

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1.KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**

**PERENNİAL ALLERJİK RİNİTTE
BENZALKONYUM Klorür İÇEREN İNTRANAZAL STEROİDLİ SPREYLERİN
MUKOSİLİYER KLİRENS VE SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ
(Uzmanlık Tezi)**

DR.BURAK ÜLKÜMEN

İSTANBUL 2004

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	34
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	43

GİRİŞ

Allerjik rinit, immünglobilin-E (IgE) tarafından yönlendirilen nazal mukozanın enflamatuvar bir hastalığıdır. Spesifik antijenle karşı karşıya gelme sonrası perennial veya mevsimsel formda ortaya çıkar ve ciddi eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir (1,2–7).

Günümüzde kortikosteroidler intravenöz, oral, inhaler, intranazal ve dermatolojik preparatlar olarak değişik formlarda kullanılmaktadır. Kortikosteroidler allerjik rinit tedavisinde ilk olarak 1950 yılında sistemik formda kullanıma girmiştir (8,9). Yüksek etkinliği, düşük sistemik biyoaktivitesiyle hızlı metabolize olan intranazal topikal kortikosteroidler ise ilk defa 1974 yılında perennial allerjik rinit tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve sistemik kortikosteroidler kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Topikal kortikosteroidler allerjik rinitte etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır ve alerjene karşı oluşan cevabın ani ve geç fazını baskılayabildikleri ispatlanmıştır. İlk kullanılan steroid moleküllerinden sonra ikinci kuşak steroid bileşikleri kullanıma sunulmuştur. Bu moleküller arasında mometazone furoate, budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate ve triamcinolone acetonide yer alır (10). Bu ajanların düzenli kullanımı, allerjik rinit belirtileri olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve kaşıntı gibi şikâyetleri çocuk ve yetişkinlerde etkin olarak azaltmaktadır (2–7,11–13).

Allerjik rinit fizyopatolojisi, temel olarak nazal mukozayı infiltre eden hücrelerin aktivasyonu sonrası ortaya çıkan allerjik enflamasyona bağlıdır. Hücresel düzeyde gerçekleşen bu olaylarda, endotelyal adezyon moleküllerinin ve sitokin düzeyinin artması ana rolü oynamaktadır. Bu sitokinler T-lenfositler, mast hücreleri ve eozinofiller gibi hücrelerden kaynaklanan interlökin–4 (IL–4) ve interlökin–5 (IL–5) tir. Kortikosteroidler bu enflamatuvar sürecin birçok aşamasını baskılar. Semptomatik iyileşmeyle birlikte enflamatuvar mediyatörlerde de dramatik bir düşüş gözlenmektedir ki bu da kortikosteroidlerin allerjik rinit fizyopatolojisi üzerindeki çok yönlü yararlı etkisini ortaya koymaktadır (1,13–15).

Püskürtme pompası vasıtası ile burun mukozasına uygulanan formüllerin çoğu bakteri üremesini önlemek amacıyla koruyucu maddeler içermektedir. Her ne kadar bu ürünlerin yan etkilerinin (rinitis medikamentoza, yanma, kuruma ve epistaksis) genellikle aktif teröpatik ajanlarla ilgili olduğu düşünülmekte ise de koruyucu maddelerin toksik ve allerjik yan etkileri

olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (16–23). Bu koruyuculardan biri olan benzalkonyum klorür (BKK), intranazal steroidli spreyleyler gibi çeşitli nazal solüsyonlarda bakteriyel kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılan antimikrobiyal özellikli bir kuarterner amonyumdur. Ancak, pek çok nazal spreyle koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorürün nazal mukoza üzerindeki etkileri hakkında halen farklı görüşler bulunmaktadır. Benzalkonyum klorürün en sık bahsi geçen toksik etkisi ise “mukosiliyer klirens” üzerinedir. Mukosiliyer klirens, inhale edilen ya da solunan aeresollerin eliminasyon süresinin ölçümü ile belirlenebilir. Respiratuar mukozal yüzeylerin, üzerlerinde biriken yabancı partikülleri temizleme yeteneği ve bu yüzeylerin nemli ve taze tutulması normal fizyoloji için vazgeçilmezdir. Bu yetenek efektif siliyer aktivite ve havayolu yüzey sıvılarının düzenli yenilenmesine bağımlıdır. Bu iki özellik ortak olarak mukosiliyer aktivite olarak adlandırılır. Bunun fonksiyonu ise mukosiliyer klirens ölçümü ile belirlenebilir (23).

İn vitro kanıtlar göstermektedir ki benzalkonyum klorür siliyer fonksiyonu baskılayarak mukosiliyer klirensi potansiyel olarak etkilemektedir. Bu ters etki lokal iritasyon ve uzun dönemde reküran enfeksiyonlara yol açabilmektedir (11,24).

Şu anda halen kullanımda olan intranazal steroidli spreyleylerin bir kısmında benzalkonyum klorür yer almamaktadır. Teorik olarak benzalkonyum klorür yokluğu, siliya ve nazal klirens üzerine olan olumsuz etkilerin gözlenmemesini sağlamalıdır.

Bu çalışmada, perennial allerjik riniti olan hastalarda benzalkonyum klorür içeren ve içermeyen farklı steroidli nazal spreyleyler ile tedavi öncesi ve sonrası mukosiliyer klirensteki farklılıklar ve intranazal steroidli spreyleylerin klinik etkinliği karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

A-ALLERJİK RİNİT

1.EPİDEMİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA:

Allerjik rinit son yıllarda prevalansı giderek artan ve dünya nüfusunun %10-%25'ini etkileyen global bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Genellikle hastalar ve doktorlar tarafından hafife alınmasına rağmen, allerjik rinit yol açtığı yaygın mukozal enflamasyon nedeniyle birçok hedef organı etkileyerek genel bir yorgunluk hissi yaratır. Bu da iş ve okul performansını olumsuz etkiler. Eğer sadece tedavi maliyetleri değil de hastalığın yol açtığı işgücü kaybı ve üretkenlikteki azalmanın dolaylı maliyeti göz önünde bulundurulursa, allerjik rinitin sebep olduğu sosyoekonomik kayıplar tahminlerin ötesindedir. Bunun yanı sıra astım, sinüzit, otit media, nazal poliposis ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi allerjik rinit ile ilişkili hastalıkların tedavi maliyeti de hafife alınmamalıdır (25).

Eskiden allerjik rinit, semptomların ortaya çıkma zamanına göre perennial (yıl boyunca allerjik rinit belirtilerinin devam ettiği hasta grubu) ve mevsimsel olarak ikiye ayrılırdı. Bu sınıflandırma İngiltere kaynaklıdır ve aslında İngiltere'de tipik olarak mevsimsel olan çoğu alerjen dünyanın birçok bölgesinde yıl boyunca mevcuttur. Ayrıca ağaç, çimen ve yabani ot polenleri (ragweed) gibi birden fazla alerjene duyarlı hastalarda mevsimsel hastalık uzayarak yıl boyunca devamlı hale gelmektedir. Yakın zamanda artık bu sınıflandırmanın yetersiz olduğu vurgulanarak temel bir değişiklik yapılmıştır (25). Yeni sınıflandırmada allerjik rinit hastalığın süresine göre aralıklı (intermittent) veya sürekli (persistent), hastalığın ciddiyetine göre ise hafif veya orta-ciddi olarak ayrılmıştır (Tablo-1, Tablo-2)

Epidemiolojik çalışmalarda son otuz yılda allerjik rinit prevalansında artış tespit edilmiştir. Bu artışın sebebinin açık olmamasına rağmen ana etkenin atmosferik kirlilik olduğu tahmin edilmektedir. Diğer bir teori ise genetik havuzda, aşırı IgE (immünglobilin-E) üretimine eğilimi olan bireylerin sayısının artmasıdır. İlginç olan, astım prevalansında

gelişmiş ülkeler ve üçüncü dünya ülkelerinde eşzamanlı bir artış olmasındır. Buna ek olarak allerjik rinit ve astım genellikle birlikte gözükmektedir. Allerjik astımı olan hastaların yaklaşık %75'i ve allerjik olmayan astımı olan hastaların yaklaşık %40'ında "sürekli allerjik rinite" rastlanırken sürekli allerjik riniti olan hastaların %20'sinde astım belirtileri bulunmaktadır. Rinit ve astım fizyopatolojisiyle ilgili yapılan araştırmalar, bu iki klinik durum arasında benzerlik ve farklılıklar ortaya koymaktadır. Günümüzde, her iki durumun tek başlarına birer hastalık olmaktan çok tedaviye farklı tepkiler veren, değişen ciddiyetlere sahip, birbirleriyle iç içe geçmiş klinik durumlar olduğu düşünülmektedir (25).

Aralıklı (intermittent) Semptomların süresi	Haftada 4 günden az veya 4 haftadan az
Sürekli (persistent) Semptomların süresi	Haftada 4 günden fazla veya 4 haftadan fazla

Tablo-1

Hafif Yandakilerin hiçbirinin olmaması	Uyku bozukluğu Günlük aktivitelerin bozulması (boş zaman, egzersiz) Okul ve iş aktivitelerinin bozulması
Orta-Şiddetli Yandakilerin en az birinin olması	Uyku bozukluğu Günlük aktivitelerin bozulması (boş zaman, egzersiz) Okul ve iş aktivitelerinin bozulması

Tablo-2

Allerjik rinit ilk 6 ayda ortaya çıkabilir ve tanının konması genellikle 6 yaş civarında gerçekleşir. Allerjik rinit prevalansı geç çocukluk döneminde en yüksek değerine ulaşır ve

daha sonraki yaş gruplarında düşer. Allerjik rinit ilk 10 sene içerisinde, çocukların sadece % 10-%20'sinde düzelir (5).

