücreleri içeren örnekler 3 katlı agaroz içinde sandviç modeli halinde dağılmış oldu ve kimyasal parçalama işlemine hazır hale getirildi [81].

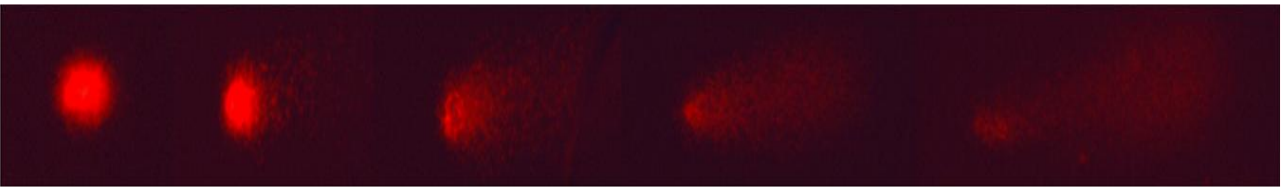
3) Kimyasal parçalama: Hazırlanan preperatlar yüksek tuz ve deterjan içeren parçalama çözeltisi içeren şale içine dizilerek 2 saat +4 °C'de bekletildi [parçalama solüsyonu: 2.5 M NaCl (146.1 gr), 100 mM EDTA (37.2 gr), 10 mM Trizma Base (1.2 gr), 700 ml distile su karıştırıldı. Daha sonra üzerine distile su eklenerek 1 litreye tamamlandı]. Şale içine 60 ml parçalama solüsyonu ve 660 µl Triton X 100 [son hacim %1] konuldu [81].

4) Alkali ortamda DNA süpersarmal yapısının açılması [Alkali unwinding]: Hazırlanan preperatlar elektroforez tankına yerleştirilerek üzerini kaplayacak şekilde elektroforez tamponu [10 N NaOH (200 gr NaOH 500 ml distile su içinde çözüldü) ve 200 mM EDTA (14.89 gr EDTA 200 ml distile su ile karıştırıldı ve hazırlanan 10 N NaOH solüsyonu yardımı ile pH'ı 10'a ayarlandı) hazırlandı. Daha sonra 30 ml 10 N NaOH ve 5 ml 200 mM EDTA karıştırılıp, distile su yardımı ile 1 litreye tamamlandı] konuldu ve 20 dakika karanlık ortamda bekletildi [81].

5) Elektroforez: Alkali ortamda preperatlar bekletildikten sonra elektroforez işlemine başlandı [18 volt 30 dakika].

6) Nötralizasyon: Elektroforez işleminden sonra lamalar dışarıya alındı ve nötralizasyon tamponu [0.4 M Trisma Base (48.5 gr) 800 ml distile su içerisinde çözüldü ve 10 M HCl asit yardımı ile ph 7.5'e ayarlandı. Oluşan karışım distile su yardımı ile 1 litreye tamamlandı] ile 3 defa yıkandı. Her bir yıkamada 5 dakika beklendi. Daha sonra lamaların üzerine metanol dökülerek 20 dakika oda ısısında bekletildi ve hücrelerin fiksasyonu sağlandı. Bundan sonra jelin erimesi için preparatlar 60 °C etüve 15 dakika konularak jelin eriyip buharlaşması sağlandı [81].

7) DNA'nın boyanması ve 'Comet'lerin görüntülenmesi: Üzerine hücrelerin fiksasyonu yapılmış kuru lamaların üzerine florasan boya olan Etidyum Bromür [1µgr/ml] damlatılarak üzeri lamel ile kapatıldı ve hücreler florasan mikroskopta [Leica Inverted Fluorescent Microscope] 20'lik büyütmede görünür hale getirildi. Boyama sonrasında floresan mikroskobunda anoda doğru göç eden DNA parçaları kuyruklu yıldız görünümü verirken hasarsız DNA parçaları bütün şekilde kalıp, dağılma göstermedi [82, 83, 84].



Şekil 5. Comet skorlamasında hücrelerin görünümü [sırayla 0-1-2-3-4].

8) Comet sayımı ve DNA hasarının belirlenmesi: Oluşan Comet görüntüleri iki bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirme ile DNA göç uzunluğuna göre 0-4 arası değişen beş grupta sınıflama yapıldı. Kuyruğu olmayan parlak çekirdekler '0' kategorisine girerken çok küçük çekirdekler ve uzun dağınık kuyruklar '4' olarak değerlendirildi. Bu iki kategori arasında '1', '2' ve '3'. kategoriye giren hücreler rahatlıkla ayırt edildi. Her bir hastadan 6 farklı 50 çekirdek değerlendirilerek toplam 300 çekirdek için skorlama yapıldı. Skorlamada kullanılan formül şöyle idi; skorlarken toplam bakılan hücrelerden 0 çıkanlar 0 ile, 1 çıkanlar 1 ile, 2 çıkanlar 2 ile, 3 çıkanlar 3 ile, 4 çıkanlar 4 ile çarpılarak hepsi toplanır ve sonuç bulunur.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizi SPSS [Statistical Package for Social Science] for Windows 11.5 paket programında yapılacaktır. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan [minimum-maksimum] biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve [%] şeklinde gösterilecektir. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırılacaktır. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu testiyle incelenecektir. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın korelasyon testiyle değerlendirilecektir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

1. Demografik bilgiler.

Çalışmaya, nazal steroid grubunda 30, serum fizyolojik grubunda 30 olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. 9 hasta takibe gelmediği için, 1 hastada epistaksis gözleendiği için ve 9 hastada da çalışma süresi içinde üst solunum yolu enfeksiyonu görüldüğü için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 19 hasta çalışmadan dışlanırken 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Nazal steroid grubunda 8 [%19.51] kadın, 9 [%21.95] erkek olmak üzere 17 [%41.46] hasta bulunurken, serum fizyolojik grubunda 14 [%34.15] kadın, 10 [%24.39] erkek olmak üzere 24 [%58.54] hasta mevcuttu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p>0.05$].

Tablo 1. Gruplara göre araştırmaya katılanların cinsiyet dağılımı

	Erkek		Kız		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Serum fizyolojik	10	24.39	14	34.15	24	58.54
Nazoster	9	21.95	8	19.51	17	41.46
Toplam	19	46.34	22	53.66	41	100

Çalışmaya dahil edilen toplam 41 hastanın yaş aralığı 20 - 58 arası, median yaş 27, ortalama yaş 30.70 ± 9.31 olarak saptandı. Nazal steroid grubunda yaş aralığı 20 - 51, median yaş 27, ortalama yaş 30.18 ± 9.07 saptanırken, serum fizyolojik grubunda yaş aralığı 20 - 58, median yaş 28, ortalama yaş 31.08 ± 9.65 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p>0.05$].

Tablo 2. Araştırmaya katılanların yaş dağılımı

Uygulama	Mean	Number	Std. [\pm]	Median	Minimum	Maximum
Serum fizyolojik	31.08	24	9.65	28.00	20.00	58.00
Nazoster	30.18	17	9.07	27.00	20.00	51.00
Total	30.70	41	9.31	27.00	20.00	58.00

2. Comet skorları

Toplam 41 hastanın tedavi öncesi comet skoru ortalaması 50 hücre için 44.03 ± 21.72 , tedavi sonrası ise 49.38 ± 19.25 olarak saptandı. Nazal steroid grubunda tedavi öncesi comet skoru ortalaması 50 hücre için 43.96 ± 25.34 , tedavi sonrası ise 48.07 ± 23.99 olarak saptandı. Serum fizyolojik grubunda tedavi öncesi comet skoru ortalaması 50 hücre için 44.08 ± 19.33 , tedavi sonrası ise 50.30 ± 15.55 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası comet

skorları açısından hem grupların kendi içlerinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p=0.272$].

Tablo 3. Araştırmaya katılanların Comet skorları

Uygulama			Mean	Std	Number	p	
Önce	SF	Erkek	47.25	19.41	10	0.272	
		Kadın	41.81	19.68	14		
		Total	44.08	19.33	24		
	Steroid	Erkek	40.21	21.38	8		
		Kadın	47.29	29.29	9		
		Total	43.96	25.34	17		
	Total	Erkek	44.12	20.01	18		
		Kadın	43.96	23.42	23		
		Total	44.03	21.72	41		
	Sonra	SF	Erkek	50.88	11.42		10
			Kadın	49.89	18.36		14
			Total	50.31	15.55		24
Steroid		Erkek	54.58	24.30	8		
		Kadın	42.29	23.55	9		
		Total	48.07	23.99	17		
Total		Erkek	52.53	17.77	18		
		Kadın	46.92	20.38	23		
		Total	49.38	19.25	41		

5. TARTIŞMA

Alerjik rinit hapşırık, rinore, burun kaşıntısı ve konjesyon gibi bazı tipik klinik bulgular ile karakterizedir ve bu semptomlara nazal mukozaya göç eden inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler sebep olmaktadır [2,3]. Topikal steroidlerin de klinik etkileri inflamatuvar hücrelerin hava yolunda birikmesinin önlenmesine, lokal sitokin üretiminin selektif bir şekilde baskılanmasına, mediatör salınmasının önlenmesine ve nazal mukoza yapısının onarılmasına bağlanmaktadır [4].

1970'li yıllardan bu yana intranazal steroidler alerjik rinit tedavisinde güvenilir bir şekilde kullanılmıştır [5]. Birçok insan intranazal kortikosteroidleri ara vermeden aylarca ve yıllarca kullanmaktadır [7]. Bizim çalışmamızda da alerjik rinit tanısı konulan ve çalışma grubuna alınan hastalara intranazal kortikosteroid 1 ay süre ile kullanıldı. ARIA kriterlerine göre de alerjik ve non alerjik rinitin semptomatik tedavisinde en etkili medikal tedavi intranazal glukokortikosteroidlerdir [85, 86].