2.ALERJİK RİNİTTE YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER:

Allerjik mukoza bazı histopatolojik değişiklikler sergiler. Bunlar, epitelin kalınlaşması ve polipoid dejenerasyonun eşlik ettiği hiperplazidir. Bu durum başlangıçta goblet hücrelerinde artış daha sonra ise azalma ile ilişkilidir. Ek olarak eozinofil, mononükleer hücre ve lenfoid hücre infiltrasyonu ile lamina propriadaki kan damarlarında dilatasyon ve kalınlaşma gözlenir. Bu da fibröz dokuda ödem ve proliferasyona yol açar. Lamina propriadaki bezlerde de bazı değişiklikler olur. Bunlar, sekresyonlara bağlı olarak asinilerde hiperplazi ve genişleme, asini ve duktuslarda dejenerasyon ve tıkanma, yüzeysel bezlerde eozinofil infiltrasyonudur. Özellikle sıkı fibröz dokuların olduğu alanlarda derin bezlerde atrofi ve genişleme görülür. Allerjik nazal mukoza bez dokusunda sayı ve aktivite artışı da gözlenmiştir. Bu yeni bez dokusu, çoğunluğu çok katlı duktus epitelinden oluşan düzensiz dağılım sergiler. Bu anormal bezlerin şekli, lamina propriaya doğru papiller projeksiyon gösteren bazal epitelyal hücrelerin hiperplazisine bağlanmıştır. Bu hücreler lamina propriaya doğru göç ederek bezlerin kanalizasyonu ile devam eden değişim sergilerler (26).

Birtakım in vitro çalışmalarda allerjik riniti olan hastaların nazal mukozalarında geçirgenlik artışı tespit edilmiştir. Bu artış, işaretli moleküllerin nazal mukozadan anormal yüksek derecede emilimi ile gözlenebilmektedir. Bunun aksine in vivo çalışmalarda elde edilen fizyolojik veriler allerjik mukozadaki bu emilim artışını desteklememektedir. Bu da şişmiş ve hiperreaktif havayollarının anormal olarak gergin olduğunu ve sağlıklı insanlara göre daha az emilim sergilediğini düşündürmektedir (26). Ayrıca tahribat sonrası kolumnar epitelyal örtünün selektif olarak dökülerek geride sadece bazal hücre tabakasının kaldığı tahmin edilmektedir. Bu tahmin, allerjik rinit ve astım hastalarının havayolu lümenlerinde bulunan kolumnar epitelyum artıklarına dayanmaktadır. Ciddi derecede etkilenen kolumnar hücrelerin, kendilerini bazal hücrelerden selektif bir şekilde ayırarak, hasarın havayolu dokusu içerisinde daha fazla ilerlemesini önledikleri öne sürülmektedir. Kolumnar epitelyum hücreleri döküldükten sonra bazal hücrelerin onların görevini üstlenerek inceldikleri ve aralarındaki bağlantıların sıkılaştığı mikroskobik olarak gösterilmiştir (27).

3. ALERJİK RİNİTTE PATOLOJİK ÖZELLİKLER:

Allerjik rinit iki fazlı allerjik reaksiyondan oluşur. Bunlar, alerjen sunumunun antikor (IgE) üretimi ve hücresele bağışıklık sistemini tetiklediği “duyarlılaşma fazı” ve tekrarlayan antijen uyarımına bağıli semptomların oluştuğu “klinik hastalık fazı”dır. Klinik hastalık fazı kendi içinde de iki ayrı faza ayrılır. Bunlar, büyük kısmı mast hücreleri tarafından yürütölen “erken faz” ve hücresele infiltrasyon ile medyatör salgılanmasının gözleendiği “geç faz”dır (28). Erken fazda, IgE antikorları çapraz bağı oluşturarak mast hücrelerine bağılanırlar. Bu şekilde uyarılan mast hücrelerinden medyatör salgılanması gerçekleşir. Bu medyatörler mast hücrelerinde patlayıcı tarzda degranölasyona yol açar. Bunun sonucunda allerjik rinitin klasik semptomları olan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda kaşıntı, hapşırma ortaya çıkar. Hastalığın ilerleyen evrelerinde tabloya geniz akıntısı ve koku kaybı da eklenebilir.

Nazal biyopsilerde mast hücre triptazına yönelik monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, aralıklı ve sürekli tip allerjik rinitte havayolu epitelyumu içerisinde artmış mast hücreleri gösterilmiştir (29). Semptomatik rinitte epitelyumda mevcut olan mast hücrelerinin aktif olduğu, hem elektron mikroskopisinde mast hücre degranölasyonu olarak hem de nazal lavaj sıvısında mast hücre medyatörü olan histamin ve triptazın gösterilmesiyle tespit edilmiştir. Serbest kalan medyatörlerin, nöral ve vasküler elemanlar ile etkileşime girmesiyle, allerjik rinitin klasik semptomlarının ortaya çıktığı düşünölmektedir. Bu etkileşimde histaminin ana rolü oynadığı, tek başına sunulduğunda kaşınma, hapşırma, akıntı ve burun tıkanıklığına yol açmasının tespiti ile belirlenmiştir. H1 (histamin–tip1) antihistaminikler burun tıkanıklığı dışındaki bütün semptomları hafifletebilirler. Lökotrienler nazal tıkanıklığa yol açmada histamine göre nispeten daha önemli rol oynar. 5-lipooksijenaz inhibitörlerinin, akut alerjen tetiklenmesiyle oluşan burun tıkanıklığını baskıladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde bir lökotrien D–4 antagonistinin, ragweed (Kuzey Amerika’da bulunan polenle çoğalan yabancı ot) rinitinde aynı etkileri sergilediği gösterilmiştir. Mast hücrelerinin, akut semptomların oluşumuna yol açan degranölasyonun yanı sıra rinitin diğere özellikleri olan eozinofilik mukozal enflamasyona ve IL–4, IL–5, IL–6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) gibi sitokin salgılanmasına da yol açtığı bilinmektedir (30).

Allerjik nazal mukozada mast hücre sayısının arttığı çok iyi bilinmektedir. Bu birikimin mekanizması yeterince açık değildir. Nazal epitelyumda mast hücre birikiminin, nazal epitelyal hücreler tarafından üretilen sitokin kök hücre faktörüne bağıli olduğu öne sürölmektedir. Bu bulgular nazal epitelyal hücrenin, mast hücrelerinin çekilmesi, çoğalması

ve aktif hale gelmesinde rol oynayarak nazal enflamasyona neden olduğu savını desteklemektedir (31).

Aktif allerjik rinitli hastaların nazal mukoza biyopsilerinde submukozada ve epitelyumda eozinofil varlığı belirgindir ve bu nazal sürüntüde (smear) daha da aşikârdır. Eozinofiller, vazo-aktif medyatörler üretmelerinin yanı sıra majör temel protein (MBP), eozinofilik peroksidaz, eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofilik katyonik protein gibi sitotoksik proteinler üretirler. Bu katyonik proteinler, epitelyuma in vitro olarak toksiktirler. Dolayısıyla in vivo olarak, havayolunda epitelyumda dökülmeye yol açarak solunum yolunda hiper-reaktiviteye zemin hazırladıkları öne sürülmektedir. Epitelyal hasar, astım vakalarının bronşiyal biyopsilerinde açık olmasına rağmen “aralıklı allerjik rinitte” net olarak tespit edilememiştir. Astımda hava yolu hiper-reaktivitesi, bronşiyal aktive eozinofil infiltrasyonu ile ilişkilendirilmesine rağmen allerjik rinitte böyle bir kanıt bulunamamıştır (32).

Klinik bulguları olmayan ve negatif cilt testi olan hastalarda, ev tozu ve ev tozu-akarı ile provokasyon sonrası, nazal sürüntülerde yüksek düzeyde eozinofil katyonik proteine rastlanmıştır. Bu da ev tozu ve akar alerjenlerinin nazal mukozadaki, IgE’den bağımsız etkisini göstermektedir. Bu bulgular ev tozu ve akarlarının spesifik olmayan tahriş edici etkisini olduğu kadar özellikle klinik reaksiyonlarla ilişkili olmayan belirli medyatörlerin varlığını düşündürmektedir. Eozinofillerin, allerjik reaksiyonun geç fazındaki etkilerinin açık olmasına rağmen erken evredeki rolleri açık değildir. Kronik eozinofil birikiminin nazal dokuda tekrarlayan antijene maruz kalmaya bağlı olduğu gözükmektedir. Sonuç olarak antijen uyarımı gerçekleştiğinde, erken faz cevabının uyarıcı olan eozinofiller aktive olup vasküler geçirgenliği arttırarak mukozal ödeme yol açarlar. Bir sitotoksik medyatör olan eotaksin, eozinofillere eotaksin reseptörü (CCR-3) vasıtasıyla bağlanarak eozinofil birikiminde rol oynar. Bu reseptör eozinofiller ve diğer lökositler üzerinde yer alır. Eotaksininin eozinofillerin nazal mukozada birikimiyle birlikte nitrik oksidi de arttırarak klinik bulgulara yol açtığı gösterilmiştir (33).

Normal nazal sürüntüde, bazofiller hazır olarak bulunurlar ve asemptomatik “aralıklı allerjik rinit” hastalarında nazal alerjene maruz kalma sonrası artma eğilimindedirler. Bazofiller uyarıldıklarında histamin salgırlar fakat mast hücrelerinin aksine çok az miktarda triptaz üretirler. Bazofiller mast hücreleri gibi kemik iliğindeki CD34(+) kök hücrelerden kaynaklanan eozinofil reseptörlerine sahiptirler. Rinit hastalarında kanda bazofil düzeyinde artış gözlenir ki bu da kök hücrelerin uyarılmasının bir göstergesidir. Bazofiller mast hücrelerinin aksine allerjik reaksiyonun geç fazında aktif olarak görev alırlar. Tekrarlayan alerjene maruz kalmaya bağlı olarak elde edilen histaminin, sadece degranüle olan mast

hücrelerinin değil, aynı zamanda bazofil degranülasyonunun da bir sonucu olduğu gösterilmiştir (34).