Intranazal glukokortikosteroidler plaseboyla kıyaslandığında iyi tolere edilebilen ve yan etki insidansı düşük ilaçlardır [87, 88, 89, 90, 91]. Birçok intranazal kortikosteroid olmasına rağmen mometazon furoat, beklametazon dipropionate, betametazon, deksametazon ve hidrokortizon daha kuvvetli olduğu gösterilen sentetik kortikosteroidlerdir [92].

Mometazon furoat alerjik rinit tedavisinde yaygın olarak kullanılan topikal kortikosteroiddir [93]. Bizim çalışmamızda da ülkemizde en sık kullanılan intranazal kortikosteroidlerin başında yer alan mometazon furoat tedavi amaçlı kullanıldı.

İntranazal glukokortikosteroidler alerjik rinit semptomlarını düzeltmelerine rağmen, bazı intranazal kortikosteroidlerin kullanımı lokal histopatolojik değişikliklere yol açabilmektedir [94, 95]. Bu konuyla ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur.

İntranazal glukokortikosteroidlere bağlı daha çok lokal yan etkiler görülmektedir. Bunlar arasında da en sık izlenenler epitelyal irritasyon, burunda yanma hissi, kuruluk, kabuklanma, epistaksis ve septal perforasyondur [5, 8, 9, 10, 96].

Yapılan bir çalışmada erişkin popülasyonda intranazal kortikosteroidlerin lokal yan etkileri araştırılmış ve %8 baş ağrısı, %2 burunda yanma, %2 nazal irritasyon ve ülserasyon saptanmıştır. Daha yaşlı popülasyonda epistaksis %12, baş ağrısı %9, faranjit %4 görülürken pediatrik popülasyonda epistaksis %6, baş ağrısı %3, nazal irritasyon %2 saptanmıştır [97].

Bizim çalışmamızda baş ağrısı, kuruluk, irritasyon tarifleyen hasta olmazken 1 hastada epistaksis görüldü ve çalışma dışı bırakıldı. İntranazal steroid kullanımında karşılaşılan epistaksis şikayetinin kuruluğa ve nazal mukozadaki incelmeye bağlı olabileceği düşünülmektedir [98, 99]. Ancak Waddell ve ark. [100] yaptığı klinik çalışmada intranazal kortikosteroidler ile plasebo karşılaştırılmış ve epistaksis oranları benzer bulunmuştur. Bu nedenle intranazal steroid kullanımında karşılaşılan epistaksis şikayetinin septum veya anterior konkanın nazal aplikatörlere maruziyetine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

İntranazal steroid kullanımına bağlı oluşabileceği düşünülen bir diğer problem de mukozal atrofidir. Davies ve ark. [101] yaptığı bir çalışmada uzun dönem mometazon furoat nazal spreyin kullanımına bağlı nazal mukozada atrofi olmadığı ve epitel kalınlığında azalma olmadığı nazal mukoza biyopsileriyle gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da alerjik rinit nedeni ile 12 ay mometazon furoat burun spreyi tedavisi sonrası nazal mukozada atrofi saptanmamıştır [97]. Minshall ve ark. [102] ise perennial riniti olan 69 hastaya 12 ay süreyle

mometazon furoat uygulamışlar ve epitel kalınlığında, goblet hücre dağılımında ve yoğunluğunda, lamina propriadaki damarların ve bezlerin morfolojik özelliklerinde ve bazal membran bütünlüğünde herhangi bir değişiklik tespit etmemişlerdir. Kullanılan nazal spreyn epitel görünümünü iyileştirdiğini ve eozinofiller ve mast hücreleri başta olmak üzere inflamatuvar hücre infiltratı yaygınlığını azalttığını saptamışlardır. İntranazal steroidlerin histopatolojik açıdan değişiklik yaratıp yaratmadığına dair farklı birçok çalışma vardır. Önder ve ark. [103] da yaptığı bir çalışmada gerek mometazon furoat gerekse budesonid içerikli sprelerin kısa süreli olarak rat nazal mukozasına uygulanımının önemli histopatolojik değişikliklere sebep olmadığı gösterilmiştir.

Cervin ve ark. [104] sağlıklı 6 kişide budesonid, xylometazolin ve plesebo uygulamışlardır. Budesonidin nazal septumda mukozal kan akımını plesebo ile karşılaştırdıklarında etkilemediğini göstermişlerdir. Lindqvist ve ark. [105] perennial riniti olan 104 hastaya günde 400 µg budesonid uygulamışlar ve 12 ay sonunda alt konkadan aldıkları mukoza biyopsilerinde epitelyal metaplazi, bazal membran kalınlığı, goblet hücre sayısı ve enflamasyon bulguları açısından belirgin bir değişikliğe rastlamamışlardır. Berg ve ark. [106] intranazal olarak 21 gün süre ile burun kavitesinin bir tarafına su bazlı budesonide, diğer tarafına %0.9'luk serum fizyolojik uygulamışlar, mukozada herhangi bir anlamlı histolojik değişikliğe rastlamamışlardır. Güngör ve ark. [107] topikal kortikosteroid olan budesonidin rat nazal mukozasına etkisini araştırmak için 10 ratın burnuna günde iki kez 10 µl dozunda budesonid, kontrol grubundaki 6 ratın burnuna ise serum fizyolojik 21 gün süreyle uygulamışlar ve üç ayrı kesitteki histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında ödem, siliyer kayıp, intraepitelyal kayıp açısından anlamlı bir fark gözlememişlerdir. Pipkorn ve ark. [103] intranazal budesonid kullanan 42 perennial veya vazomotor rinit olgusunu 5.5 yıl boyunca takip etmişler, alınan biyopsi örneklerinde tespit edilen plazma hücrelerinin sayısındaki ve