Serumda mevcut olan alerjen spesifik IgE miktarıyla klinik bulguların ciddiyeti arasında bir ilişki henüz bulunamamıştır. Bu, IgE den bağımsız bir immün cevabın varlığını düşündürmektedir. IgE tarafından düzenlenen reaksiyonlarda T-hücre ilişkili immün cevabın farklı unsurlarının ne derece olaya dahil olduğu net değildir. Aralıklı ve sürekli allerjik rinitin her ikisinde de T-lenfosit artışı gösterilmiştir. Sürekli allerjik rinitte T-hücreler aktive olarak IL-2 reseptör sayısında artış sergilerler. Bu artış enflamatuar sitokinler üreten CD4(+) hücreler ile ilişkilendirilmiştir. T-lenfositlerin alt gurubu olan T-helper2 (Th2) hücreler IL-3, IL-4, IL-5, granulocyte-macrophage stimulating factor (GM-CSF) ve tumor necrosis factor-alfa (TNF- α) üretebilirler. Nazal alerjenle karşı karşıya gelme sonrası, mukozal eozinofili ile birlikte IL-4, IL-5 ve GM-CSF mRNA-pozitif hücre düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Bu bulgu T-lenfosit uyarılması, sitokin salınması ve hücrelerin bir araya gelmesi ile uyumludur. T-hücre uyarılması için önkoşul antijen sunan hücreler ile etkileşimdir (34,35). Son bulgular langerhans hücrelerinin ve diğer dendritik hücrelerin de nazal mukozada bulunduğunu ve alerjen uyarımı sırasında miktarlarının attığını göstermektedir (35).

Hücrel birikim süreci birtakım mekanizmaların toplamını içerir. Nazal mukozadaki uyarılmış hücrelerden medyatör salgılanmasına ek olarak sitokin de salgılanır. Bu salgılama vasküler endotelde adezyon moleküllerini artırır. Sitokin salgılanması nazal mukozada eozinofillerin hayatta kalım süresini de uzatır. Bu süreç IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF ve TNF- α üretilmesini içerir (36). Başlangıçta, dolaşımda mevcut olan enflamatuar hücreler yüzeylerindeki tamamlayıcı adezyon molekülleri ile endotel yüzeyi arasındaki etkileşim ile vasküler endotele tutunurlar. Daha sonra, hücreler arasındaki etkileşimin etkisiyle matriks proteinleri, sitokinler ve enflamatuar hücreler endotelial boşluklar arasından sızarlar (32). Yapılan çalışmalarda, sürekli allerjik rinit hastalarında intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (36). Bunlara ek olarak, lokal nazal alerjen uyarımının, altı saat içerisinde E-selektin, nötrofil, eozinofil ve T-lenfosit düzeylerinde artışa yol açtığı saptanmıştır (32). Anti ICAM-1 antikoru ile premedikasyonun, alerjen ilişkili geç faz reaksiyonunu ve eozinofil birikimini azalttığı da gösterilmiştir (36). Gelecekte bu adezyon molekülleri tedavi için ideal birer hedef olmaya adaydırlar.

4.ÜST SOLUNUM YOLU EPİTELİNİN ALERJİDEKİ ROLÜ:

Allerjik rinitte, epitelyumun sadece pasif bir bariyer görevi üstlendiğini öne sürmek gerçek dışıdır. Epitelyum, hastalığın kronik seyri için devamını sağlayan enflamatuvar cevapta rol oynayan medyatörleri aktif olarak salgılamaktadır. Tıpkı astımda olduğu gibi allerjik rinitte de eşit derecede temel bir epitelyal bozukluk olduğu düşünülmektedir (26). Çevresel ve immünolojik etkenlerin onarım süreci ile ilişkisi, süregelen bir enflamatuvar olaya yol açarak üst solunum yolu epitelinde kalıcı değişikliklere sebep olur.

Epitelyal değişikliklere örnek olarak, orta derece ev tozu alerjisine sahip hastaların anterior nazal mukozasında intersellüler ödem, epitelyal tabakada eozinofil birikimi ve epitelyal dökülme gösterilebilir. Oysa siliyalı mukozal yüzeylerde bu mukozal değişiklikler minimumdur. Epitelyal değişiklikler üzerine yapılan daha ileri bir çalışmada aralıklı allerjik riniti olan hastalarda, çimen poleni döneminde dikkate değer ölçüde goblet hiperplazisi ortaya çıkmıştır. Oysa yılın diğer dönemlerinde epitelyal örtüde, havadaki kirletici maddelere sekonder olarak nonspesifik doku hasarı nedeniyle metaplazi ve displazi görülmektedir. Ayrıca immünohistokimyasal çalışmalara göre, artmış alerjen alımına yol açan Ig-A eksikliği de mevcuttur (34).

Nitrik oksit (NO) havayollarında enflamatuvar bir medyatör olarak önemli bir rol oynamaktadır. Sürekli allerjik riniti olan hastalarda nazal mukozada indüklenebilir NO sentaz uyarılır. Kortikosteroid tedavisi sonrası ise NO düzeylerinde eşzamanlı bir azalma ortaya çıkar (33). Aralıklı allerjik riniti olan hastalarda oral ve nazal dışarı verilen havada NO düzeyleri artmaktadır (37).

5.ALERJİK RİNİTTE SEMPTOM, BULGULAR VE TANI:

Allerjik rinit tanısı, üst solunum yolu enfeksiyonu veya nazal yapısal anormalliklerin yokluğunda; burun tıkanıklığı, kaşınma, hapşırma, temiz rinore ve konjunktival iritasyon gibi semptomların varlığı esas alınarak, hikâye ile konur. Yardımcı testler tanıyı destekler. Bu testlerin arasında en değerlisi deri testleridir. Fakat negatif bir deri testi alerjinin yokluğu anlamına gelmez. Diğer yardımcı testler; periferik lökositlerin ayırıcı sayımı, nazal sekresyonların incelenmesi, total ve spesifik IgE düzeyinin belirlenmesidir. Nazal sekresyonların incelenmesinin amacı eozinofil taramaktır. Eozinofillerin varlığı alerjiyi destekler. Nazal sitolojinin klinik kullanımdaki değeri, allerjik rinitin enfeksiyöz rinitten ayrımında ortaya çıkar.

IgE antikorları, total ve antijene spesifik olarak sırasıyla PRIST (peripheral radio immuno sorbent test) ve RAST (radio allergeo sorbent test) gibi in vitro testlerle ölçülebilir. IgE antikorlarının, normal değerinin geniş farklılıklar göstermesi, total IgE seviye tayininin tanı değerini kısıtlar. Spesifik bir alerjenle yapılan uyarı testinin sonucunda, burun sekresyonunda spesifik IgE'nin varlığı, kesin tanıya imkân verir. Fakat allerjik rinitli hastaların rutin tetkiklerinde serum ve nazal sekresyonda IgE tayini şart değildir.

Allerjik Rinitte Deri Testleri: Bu testin temeli, kızarıklık ve ödem oluşturan, antijen ve derideki duyarlı mast hücreleri arasındaki reaksiyona dayanır. Reaksiyon akut olarak 2 ila 5 dakika arasında başlar, 20. dakikada maksimuma ulaşır. 4 ila 6 saat sonra geç faz başlar. Birçok faktör, deri testinin sonuçlarını etkiler. Uygulanan antijenin miktarı ve potansiyeli, derideki mast hücrelerinin duyarlılık durumu, derinin duyarlılık durumu, derinin reaktivitesi, yaş, ırk ve testler arasındaki zaman farkı testi etkiler. Trisiklik antidepresan kullanımı, sonuçları baskılayacağından, en az 72 saat önce bu ilaçlar bırakılmalıdır. Derinin reaktivitesinin normal olduğundan emin olmak için pozitif ve negatif kontroller gereklidir. Negatif kontrol için serum fizyolojik, pozitif kontrol için ise histamin kullanılır. Deri testleri, epikutanöz ve intrakutanöz olarak ikiye ayrılır. En sık kullanılan epikutanöz test “prick testi”dir. Bu test spesifik alerjene karşı deride oluşan ödemi ve eritemi ölçer. Prick testi, tarama testidir. Sonuç pozitif olunca intrakutanöz testlerle takip edilmelidir. İntrakutanöz testler, tek dilüsyon ve titrasyon testidir. Titrasyon testinin önemi, test edilen alerjene karşı rölatif duyarlılığı belirlemek ve immunoterapinin güvenle başlanabileceği dozu tespit etmektir.

Allerjik rinit öntanısıyla değerlendirilen bir hastada, rinitin diğer sebepleri olan, allerjik olmayan rinit, enfeksiyöz rinit, hormonal rinit, polipler ve septum deviasyonu gibi anatomik tıkanıklıklar, rinitis medikamentoza, endokrine hastalıklar ve granülamatöz hastalıklar elenmelidir. Ayrıca rinit benzeri semptomlara yol açan viral enfeksiyonlar, hamilelik, haşimato tiroditi ve maliniteler de ayırıcı tanıda yer almalıdır (3,5).

Aralıklı (intermittent) allerjik riniti olan hastalarda semptomlar tipik olarak alerjenin yoğun olduğu mevsimde belirgindir. Bazı hastalarda polen konsantrasyonu düşünce belirtiler kaybolmasına rağmen bazılarında 2–3 hafta devam edebilir. Polenle tekrar temasta, alerjenlere mukoza reaksiyonu artar ve polen mevsiminden sonra bile semptomlar devam edebilir. Sekonder gelişen enfeksiyonlar, semptomların uzun sürmesine yol açabilir. Semptomlar gün içerisinde değişiklik gösterebilir. Yağmur mevcut polenleri temizlerken rüzgâr arttırabilir.

Bütün alerjenler aynı potansiyele sahip değildir. Miligram bazında en etkin çimendir ve bunu ağaçlar takip eder.

Perennial alerjenler tüm yıl boyunca çevrede bulunurlar ve sürekli (persistent) allerjik rinite yol açarlar. Bunlar arasında ev tozu akarları (dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farainae), hamam böceği alerjenleri (blatella germanica, Hollister-Stierla), evcil hayvan deri döküntüleri, idrarı, dışkısı, salyası ve mantar küfleri yer alır. Evcil hayvan tüyüne karşı alerji gelişimi için hayvan ile direk temas şart değildir. Çok hafif ve uçucu olduğundan elbise ile taşınabilir. Bu nedenle hiç hayvan girmeyen kreşlerde bile, çocukların elbiseleri ile gelen alerjenler sorun oluşturabilir.

En yaygın semptomlar, burun akıntısı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı ve hapşırmadır. Bunlara gözlerde kaşınma, sulanma ve göz kapaklarında şişme eklenebilir. Daha az görülen semptomlar koku duyusunda azalma, ağız sulanması ve horlamadır. Mevsimsel alerjenler, göz ile ilgili semptomlara, perennial alerjenlere oranla daha fazla yol açar. Bu hastalarda üstaki tüpü fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak tekrarlayan orta kulak efüzyonları siktir. Hastalık seyri kronik sinüzit, astım ve seröz otit gibi hastalıklarla birliktelik gösterir.

Fizik muayenede konkaların ödemli ve soluk renkte olduğu görülür. Berrak bir akıntı mevcuttur. Poliplerin varlığı alerji hakkında kesin bir bilgi vermez. Burun tıkanıklığından kaynaklanan sürekli ağız solunumu, tipik adenoid yüzünün gelişimine katkıda bulunur.

6.ALERJİK RİNİTTE TEDAVİ:

Tedavi temel olarak üç basamaktan oluşur. İlki ve en önemlisi alerjiden korunmadır. Diğer tedavi yöntemleri farmakoterapi ve immunoterapidir.

Alerjiden Korunma: Alerjiden korunma, gerek her alerjen için test yapılamaması, gerekse bazen hastaların birden fazla alerjene hassas olmaları nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Ev tozu alerjisi olanlar, evi temiz tutmalı, evden hayvanları uzaklaştırmalıdır. Hayvanlar hemen uzaklaştırılsa bile alerjen partiküller 3–6 ay boyunca ev halısında veya yiyeceklerde bulunabilir. Polen mevsiminde dış ortamdaki aktiviteler minimuma indirilmeli, eve döndükten sonra duş alınarak saç ve ciltteki polen artıkları temizlenmelidir. Küf alerjisi, coğrafi konuma göre ve küfün tipine göre mevsimsel veya perennial olabilir. Duş, tuvalet, çöp kovaları gibi nemli ve güneş almayan yerlerde oluşan küfler bazik temizleme ürünleriyle ortadan kaldırılabilir.

Ev tozu akarları, hayvan tüyleri ve böcek alerjenleri, IgE ilişkili sürekli allerjik rinitin en sık sebepleri arasındadır. Ev tozu akarlarına karşı alerjisi olan hastaların, oturma ve yatak odalarında halı olmamalıdır. Eğer halı varsa akarısit veya tanik asit ile temizlenmelidir. Ev temizliklerini kendi yapan hastalar, temizlik sırasında ve takip eden 10–15 dakika süresince maske takmalıdır. Klimalarda HEPA (high energy particulate air) filtresi olmalıdır.

Farmakoterapi: Allerjik rinit semptomlarını kontrol altına almak için kullanılan iki temel ilaç grubu H1 antihistaminikler ve intranazal kortikosteroidlerdir. Bu ajanlar hastanın tedaviye cevabına ve semptomların şiddetine göre birlikte veya tek başına kullanılabilir. Bazı hastalarda kromolin sodyum gibi alternatif ajanlar kullanılabilir. Son yıllarda lökotrien reseptör antagonistleri, heparin, anti immünglobulin-E gibi tedaviler denenmektedir (3–5,38).

Antihistaminikler histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke ederler. Bu nedenle alerjene maruz kalmadan önce kullanıldıklarında daha etkili olurlar. Özellikle kaşıntı, hapşırma ve burun akıntısı üzerinde etkilidirler. En önemli yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu, hipertansiyon ve göz içi basıncının artmasıdır.

Kromolin sodyum antijen-antikör birleşmesine engel olarak mast hücresinden medyatör salgılanmasına engel olur. Bu nedenle profilaktik olarak kullanılır. Sistemik etkisi çok azdır. Bilinen alerjene, maruz kalmadan 45 dakika önce kullanıldığında semptomları belirgin şekilde önler. Antijenle karşılaştıktan sonra kullanılırsa etkisi yoktur.

Intranazal kortikosteroidler allerjik rinitin ciddi semptomlarında ilk tedavi seçeneğidir. Bu moleküller arasında mometazone furoate, budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate ve triamcinolone acetoneide yer alır (10). Kortikosteroidler allerjik sürecin enflamatuvar mekanizmalarını hedef alır. Böylece kortikosteroidler kronik allerjik rinitin en belirgin şikâyeti olan nazal konjesyonu tedavi ederler. Ayrıca burun akıntısı, hapşırma ve burun kaşıntısı gibi şikâyetleri de baskırlarlar.

İmmünoterapi: Allerjik rinitli hastaların birçoğu immünoterapiye ihtiyaç duymazken, kesin tedavi için tek seçenek olduğu iddia edilmektedir. İmmünoterapi, ciddi semptomları olan ve semptomlara yol açan alerjenlerin etkin özütleri ticari olarak mevcut olan hastalara uygulanmalıdır. Yaş ve eşlik eden başka bir hastalığın varlığı, hastanın immünoterapi için adaylığının değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Pulmoner ve kardiyovasküler problemi olan hastalar ve okul öncesi çocuklar bu tedavi seçeneği için uygun değildir. İmmünoterapide, RAST testi sonucuna göre minimum dozda başlayıp, artan oranlarda verilen antijen, alerjene özgü IgE'yi azaltırken, IgG'yi artırır. Alerjen spesifik T hücreleri aktive olur. IgG

stimülasyonu alerjen reaksiyonuna engel olan antikor oluşumunu sağlar. İmmünoterapi, enjeksiyonların etkisi görülene kadar haftada iki kez uygulanabilir. İdame olarak 1 yıl boyunca, haftada 1 kez uygulanır. Koruma tedavisi 2–3 haftada bir uygulanır. Tüm tedavi 5 seneyi geçmez. Anafilaksinin de dâhil olduğu sistemik reaksiyon en korkulan komplikasyon olup, bu tedavi seçeneğinin kullanımını sınırlar.

B-BENZALKONYUM KLORÜR

1.GENEL BİLGİLER:

Vazokonstriktörler, ipratropium bromide, kromolin ve glukokortikoidler gibi farmakolojik ajanların kullanımı için çok çeşitli topikal nazal aköz ya da süspansiyon taşıma sistemleri mevcuttur (7,23).

Benzalkonyum klorür (BKK) bazı nazal solüsyonlarda bakteri üremesini kontrol etmek amacıyla kullanılan antimikrobiyal özellikli bir kuarterner amonyumdur. Ancak, pek çok nazal sprejde koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorürün nazal mukoza üzerindeki etkileri hakkında halen farklı görüşler bulunmaktadır (23).

Mukosiliyer klirens, nazal solunum epitelinin en önemli savunma mekanizmasıdır (39,40). Zararlı olabilecek maddeler bu mukus örtü içinde tutulur ve siliyaların metakronik hareketleriyle nazal kaviteden uzaklaştırılır. Bu kompleks sistem akut ya da kronik rinit veya nazal alerjiler gibi patolojik koşulların yanı sıra çeşitli farmakolojik ajanlardan da etkilenmektedir (41–43).

Püskürtme pompası vasıtası ile burun mukozasına uygulanan formüllerin çoğu bakteri üremesini önlemek amacıyla koruyucu maddeler içermektedirler. Koruyuculardan biri olan benzalkonyum klorür (BKK) çeşitli nazal solüsyonlarda bakteriyel kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar, bu ürünlerin rinitis medikomentosa, yanma, iritasyon, kuruma ve epistaksis gibi yan etkilerinin, genellikle aktif teröpatik ajanlarla ilgili olduğu düşünülmekte ise de, koruyucu maddelerin toksik ve allerjik yan etkileri olduğunu gösteren bazı çalışmalar da vardır (16–23).

2.YAPISI, FONKSİYONU VE ETKİ MEKANİZMASI:

Benzalkonyum klorür multidoz aköz damla ve spreyleerin içinde, bakteriyel kontaminasyonu önlemek ve farmakolojik etkiyi sağlamak amacıyla kullanılan bir kuarterner amonyumdur (44,23). Benzalkonyum klorür'ün hem anti bakteriyel niteliği, hem de yüksek derecede güvenilirliği vardır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı düşük konsantrasyonlarda dahi bakterisidal etkilidir. Benzalkonyum klorür nazal kaviteye ulaştığında, kimyasal özellikleri nedeniyle, kuvvetli ve geriye dönüşümsüz olarak nazal mukustaki proteinlere bağlanmakta ve daha sonra mukosilyer klirens ile temizlenip atılmaktadır.