enflamasyon belirtilerindeki azalmanın istatistiksel anlam taşımadığını ve bazal membranda tanımlanan mukoza atrofisini gösteren herhangi bir bulguya rastlamadıklarını göstermişlerdir.

Mygind ve ark. [108] nazal polipozisi olan 33 hastanın 21'ine 9 ay, 12'sine 12 ay süreyle 400 µg/gün dozunda beklametazon dipropionat uygulamışlar, epitelyal bazal membranda ve kan damarlarında bir değişiklik gözlememişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı doku ödemi ve goblet hücre sayısında bir azalma tespit etmişlerdir.

Bende ve ark. [7] 21 hastayı içeren çalışmalarında, hastaların 11 tanesine 36 ay budesonid ve/veya beklametazon dipropionat kullanılmış, 10 hastaya da hiçbir ilaç kullanmamış ve kontrol grubu olarak kabul etmişlerdir. Çalışma sonunda inflamasyon bulgularını, bazal membran kalınlığını, fibrozis ve yassı epitel metaplazisini histopatolojik olarak değerlendirmişler, çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

Benninger ve ark. [109] yaptığı çalışmada intranazal steroidlerin mukozal atrofi ve nazal septal perforasyona yol açmadıkları raporlanmıştır. Bir diğer yandan da Cervin ve ark. [5] yaptığı bir çalışmada alerjik rinit tedavisinde kullanılan intranazal steroidli spreylelerin nazal mukozal atrofiye sebep olduğu ve septal perforasyon riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da mometazon furoat burun spreyinin nazal mukoza hücrelerinde DNA kırığı yapıp yapmadığı bakılarak bunun sonuçları doğrultusunda mukozal atrofiye eğilim olup olmadığı hakkında yorum yapma yeteneği kazandırması planlanmıştır. DNA kırığı açısından kontrol grubu ile intranazal steroid grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç intranazal steroidlerin (mometazon furoat) mukozal atrofi yapma olasılığından uzaklaştırmaktadır.

2. kuşak intranasal kortikosteroidlerin [mometazon furoat, flutikazon propionat, flutikazon furoat] farmakokinetik özelliklerinden dolayı minimal sistemik yararlanımı mevcuttur [$< \%1$]. Bu nedenle sistemik yan etkileri de çok kısıtlıdır [110]. Mometazon furoat lokal anti inflamatuvar etkili topikal glukokortikosteroiddir ve sistemik olarak aktif değildir. Sistemik etki çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde gösterilmemiştir. Mometazon furoat süspansiyon gastrointestinal sistemden çok az emilim gösterir ve bu emilen kısım da ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak üriner ve bilier sistemden atılır [97]. Smith ve ark. [111] yaptığı bir çalışmada mometazon furoatın glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinite gösterdiği ve sistemik absorpsiyonunun minimal olduğu, bu nedenle de minimal yan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Büyük çaplı kısa ve uzun dönem çalışmalarda intranasal kortikosteroidlerin erişkin ve çocuklarda HPA aks fonksiyonlarında anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır [87, 88, 89, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129]. Bizim çalışmamızda da sistemik yan etkilere yol açmayacağı düşünülerek alerjik rinit tedavisinde mometazon furoat burun spreyi kullanıldı.

Yapılan çalışmalarda mometazon furoatın rat karaciğer hücrelerinde DNA hasarına yol açmadığı saptanmış ve mometazon furoatın genotoksik olmadığı belirtilmiştir [97]. Bizim çalışmamızda da mometazon furoat burun spreyinin serum fizyolojik ile karşılaştırılmasında insanlarda 1 aylık kullanımı sonrası nazal mukoza hücrelerinde DNA hasarına yol açmadığı saptandı. Bu da bize alerjik rinit tedavisinde mometazon furoat burun spreyinin güvenilirliği açısından bilgi sağlamış oldu.

Genetik bilginin nesilden nesile sağlıklı olarak aktarılabilmesi için DNA yapısının korunması son derece önemlidir. DNA hasarı normal DNA metabolizması sırasında kendiliğinden veya çevresel faktörlerin etkisiyle oluşmaktadır [130]. DNA hasarına yol açan

çevresel faktörler, fiziksel ve kimyasal ajanlardır. Fiziksel ajanların başında iyonizan radyasyon gelirken kimyasal ajanların başında alkilleyici maddeler, nitroz asid, platinyum türevleri gibi çapraz bağlayıcılar ve sitokrom p450 sistemi ile metabolize edilen bazı ilaçlar gelmektedir. Bu kimyasallar bazıları alkilleyerek, oksitleyerek, bazıları arasında çapraz bağlanmalar oluşturarak veya zincir kırıklarına neden olarak DNA hasarı oluştururlar [131].