Benzalkonyum klorür'ün oftalmik mukozit ve kontak dermatite yol açtığına dair yayımlar olmasına rağmen, nazal spreylelerdeki BKK'nın allerjik etkileri henüz bildirilmemiştir (45,46)

Benzalkonyum klorür'ün nazal mukoza üzerindeki etkileri çeşitli mukosilyer fonksiyon çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu amaçla 3 teknik kullanılmaktadır:

- 1- Silyer hareket
- 2- Silyaların histolojik özellikleri
- 3- Mukosilyer klirens.

Silyer Hareket: Silyer hareket ölçümü, nazal mukozadan rasgele seçilen alanların silyer vuruu frekansının fotometrik olarak ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Fotosensitif (ışığa hassas) hücreler, vuruu yapan silyalardan yansıyan ışığı bir osiloskop ekranına yansıtarak elektrik akımına çevirirler. Bu metotla benzalkonyum klorür'ün nazal mukozal motilite üzerindeki etkileri çeşitli hayvan ve insan modellerinde çalışılmıştır. Bu modelin özelliği, alınan silyanın mukustan uzak, dolayısıyla stres, hormon sekresyonu ya da enflamatuar medyatörler gibi faktörler olmaksızın incelenebilmesidir (47). Ancak, diğer taraftan in vitro silya kültürleri, nazal mukusun koruyucu özelliklerini tam olarak taşımadıklarından, nazal mukozanın mukosilyer fonksiyonunu tam anlamı ile gösterememektedirler (21,48).

Silyaların Histolojik Özellikleri: Silyaların histolojik özellikleri kantitatif olarak elektron mikroskopisi ile değerlendirilebilir. Normal bir kolumnar hücre yüzeyinde 6–8 mikron uzunluğunda 200 silya bulunmaktadır.(47) Ayrıca bu yöntem ile birleşik silya sayısı, santral ve periferik mikrotübül defekti, iç ve dış dynein kolları ve silyer oryantasyon da gözlemlenebilir.

Yapılan bir çalışmada farelerde intranazal benzalkonyum klorür (0.01, 0.05 ve 0.10% wt/vol) çeşitli konsantrasyonlarda, günde 8 kez nazal kaviteye bir gün süreyle uygulandı. Nazal mukozadaki epitelyal deskuamasyonu, dejenerasyon, ödem ya da nötrofilik hücre infiltrasyonu gibi değişiklikler nazal spreylere kullanılan (%0.01 wt/vol) BKK dozlarında değil, ancak yüksek BKK dozlarında görüldü (49).

Mukosiliyer Klirens: Mukus ve siliyer sistemin kombine etkisi mukosiliyer klirens ile değerlendirilmektedir. Mukosiliyer klirens inhale edilen ya da solunan aerosollerin eliminasyonun ölçümüdür. Sakkarin testi ise bu ölçüm için kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemde 1/4 sakkarin tablet alt konka ön kısmına konular, hastadan ilk tat duyusunu alana kadar sakin olarak (hapşırma, burun çekme, yeme, içme ya da başı öne eğmeden) oturması istenir. Normal sakkarin klirens süresi 7–15 dakika olup, 20 dakikanın üstü patolojiktir (47).

3.BKK VE RİNİTİS MEDİKOMENTOZA:

Benzalkonyum klorür içeren oksimetazolinli dekonjestan spreylere rinitis medikomentozaya daha sıklıkla neden olması, oksimetazolinin BKK'nın nazal mukoza ile daha uzun süreli temasını sağlamasıyla ilgili olabilir. Her ne kadar BKK'nın nazal mukoza üzerindeki istenmeyen etkileri dekonjestan nazal spreylere gösterilmiş olsa da nazal steroidlerle aynı yan etkiler gösterilmemiştir (21). Diğer taraftan nazal steroidler rinitis medikomentozaya tedavisinde kullanılmaktadırlar. Hallen ve ark. tarafından yapılan ve rinitis medikomentozaya tedavisinde fluticasone propionate ve plasebonun (BKK içeren) kullanıldığı bir çalışmada, fluticasone propionate ile daha hızlı olmak üzere her iki tedavi grubunda da düzelme olduğu saptanmıştır (38). Burada, dikkat çekici nokta BKK içeren plasebonun da rinitis medikomentozaya'lı hastalarda düzelme sağlamış olmasıdır.

Benzalkonyum klorür'ün nazal mukoza üzerindeki etkilerini araştıran in vivo ve in vitro çalışmalar arasındaki farklılıklar, solunum mukozasının bir mukus tabakası ile korunması ve siliyer hareketler ile BKK'nın kısa sürede uzaklaştırılmasıyla açıklanabilir. Ayrıca koruyucular nazal sekresyonlar ile karışarak seyreltik hale gelebilirler. Bu doğal olarak gelişen olaylar kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. BKK ile serum fizyolojik solüsyonunun karşılaştırıldığı in vivo bir çalışmada BKK ile istenmeyen semptomatik bir yan etki ve mukozal reaksiyon ile karşılaşılmamıştır (20).

Diğer taraftan dekonjestanlı nazal sprelerin uzun süreli kullanımı rinitis medikomentozaya neden olmaktadır. Benzalkonyum klorür içeren dekonjestanlı sprelerde nazal mukozadaki bu zararlı etkiler daha fazla görülmektedir (50). Bu durum dekonjestanlı sprelerin BKK'nın nazal mukoza ile daha uzun süre temas etmesini sağlaması ile açıklanabilir. Dolayısıyla benzalkonyum klorür içeren topikal dekonjestan formüllerinin, kısa süreli olarak kullanılmasında yarar vardır. Ancak benzalkonyum klorür içeren nazal kortikosteroidler ile yapılan in vivo çalışmalarda henüz bu şekilde net sonuçlar alınmamıştır. Aksine benzalkonyum içeren nazal kortikosteroidler ile rinitis medikomentozaya tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (38).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. KBB Kliniği'nde Mart 2004-Ağustos 2004 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, tüm yıl boyunca allerjik rinit semptomları sergileyen, RAST testinde ev tozu ve akarlarına karşı en az derece-2 duyarlılığı bulunan 45 gönüllü denek katıldı. RAST testinde, spesifik IgE sonuçlarının kantitatif değerlendirmesinde dikkate alınan değerler tablo-3'te, kullanılan alerjen tarama paneli ise tablo-4'te belirtilmiştir. Yapılacak bütün işlemler tüm gönüllülere anlatıldı ve onayları alındı. Gönüllüler 21 gün boyunca steroidli intranasal sprey kullandı. Denekler kullandıkları spreyin içeriğine göre üç gruba ayrıldı. Birinci grup sadece budesonide, ikinci grup fluticasone propionate (FP) ve benzalkonyum klorür (BKK), üçüncü grup ise triamcinolone acetonide (TA) ve BKK içeren sprey kullandı. Birinci grup günde toplam 400µg (sabah ve akşam her iki burun deliğine 2x50µg), ikinci grup da günde toplam 400µg (sabah ve akşam her iki burun deliğine 2x50µg), üçüncü grup ise toplam 440µg (sabah ve akşamları her iki burun deliğine 2x55µg) olacak şekilde kendilerine verilen spreylere kullandılar.

Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası, sakkarin testi ile mukosiliyer klirens ölçümü, hemogram ve nazal sürüntüde sitolojik inceleme tetkikleri uygulandı.

Derece	Pharmacia CAP-System	Spesifik IgE Konsantrasyonu
0	Negatif	< 0,35 U/mL
1	Düşük Pozitif	0,35–0,69 U/mL
2	Pozitif	0,70–3,49 U/mL
3	Yüksek Pozitif	3,50–17,49 U/mL
4	Çok Yüksek Pozitif	> 17,50 U/mL

Tablo-3:Rast derecelendirme aralıkları

(d1) Dermatophagoides pteronyssinus
(d2) Dermatophagoides farinae

(i6) <i>Blatella germanica</i>
(h2) Hollister-Stier La

Tablo-4: Spesifik IgE Ev Tozu Kiti (Hx2)

Mukosilyer klirens ölçümü: Test oda sıcaklığında, hasta başı yukarıda olacak şekilde oturur pozisyondayken uygulandı. Öncelikle hastadan burnundaki sekresyonları temizlemesi istendi. 1x1x1mm (1/4 sakkarin tableti) boyutlarında sakkarin tableti, port koton yardımıyla, nazal kavitelere birinde inferior turbinat medial yüzeyinin ön sınırından 1–1,5cm posteriora yerleştirildi. Hastadan hapşırmaması, burnunu çekmemesi ve başını öne eğmemesi istendi. Hastadan 30sn’de bir yutkunması ve tadı hissettiği anı söylemesi istendi. Hastanın tadı hissettiği an hangi dakikanın 30 saniyesine yakınsa, buna tamamlanarak klirens süresi olarak kabul edildi.

Total Rinitis Semptom Skoru: Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonunda total rinitis semptom skoru (TRSS) uygulandı (51). Değerlendirilen belirtiler hapşırtma, burunda kaşıntı, rinore, burun tıkanıklığı, koku kaybı, nazal mukozada şişme, lakrimasyon, gözde kaşıntı, fotofobi, konjunktival enflamasyon (gözde kızarıklık), öksürme, boğazda kaşıntı ve farengeal mukozada kızarıklık idi. Bu belirtiler (+) veya (-) olarak değerlendirildi. Her (+)değer “1” puan olarak değerlendirildi. TRSS her hasta için tek tek belirtilerin toplam değeri alınarak hesaplandı.