Bizim çalışmamızda da intranazal kortikosteroidlerden mometazon furoatın alerjik rinit tedavisinde kullanımına bağlı olarak nazal mukoza hücrelerinde DNA hasarı oluşturup oluşturmadığı incelendi.

Spesifik hücrelerde DNA hasarı ilk kez 1978 yılında Rydberg ve Johanson tarafından belirlendi [132]. Daha sonraki yıllarda izole edilmiş hücrelerde DNA hasar tespitinin hassasiyetini arttırmak için Ostling ve Johanson mikro jel elektroforez tekniğini geliştirdiler [133]. 1988 yılında da Singh ve ark. [77] elektroforezi kuvvetli alkali ortamda [pH>13] uygulayarak nötral koşullarda tespit edilemeyen tek sarmal kırıkları da saptamışlardır. Nötral şartlarda [pH: 7.0-9.6] DNA çift zincir yapısını korumakta ve bu nedenle sadece çift zincir kırıkları saptanabilmektedir. Alkali şartlara bağlı metodlarda, çift zincir DNA'da unwinding olayı gerçekleşmekte ve çift zincir kırıkları, tek zincir kırıkları ve alkali labil bölgeler saptanabilmektedir [134, 135]. Dolayısıyla günümüzde uygulanan 'Comet Assay' Singh ve ark. tarafından geliştirilmiş olan, tek ve çift zincir kırıklarının tamamının tanımlanmasına olanak sağlayan metodolojidir [77].

'Comet Assay' yöntemi basit, hızlı, duyarlı olması, farklı hücre tipleri ve DNA hasar çeşitleri için uygulanabilirliği, en önemlisi ise radyoaktif işaretleme gerektirmemesi nedeniyle DNA hasar ölçümünde sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir [81]. Bir diğer avantajı da insan

biopsi örneklerinde az miktarda hücreye ihtiyaç duyarak DNA kırıklarını belirlemeye imkan verir. Ayrıca ihtiyaç duyulan donanımın büyüklüğü ve maliyeti genetik toksikolojide kullanılan diğer kısa zamanlı testlerden daha fazla değildir [84]. Diğer genotoksisite tayin yöntemleri ile karşılaştırıldığında düşük düzeylerde DNA hasarlarını daha yüksek sensitivite ile saptayabilmektedir. Avantajlarından dolayı ‘Comet Assay’ yönteminin kullanımı genotoksisite çalışmalarında giderek artmıştır [136].

Bizim çalışmamızda da alınan hücresel materyalin miktarının az olması ve her türlü DNA kırığının daha az maliyetle daha hızlı bir şekilde tespit edilebilmesi için ‘Comet Assay’ yöntemi tercih edildi.

‘Comet Assay’ yönteminin bazı dezavantajları da mevcuttur. Tekniğin uygulama aşamalarındaki bazı farklılıklar [agaroz konsantrasyonu, uygulanan hücre miktarı, elektroforez süresi, vb] farklı sonuçlara yol açsa da, aynı protokolü uygulayan farklı laboratuvarların sonuçlarında da farklılıklar olabilmektedir [137]. Bu farklılıklar büyük oranda ‘comet’ sayımı yapan kişiden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle ‘comet’ sayımının deneyimli bir kişi tarafından gerçekleştirilmesi ve projenin başından sonuna kadar aynı kişi tarafından yürütülmesi sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir [81]. Bizim çalışmamızda da bütün çalışmaları aynı araştırmacı uyguladı ve değerlendirilmesi de kör olarak aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bu da sonuçlarımızın standardize edilerek kişisel farklılıkların ortaya çıkmamasını ve çalışmanın daha güvenilir olmasını sağladı.

Sonuç olarak bir aylık kullanımda serum fizyolojik ile kıyaslandığında mometazon furoat burun spreyi, nazal mukoza hücrelerinde DNA kırığına yol açmamaktadır. Bu konu ile ilgili literatüre girmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Daha fazla klinik çalışmalarla ve daha farklı intranazal kortikosteroidlerle bu çalışma desteklenmelidir. Ayrıca intranazal

kortikosteroidlerin bir aydan daha uzun süre kullanımlarında da DNA hasarına yol açıp açmadıklarını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1) Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p>0.05$].

2) Gruplar arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p>0.05$].

3) Tedavi öncesi ve tedavi sonrası comet skorları açısından hem grupların kendi içlerinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$p=0.272$].

4) Bir aylık kullanımda serum fizyolojik ile kıyaslandığında mometazon furoat burun spreyi, nazal mukoza hücrelerinde DNA kırığına yol açmamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108(5 Suppl):S147–S334
2. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka, A. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128:597-602.
3. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW, Evidence of ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunktivitis due to polen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 4:738-46.
4. 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.
5. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology*. 1998 Sep;36(3):128-32.
6. Cingi C, Songu M. Nasal steroid perspective: knowledge and attitudes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 May;267(5):725-30.
7. Bende M, Mark J. Long-term effects of topical corticosteroids in the nose. *The Journal of Laryngology and Otology* 1992;106: 810-812.