Nazal sitolojik değerlendirme: Nazal mukozal örnekler tedavi öncesi ve tedavinin son günü alındı. Nazal mukozal sürüntü alınmadan önce, hastadan fazla intranasal sekresyonlarını temizlemesi istendi. Daha sonra tek kullanımlık probalar ile alt konka medial mukozal yüzeyden sürüntü alındı. Alınan örnek en az 1 dakika olacak şekilde %95’lik alkol solüsyonu ile fikse edildi. Sonrasında sırasıyla Wright-Giemsa boyasında 15 sn, volu-sol tampon çözeltisinde 30sn ve volu-sol hematolojik temizleme çözeltisinde ise 15sn bekletildi. Kurumaya bırakıldıktan sonra yağ imersiyonu ile ışık mikroskobu altında incelendi. Derecelendirme tablo 4’te belirtildiği şekilde 0–4(+) arasındaki skalaya göre yapıldı.

Kantitatif skora (10’luk büyütme alanındaki eozinofil sayısıx1000)	Semi kantitatif skora	Derecelendirme
--	-----------------------	----------------

0,1–1,0	Hücre yok	0
1,1–5,0	Nadir dağınık hücre	+
6,0–15,0	Küçük gruplar oluşturan hücreler	++
16,0–20,0	Tüm alanı doldurmayan büyük gruplar oluşturan hücreler	+++
20,0 <	Tüm alanı dolduran büyük gruplar oluşturan hücreler	++++

Tablo-5: Nazal smear derecelendirme tablosu

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde ise Mc. Nemar's testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

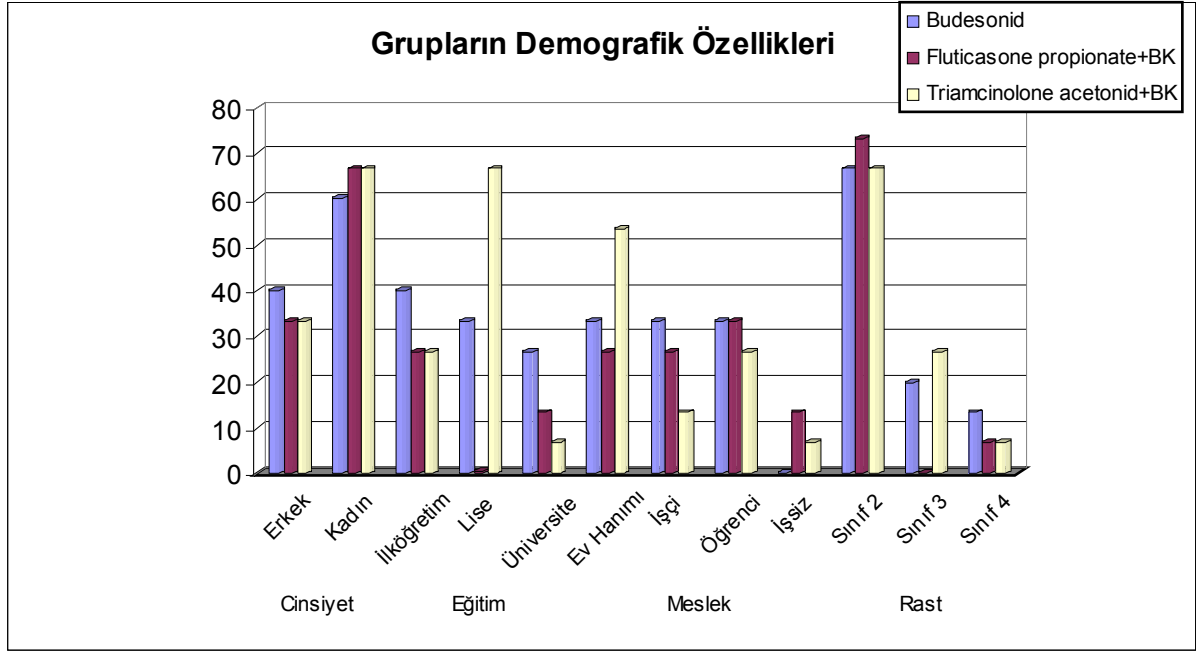
BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar, Mart 2004-Ağustos2004 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine allerjik rinit semptom ve bulgularıyla başvuran, RAST testi sınıflaması 2-4 aralığında bulunan kişiler arasından seçilmiştir. Seçilen 45 hasta, başvurma sıralarına göre üç guruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki 15 hastaya yalnızca Budesonid, ikinci gruptaki 15 hastaya Fluticasone propionate+BKK, üçüncü gruptaki 15 hastaya ise Triamcinolone acetonide+BKK verilmiştir.

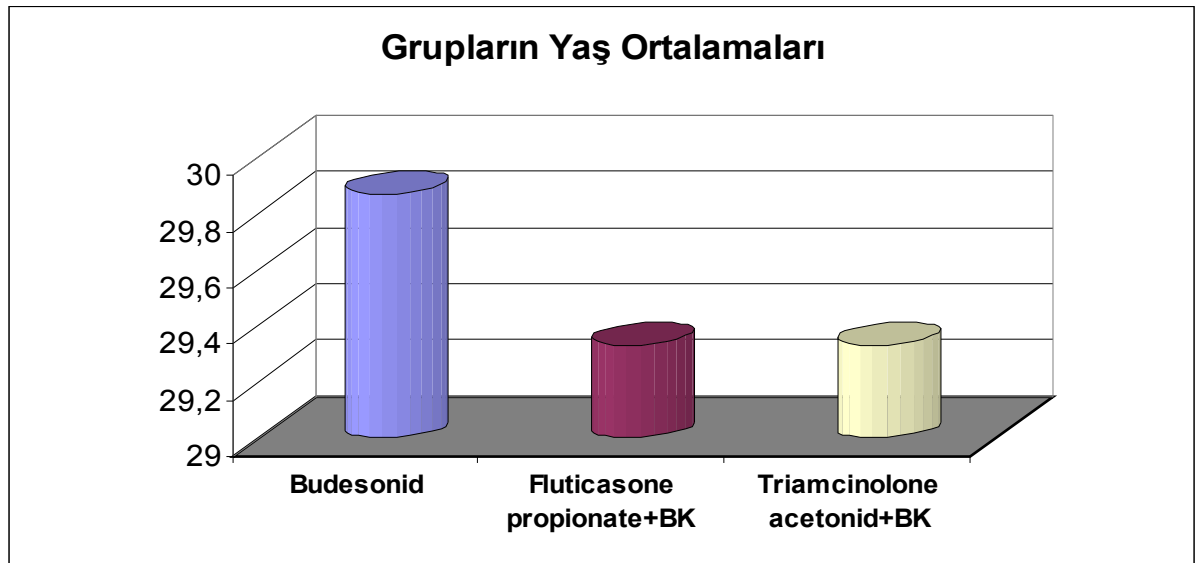
45 hastadan 16'sı (%35,5) erkek, 29'u (%64,5) kadındı. Hastaların yaşları 13 ila 56 arasında olup, erkeklerin yaş ortalaması 27,25 iken bayanların yaş ortalaması 21,13 idi. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri Şekil-1'de, gruplara göre yaş dağılımı ise Şekil-2 de özetlenmiştir

Grupların tedavi öncesi ve sonrası mukosilyer klirens, nazal smear ve TRSS sonuçları sırasıyla tablo-6, tablo-7 ve tablo-8'de özetlenmiştir.

Şekil-1



Şekil- 2



No	Yaş	Cinsiyet	MK1	MK2	Eo(Hmgr)	(NS-1)	(NS-2)	TRSS-1	TRSS-2
1	24	K	12dk30sn	10dk	7%	derece3	derece1	7	4
2	13	E	9dk	7dk30sn	11%	derece1	derece0	9	5
3	30	E	15dk	11dk	5%	derece2	derece0	6	3
4	28	K	25dk	8dk	12%	derece3	derece1	12	7
5	20	E	11dk30sn	8dk30sn	8%	derece2	derece0	6	4
6	27	K	18dk	13dk	4%	derece3	derece1	7	7
7	22	K	12dk	7dk	7%	derece3	derece0	10	5
8	55	K	19dk	15dk	8%	derece2	derece1	9	5
9	31	E	16dk	11dk	6%	derece3	derece0	11	8
10	45	K	22dk	16dk	9%	derece3	derece1	12	7
11	53	K	16dk	14dk	5%	derece2	derece0	8	8
12	26	K	17dk	12dk	3%	derece3	derece0	8	6
13	19	K	10dk	8dk30sn	4%	derece1	derece0	12	8
14	16	E	13dk30sn	10dk	8%	derece2	derece0	8	8
15	39	E	16dk	14dk30sn	5%	derece3	derece1	13	8

Tablo-6: Budesonide grubu hastalarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri (MK: Mukosiliyer Klirens, NS: Nazal Smear, TRSS: Total Rinitis Semptom Skoru)

No	Yaş	Cinsiyet	MK1	MK2	Eo(Hmgr)	(NS-1)	(NS-2)	TRSS-1	TRSS-2
1	45	K	23dk	19dk	6%	derece2	derece0	10	7
2	13	K	12dk	12dk30sn	8%	derece1	derece0	8	8
3	19	K	11dk	11dk	11%	derece3	derece1	9	9
4	38	E	16dk30sn	14dk	4%	derece2	derece0	7	4
5	21	K	13dk	13dk30sn	12%	derece4	derece1	6	4
6	33	E	10dk	9dk30sn	7%	derece2	derece0	8	6
7	21	K	9dk	8dk	9%	derece1	derece0	9	9
8	34	K	12dk30sn	11dk	11%	derece1	derece0	8	6
9	31	K	9dk	10dk	5%	derece1	derece0	7	7
10	22	E	11dk	10dk	2%	derece2	derece1	7	7
11	25	K	12dk	13dk30sn	8%	derece2	derece0	11	10
12	56	E	22dk30sn	19dk	13%	derece4	derece2	12	9
13	16	E	13dk30sn	14dk	7%	derece2	derece0	7	7
14	43	K	19dk	18dk	9%	derece3	derece1	8	6