8. Trangsrud AJ, Whitaker AL, Small RE. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. *Pharmacotherapy* 2002;22:1458–1467.
9. Cervin A, Hansson C, GreiV L, Andersson M. Nasal septal perforations during treatment with topical nasal glucocorticosteroids are generally not associated with contact allergy to steroids. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65:103–105.
10. Eweiss A, Dogheim Y, Hassab M, Tayel H, Hammad Z. VCAM-1 and eosinophilia in diVuse sino-nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(3):377–383.
11. Verret DJ, Marple BF. Effect of topical nasal steroid sprays on nasal mucosa and ciliary function. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Feb;13(1):14-8.
12. Özcan M. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi. Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi.* Güneş Kitapevi. Ankara. 2004; 455-461.
13. Kridel RW, Kelly PE, MacGregor AR. The Nasal Septum. In: Cummings CW, Flint P et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* Vol 2. Elsevier Mosby. Pennsylvania, 2005;1001-1027
14. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anotomisi. *Ulusal Tıp Kitapevi.* İstanbul. Cilt 1. 1996; 42- 57.
15. Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian R, Montgomery WW. Cansız H, Yüksel S. Türkçe çeviri ed. *Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi.* Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. 2002;259- 318.
16. Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi.* Güneş Kitapevi. Ankara. 2013; 391-396

17. Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy. Edinburgh, London. 1989;1180.
18. Yazıcı S. 'Non-Alerjik, Non-Enfeksiyöz Rinitlerde İntranazal Botulinum Toksin Tip A İle İpratropium Bromide Nazal Spreyin Nazal Hipersekresyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması', uzmanlık tezi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006
19. Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck 13th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985; 1-25.
20. Cummings CW, Fredrickson JM, Harkerlee A, Koruse Charles J, Schuller DE. Otolaryngology Head and Neck Surgery Second Edition, Mosby Year Book, Ink Volume 1, 1993; 627-687.
21. Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian RL, Montgomery WW. Surgical Anatomy of the Head and Neck. Lippincott Williams&Wilkins, 2001; 149-151.
22. Becker W, Naumann HH. Manuel of Otolaryngology. Georg Thieme Verlag New York, 1989; 170-203.
23. Rowe- Jones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma- is it the same disease?. Allergy 1997;52 (suppl,36):20-8.
24. Drake- Lee AB. Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Wright D (ed). Scott-Browns Otolaryngology Basic Sciences. London. Butterworth and co. Ltd. 1987;162.
25. Önerci M, Ünal ÖF. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara. 2001;9-24.

26. Broide DH. The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(4):398-403.
27. Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K, Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(3):159-63.
28. Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *J Am Osteopath Assoc* 2004;104(5 Suppl 5):S7-15.
29. Keleş N, Ilıcalı C, Değer K. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1999;13(3):185-90.
30. Mullarkey MF, Hill JS, Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65(2):122-6.
31. Enberg RN. Perennial nonallergic rhinitis: a retrospective review. *Ann Allergy* 1989;63(6 Pt 1):513-6.
32. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):301-4.
33. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(5):494-507; quiz 507-8.
34. Dykewicz MS, Fineman S, Skone DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):478-518.

35. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)*2001;29(6):264-71.
36. Sin AB, Pınar NB, Mısırlıgil Z, Çeter T, Yıldız A, Alan Ş, Çevremizde sık karşılaştığımız alerjenler neledir? In: Si AB, Pınar NB, Mısırlıgil Z, Çeter T, Yıldız A, Alan Ş, eds. *Polen Allerjisi; Türkiye Allerjik Bitkilerine Genel Bir Bakış* Ankara: Engin Yayınevi;2007. P.11-4.
37. Topal Ö, Erbek S. S, Erbek S, Çakmak Ö, Konya yöresinde yaşayan perennial allerjik rinitli hastalarda epidemiyolojik özellikler, alerjen dağılımı ve semptom ciddiyeti. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18(4):227-231
38. Sultesz M, Katon G, Hirschberg A, Galffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *Int J pediater Otorhinolaryngol* 2010;74(5):503-9.
39. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; Allergen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
40. Özcan M. Allerjik rinitte tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2010;3(1):12-9.
41. Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Güneş Kitapevi. Ankara. 2013; 443-456
42. Bosquet J. Pathophysiology of skin tests. *Allergy* 1993; 48(suppl 14):11-3.

43. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccola A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing :literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(2):75-8.
44. Malling HJ. Methods of skin testing *Allergy* 1993;48(suppl 14):55-6.
45. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006;2(6):16-9.
46. Özcan M. Nazal provakasyon testi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(6):16-9.
47. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy* 2005;3(1):4.
48. Canakcioglu S, tahamiler R, Saritzali G, Alimoglu Y, Isildak H, Guvenc M, et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. *Am J Otolaryngol* 2009;30(5):312-7.
49. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitapevi. Ankara. 2013; 423-441
50. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No:CD001563. DOI:10.1002/14651858.CD001563.pub3.
51. Bachert C. The role of histamine in allergic disease:re-appraisal of its inflammatory potential. *Allergy* 2002;57(4):287-96.
52. Krouse JH. Allergic rhinitis current pharmacotherapy. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(2):347-58, vii.

53. Simons Fe. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med 2004;351(21):2203-17.
54. King HC, Mabry RL,: A Practical Guide to the Management of Nazal and Sinus disorders, 1st ed. Newyork. Theme,1993:25-58
55. King HC, Mabry RL,: A Practical Guide to the Management of Nazal and Sinus disorders, 1st ed. Newyork: Thieme,1993;182-213
56. Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al.:Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000;55:116-34
57. Marple BF.: Allergy and the contemporary rhinologist. Otolaryngol Clin N Am 2003;36:941-55.
58. Origlieri C, Bielory L.Intranasal corticosteroids and allergic rhinoconjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8(5):450-6.
59. Mygind N, Andersson M, Topical glucocorticosteroids in rhinitis, clinical aspects,Acta Otolaryngology 2006;126(10):1022-9
60. Saraç S.: Kortikosteroidler. İç: Önerci M.: Alerjik rinosinüzitler. (ed). Ankara: Turgut yayıncılık; 2002; 223-31.
61. Cingi C. Kulak Burun Boğazda Steroid Kullanımı. EA Organizasyon. İstanbul. 2006; 168-183
62. Corren J, Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? J Allergy Clin Immunol 1999;104:s144-9.

63. King CK, Mabry RL, Mabry CS.: Allergy in ENT Practise: A Basic Guide. Thieme Medical Publishers; New York;1998:143-64.
64. Marcia LB.: Intranasal steroids for children with allergic rhinitis. *Pediatric Pharmacotherapy* Volume 7 Number 5 May 2001.
65. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005;353(18):1934-44.
66. Scow DT, Luttermoser GK, Dickerson KS. Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. *Am Fam Physician* 2007;75(1):65-70.
67. Rodrigo GJ, Yanez A, The role of anti leukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis; a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(6):779-86
68. Gilbert C, Mazotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf* 2005;28(8):707-19.
69. Meltzer EO. Allergic rhinitis: managing the pediatric spectrum. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(1):2-8.
70. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002;57(9):841-55.
71. Gordon BR. The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(3):765-77, xi.

72. Bousquet J, Locckey R, Mallih HJ, Allergen immunotherapy:therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
73. Pajno GB, Caminti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(1):164-70.
74. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al; Joint Task Force ob Practice; Amerikan Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2 Suppl):S1-84.
75. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GALEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*.2010;65(12):1525-30.
76. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardizet Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after is cessation. *Allergy* 1996;51(6):430-3.
77. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 1988;175(1):184-91.
78. Isolation of human nasoseptal chondrogenic cells: a promise for cartilage engineering. do Amaral RJ, Pedrosa Cda S, Kochem MC, Silva KR, Aniceto M, Claudio-da-Silva C, Borojevic R, Baptista LS. *Stem Cell Res*. 2012 Mar;8(2):292-9.

79. Koehler C, Ginzkey C, Friehs G, Hackenberg S, Froelich K, Scherzed A, Burghartz M, Kessler M, Kleinsasser N. Aspects of nitrogen dioxide toxicity in environmental urban concentrations in human nasal epithelium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 Jun 1;245(2):219-25.
80. Yurtcu E, Iseri OD, Sahin FI. Effects of ascorbic acid and β -carotene on HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line. *Mol Biol Rep.* 2011 Oct;38(7):4265-72
81. Dinçer Y, Kankaya S. DNA Hasarının Belirlenmesinde Comet Assay, *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(4):1365-73
82. Green MH, Lowe JE, Delaney CA, Green IC. Comet assay to detect nitric oxide-dependent DNA damage in mammalian cells. *Methods Enzymol* 1996;269:243-66.
83. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol* 2004;26(3):249-61.
84. McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, Pool-Zobel BL, De Méo MP, Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res* 1993;288(1):47-63.
85. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM (1998) Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 317:1624–1629
86. Yanez A, Rodrigo GJ (2002) Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89:479–484

87. Rosenblut A, Bardin PG, Muller B, Faris MA, Wu WW, Caldwell MF et al (2007) Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 62:1071–1077
88. Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, Affrime MB (1995) Lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression with once-daily or twicedaily beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray administered to patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 17:637–647
89. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ (1998) Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 102:598–604
90. Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F (2004) Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitaryadrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93:61–67
91. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S, Sidorenko I, Sitkauskiene B, van Oene C et al (2007) Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 62:1078–1084
92. Barton BE, Jakway JP, Smith SR, Siegel MI. Cytokine inhibition by a novel steroid: mometasone furoate. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1991;13:251–61.
93. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:725–45.
94. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1097-1110