15	23	K	9dk30sn	9dk30sn	5%	derece1	derece0	8	7
----	----	---	---------	---------	----	---------	---------	---	---

Tablo-7: Fluticasone propionate+BKK grubu hastalarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri (MK: Mukosiliyer Klirens, NS: Nazal smear, TRSS: Total Rinitis Semptom Skoru)

No	Yaş	Cinsiyet	MK1	MK2	Eo(Hmgr)	(NS-1)	(NS-2)	TRSS-1	TRSS-2
1	16	E	9dk30sn	8dk	8%	derece2	derece0	8	7
2	32	K	11dk	10dk	7%	derece2	derece1	10	7
3	44	K	18dk	14k	7%	derece2	derece1	7	7
4	34	E	19dk	16dk30sn	10%	derece3	derece1	11	4
5	17	K	13dk	11dk	6%	derece1	derece0	8	9
6	18	K	15dk	16dk	10%	derece3	derece1	6	5
7	35	K	22dk	18dk30sn	14%	derece4	derece2	10	7
8	24	E	14dk	13dk	9%	derece3	derece1	8	7
9	22	K	12dk	10dk	8%	derece2	derece0	6	3
10	28	E	9dk	8dk30sn	6%	derece2	derece1	11	7
11	22	K	11dk30sn	11dk	5%	derece2	derece0	9	8
12	20	E	10dk	9dk30sn	6%	derece1	derece0	11	8
13	54	K	13dk	13dk30sn	9%	derece1	derece0	11	5
14	43	K	16dk	14dk30sn	7%	derece2	derece0	11	6
15	31	K	15dk30sn	14dk30sn	10%	derece3	derece1	10	5

Tablo-8: Triamcinolone acetonide+BKK grubu hastalarının tedavi öncesi ve sonrası değerleri (MK: Mukosiliyer Klirens, NS: Nazal Smear, TRSS: Total Rinitis Semptom Skoru)

	Budesonid		Fluticasone propionate+BKK		Triamcinolone acetonide+BKK		
	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)	
Yaş	29,87±12,81	29,33±12,13	29,33±11,2				KW:0,02 p>0,05
Eo(Hmgr)	6,80±2,6	7,80±3,12	7,53±2,88				KW1,26 p>0,05
Cinsiyet	Erkek	6 40,0%	5 33,3%	5 33,3%			χ^2 :0,19
	Kadın	9 60,0%	10 66,7%	10 66,7%			p>0,05
Eğitim	İlköğretim	6 40,0%	4 26,7%	4 26,7%			
	Lise	5 33,3%	9 60,0%	10 66,7%			χ^2 :4,32
	Üniversite	4 26,7%	2 13,3%	1 6,7%			p>0,05

Meslek	Ev Hanımı	5	33,3%	4	26,7%	8	53,3%	
	İşçi	5	33,3%	4	26,7%	2	13,3%	
	Öğrenci	5	33,3%	5	33,3%	4	26,7%	$\chi^2:4,94$
	İşsiz		0,0%	2	13,3%	1	6,7%	$p>0,05$
Rast	Sınıf 2	10	66,7%	11	73,3%	10	66,7%	
	Sınıf 3	3	20,0%	3	20,0%	4	26,7%	$\chi^2:0,76$
	Sınıf 4	2	13,3%	1	6,7%	1	6,7%	$p>0,05$

Tablo-9: Grupların Demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Üç tedavi grubundaki hastaların yaş ve Eozinofil (Hmgr) ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (tablo-9)

Üç tedavi grubundaki hastaların cinsiyet, eğitim ve meslek dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (tablo-9)

Üç tedavi grubundaki hastaların RAST sınıflaması dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (tablo-9)

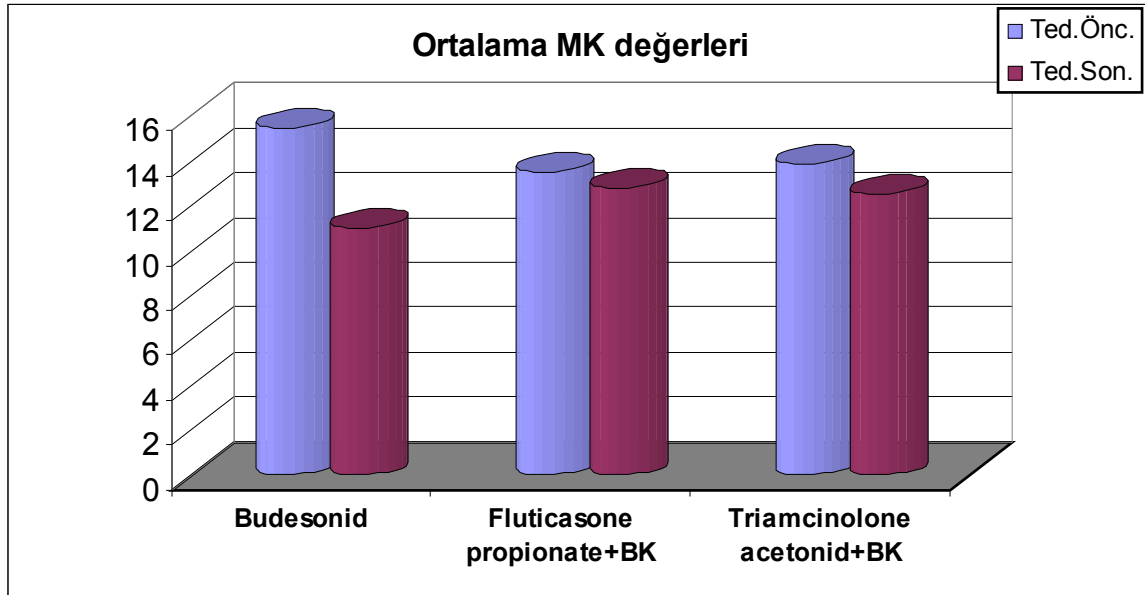
		Budesonid	Fluticasone	Triamcinolone	KW	p
		Ort±SS (n:15)	propionate+BKK Ort±SS (n:15)	acetonide+BKK Ort±SS (n:15)		
MK	Tedavi Öncesi	15,50±4,38	13,53±4,58	13,90±3,73	2,23	>0,05
	Tedavi Sonrası	11,04±2,91	12,82±3,54	12,57±3,14	2,03	>0,05
	Z	-3,41	-1,54	-2,91		
	p	<0,001	>0,05	<0,01		
EO (NS)	Tedavi Öncesi	2,40±0,74	2,07±1,03	2,20±0,86	1,73	>0,05
	Tedavi Sonrası	0,40±0,51	0,40±0,63	0,60±0,63	1,20	>0,05
	Z	-3,49	-3,49	-3,52		
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001		

	Tedavi Öncesi	9,20±2,34	8,33±1,63	9,13±1,85	1,70	>0,05
	Tedavi					
TRSS	Sonrası	6,20±1,74	7,07±1,75	6,33±1,63	1,48	>0,05
	Z	-3,08	-2,70	-3,13		
	p	<0,01	<0,01	<0,01		

Tablo 10: Grupların MK, Eozinofil ve Toplam Rinit Semptom Skoru karşılaştırmaları

Üç tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası MK değerleri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo-10, Şekil-3)

Şekil-3



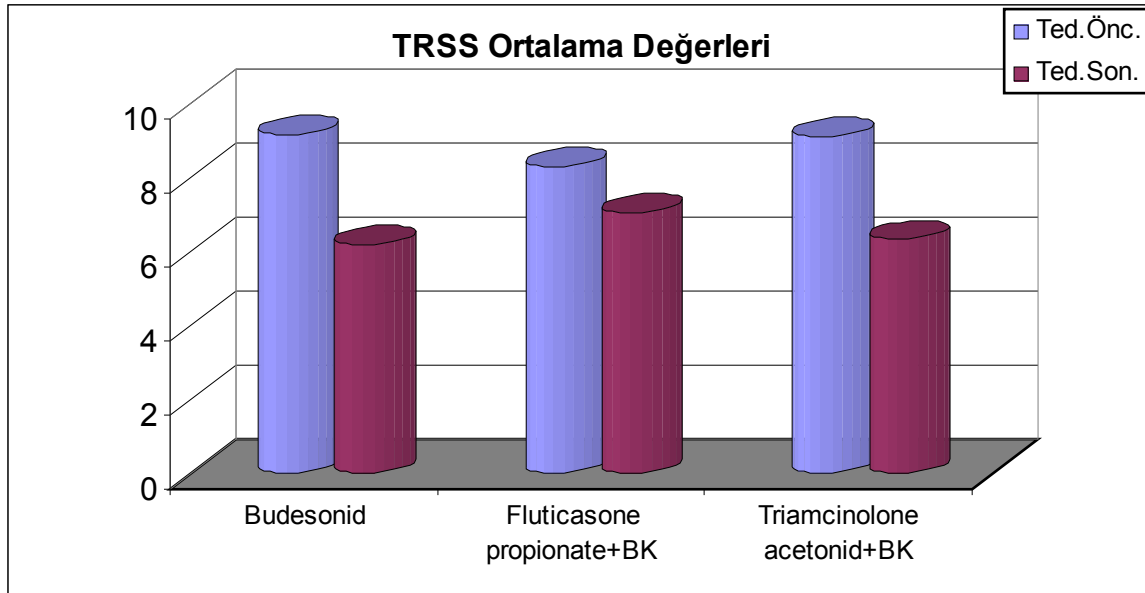
Budesonid grubunun MK değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Fluticasone propionate+BKK grubunun MK değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Triamcinolone acetonide+BKK grubunun MK değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). (Tablo-10, Şekil-3)