95. Van Henke E, Temmerman L. Contact allergy to the corticosteroid budesonide. *Contact Dermatitis*. 1980; 6: 509.
96. Garzaro M, Pecorari G, Pezzoli M, Arrondini M, Novero D, Nadalin J, Giordano C (2008) Mucous membrane plasmacytosis of the nose in a patient affected by B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (Epub ahead of print)
97. Product Information - Medicines.org.au www.medicines.org.au/files/mkpnanua.pdf
98. Scadding G, Erkan AN, Chau H, Maskell S. Audit of nasal steroid use and effectiveness in a rhinitis clinic. *Expert Rev Pharmacoecon Outcome Res*. 2010;10:87-90.
99. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:145-52.
100. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J Laryngol Otol*. 2003;117:843-5.
101. Davies RJ, Nelson HS. Once-daily mometasone furoate nasal spray: Efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997;19:27–38.
102. 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.
103. Pipkorn U, Pukander J, Suonpaa J. Safety of Budesonide in long-term Treatment: 5,5 year follow-up study. *Clinical Allergy*, 1998; 18: 253-255.

104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Güngör A, Poyrazoğlu E, Yıldırım Ş, Basutcu S, Candan H. Topikal Kortikosteroid Olan Budesonidin Rat Nazal Mukozasına Etkisi. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, 2002; 40(1): 23-27
108. 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.
109. Kridel RWH (2004) Considerations in the etiology, treatment and repair of septal perforations. *Facial Plast Surg Clin North Am* 12:435–450
110. Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(1): 1-12
111. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 1998;948:956–1960.

112. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA, Klein CK, Rickard KA. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25:115-20.
113. Ratner P, Darken P, Wingertzahn M, Shah T. Ciclesonide and beclomethasone dipropionate coadministration: Effect on cortisol in perennial allergic rhinitis. *J Asthma.* 2007;44:629-33.
114. Nayak AS, Settipaine GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Rikken G, Danzig MR; Nasonex Sinusitis Group. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:271-8.
115. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, Rosen JP, Ruff ME, Vandewalker ML, Wanderer A, Damaraju CV, Nolop KB, Mesarina-Wicki B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105:e22.
116. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:651-7.
117. Grossman J, Banov C, Bronsky EA, Nathan RA, Pearlman D, Winder JA, Ratner PH, Mendelson L, Findlay SR, Kral KM, Field, EA, Rogenes PR. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics.* 1993;92:594-9.

118. Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, Prenner BM, Raphael G, Hall N, Shah T. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:69-76.
119. Meltzer EO, Tripathy I, Máspero JR, Wu W, Philpot E. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin Drug Investig.* 2009;29:79-86.
120. Patel D, Ratner P, Clements D, Wu W, Faris M, Philpot E. Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:490-6.
121. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther.* 1997;19:1330-9.
122. Lee DK, Robb FM, Sims EJ, Currie GP, McFarlane LC, Lipworth BJ. Systemic bioactivity of intranasal triamcinolone and mometasone in perennial allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:310-3.
123. Máspero JF, Rosenblut A, Finn A Jr, Lim J, Wu W, Philpot E. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:30-7.
124. Tripathy I, Levy A, Ratner P, Clements D, Wu W, Philpot E. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:287-94.

125. Cutler DL, Banfi eld C, Affrime MB. Safety of mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis as young as 2 years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2006;19:146-53.
126. Fluticasone Propionate Collaborative Pediatric Working Group. Treatment of seasonal allergic rhinitis with oncedaily intranasal fl uticasone propionate therapy in children. *J Pediatr.* 1994;125:628-34.
127. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, Cook CK, Philpot EE, Rickard KA. Lack of effect of fl uticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics.* 2003;112:96-100.
128. Vargas R, Dockhorn RJ, Findlay SR, Korenblat PE, Field EA, Kral KM. Effect of fl uticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:191-7.
129. Ngamphaiboon J, Thepchatri A, Chatchatee P, Chumdermpadetsuk S. Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:479-84.
130. Lindahl T. Repair of intrinsic DNA lesions. *Mutat Res* 1990;238(3):305-11.
131. Dinçer Y, Akçay T. [DNA damage]. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000;25(2):73-9.
132. Rydberg B, Johanson KJ. Estimation of single strand breaks in mammalian cells. DNA Repair Mechanism. In: Hanawalt, PC, Friedberg, EC, eds. New York: Academic Press; 1978. p.465-8.

133. Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;123(1):291-8.
134. Ahnstrom G, Erixon K. Radiation induced strand beakage in DNA from mammalian cells. *Int J Radiat Biol* 1973; 23: 285-289. 135. Birnboim HC. Fluorometric analysis of DNA unwinding to study strand breaks and repair in mammalian cells. *Methods Enzymol* 1990; 186:550-555.
136. Tice RR, Agurell E, Anderson D, and Burlinson B, Hartman A, Kobayashi H, et al. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Mutation Research* 2000; 35: 206-221.
137. Forchhammer L, Bräuner EV, Folkmann JK, Danielsen PH, Nielsen C, Jensen A, et al. Variation in assessment of oxidatively damaged DNA in mononuclear blood cells by the comet assay with visual scoring. *Mutagenesis* 2008;23(3):223-31.