Üç tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası Eozinofil (NS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Budesonid grubunun Eozinofil (NS) değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,0001$). Fluticasone propionate+BKK grubunun Eozinofil (NS) değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,0001$). Triamcinolone acetonide+BKK grubunun Eozinofil (NS) değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,0001$). (Tablo-10)

Üç tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası Toplam Rinit Semptom Skoru değerleri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Şekil-4)

Şekil-4



Budesonid grubunun Toplam Rinit Semptom Skoru değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Fluticasone propionate+BKK grubunun Toplam Rinit Semptom Skoru değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Triamcinolone acetonide+BKK grubunun Toplam Rinit Semptom Skoru değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). (Tablo-10)

Tedavi Öncesi	Budesonid		Fluticasone propionate+BKK		Triamcinolone acetonide+BKK		χ^2 .1,80
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	
Hapşırma	3	20,0%	5	33,3%	2	13,3%	$p>0,05$
	12	80,0%	10	66,7%	13	86,7%	

Burunda Kaşıntı	Negatif	5	33,3%	2	13,3%	5	33,3%	χ^2 .2,04
	Pozitif	10	66,7%	13	86,7%	10	66,7%	p>0,05
Rinore	Negatif	2	13,3%	3	20,0%	2	13,3%	χ^2 .0,33
	Pozitif	13	86,7%	12	80,0%	13	86,7%	p>0,05
Burun Tıkanıklığı	Negatif	3	20,0%	3	20,0%	4	26,7%	χ^2 .0,25
	Pozitif	12	80,0%	12	80,0%	11	73,3%	p>0,05
Koku Kaybı	Negatif	6	40,0%	5	33,3%	4	26,7%	χ^2 .0,60
	Pozitif	9	60,0%	10	66,7%	11	73,3%	p>0,05
Nazal Mukozal Ödem	Negatif	2	13,3%	5	33,3%		0,0%	χ^2 .6,42
	Pozitif	13	86,7%	10	66,7%	15	100%	p<0,05
Lakrimasyon	Negatif	3	20,0%	4	26,7%	3	20,0%	χ^2 .0,25
	Pozitif	12	80,0%	11	73,3%	12	80,0%	p>0,05
Gözde Kaşıntı	Negatif	2	13,3%	8	53,3%	7	46,7%	χ^2 .5,86
	Pozitif	13	86,7%	7	46,7%	8	53,3%	p>0,05
Fotofobi	Negatif	12	80,0%	11	73,3%	11	73,3%	χ^2 .0,24
	Pozitif	3	20,0%	4	26,7%	4	26,7%	p>0,05
Konjunktival İnflamasyon	Negatif	8	53,3%	6	40,0%	6	40,0%	χ^2 .0,72
	Pozitif	7	46,7%	9	60,0%	9	60,0%	p>0,05
Öksürük	Negatif	4	26,7%	4	26,7%	4	26,7%	
	Pozitif	11	73,3%	11	73,3%	11	73,3%	
Boğazda Kaşıntı	Negatif	2	13,3%	10	66,7%	6	40,0%	χ^2 .8,88
	Pozitif	13	86,7%	5	33,3%	9	60,0%	p<0,05
Farengal Mukozada Hiperemi	Negatif	4	26,7%	4	26,7%	4	26,7%	
	Pozitif	11	73,3%	11	73,3%	11	73,3%	

Tablo–11: Tedavi öncesi gruplar arası Rinit Semptom dağılımları

Üç tedavi grubundaki hastaların hapsirime, burunda kaşıntı, rinore, burun tıkanıklığı, koku kaybı, lakrimasyon, gözde kaşıntı, fotofobi, konjunktival enflamasyon, öksürük, farengal mukozada hiperemi dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). (Tablo–13, Tablo–14, Tablo–16)

Nazal mukozal ödem Triamcinolone acetonide+BKK grubundaki tüm hastalarda 15 (% 100), Budesonid grubunda 13 (%86,7) hastada görülürken, Fluticasone propionate+BKK 10 (%66,7) hastada görülmüş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (χ^2 .6,42 p<0,05).

Tedavi Sonrası	Budesonid	Fluticasone propionate+BKK	Triamcinolone acetonide+BKK
----------------	-----------	----------------------------	-----------------------------

Hapşırma	Negatif	14	93,3%	10	66,7%	12	80,0%	$\chi^2.3,33$
	Pozitif	1	6,7%	5	33,3%	3	20,0%	$p>0,05$
Burunda Kaşıntı	Negatif	10	66,7%	4	26,7%	12	80,0%	$\chi^2.9,47$
	Pozitif	5	33,3%	11	73,3%	3	20,0%	$p<0,01$
Rinore	Negatif	10	66,7%	5	33,3%	8	53,3%	$\chi^2.3,37$
	Pozitif	5	33,3%	10	66,7%	7	46,7%	$p>0,05$
Burun Tıkanıklığı	Negatif	7	46,7%	5	33,3%	7	46,7%	$\chi^2.0,72$
	Pozitif	8	53,3%	10	66,7%	8	53,3%	$p>0,05$
Koku Kaybı	Negatif	12	80,0%	6	40,0%	5	33,3%	$\chi^2.7,64$
	Pozitif	3	20,0%	9	60,0%	10	66,7%	$p<0,05$
Nazal Mukozal Ödem	Negatif	6	40,0%	6	40,0%	6	40,0%	
	Pozitif	9	60,0%	9	60,0%	9	60,0%	
Lakrimasyon	Negatif	8	53,3%	9	60,0%	11	73,3%	$\chi^2.1,32$
	Pozitif	7	46,7%	6	40,0%	4	26,7%	$p>0,05$
Gözde Kaşıntı	Negatif	5	33,3%	8	53,3%	8	53,3%	$\chi^2.1,60$
	Pozitif	10	66,7%	7	46,7%	7	46,7%	$p>0,05$
Fotofobi	Negatif	12	80,0%	12	80,0%	11	73,3%	$\chi^2.0,25$
	Pozitif	3	20,0%	3	20,0%	4	26,7%	$p>0,05$
Konjunktival İnflamasyon	Negatif	8	53,3%	6	40,0%	6	40,0%	$\chi^2.0,72$
	Pozitif	7	46,7%	9	60,0%	9	60,0%	$p>0,05$
Öksürük	Negatif	4	26,7%	4	26,7%	4	26,7%	
	Pozitif	11	73,3%	11	73,3%	11	73,3%	
Boğazda Kaşıntı	Negatif	2	13,3%	10	66,7%	6	40,0%	$\chi^2.8,88$
	Pozitif	13	86,7%	5	33,3%	9	60,0%	$p<0,05$
Farengel Mukozada Hiperemi	Negatif	4	26,7%	4	26,7%	4	26,7%	
	Pozitif	11	73,3%	11	73,3%	11	73,3%	

Tablo 12: Tedavi sonrası gruplar arası Rinit Semptom dağılımları

Burunda kaşıntı Triamcinolone acetonide+BKK grubundaki 3 (%20), Budesonid grubunda 5 (%33,3) hastada görülürken, Fluticasone propionate+BKK 11 (%73,3) hastada görülmüş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2.9,47$ $p<0,05$). (Tablo-13, Tablo-14, Tablo-16)

Boğazda Kaşıntı Triamcinolone acetonide+BKK grubundaki 9 (%60), Budesonid grubunda 13 (%86,7) hastada görülürken, Fluticasone propionate+BKK 5 (%33,3) hastada görülmüş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($\chi^2.8,88$ $p<0,05$). (Tablo-13, Tablo-14, Tablo-16)

Koku kaybı Triamcinolone acetonide+BKK grubundaki 10 (%66,7), Fluticasone propionate+BKK 9 (%60) hastada görülürken, Budesonid grubunda 3 (%20) hastada, görülmüş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($\chi^2.7,67$ $p<0,05$). (Tablo–13,Tablo–14, Tablo–16)

Ted. Öncesi /Ted. Sonrası	Budesonid	Fluticasone propionate+BKK	Triamcinolone acetonide+BKK
Hapşırma	<0,001	<0,05	<0,01
Burunda Kaşıntı	<0,05	>0,05	<0,05
Rinore	<0,01	>0,05	<0,05
Burun Tıkanıklığı	>0,05	>0,05	>0,05
Koku Kaybı	<0,05	>0,05	>0,05
Nazal Mukozal Ödem	>0,05	>0,05	>0,05
Lakrimasyon	>0,05	>0,05	<0,01
Gözde Kaşıntı	>0,05	>0,05	>0,05
Fotofobi	>0,05	>0,05	>0,05
Konjunktival İnflamasyon	>0,05	>0,05	>0,05
Öksürük	>0,05	>0,05	>0,05
Boğazda Kaşıntı	>0,05	>0,05	>0,05
Farengal Mukozada Hiperemi	>0,05	>0,05	>0,05

Tablo 13: Üç tedavi grubunun Tedavi öncesi ve sonrası Rinit Semptom Skorlarının karşılaştırılması

Rinit Semptom Skorlarından “hapşırma”, Budesonid grubunda tedavi öncesinde 12 (%80) hastada görülürken, tedavi sonrasında 1 (%6,7) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,001$). Fluticasone propionate+BKK grubunda tedavi öncesinde 10 (%66,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 5 (%33,3) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,05$). Triamcinolone acetonide+BKK grubunda tedavi öncesinde 13 (%86,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 3 (%20) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,01$). (Tablo–13, Tablo–14)

Rinit Semptom Skorlarından “burunda kaşıntı”, Budesonid grubunda tedavi öncesinde 10 (%66,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 5 (%33,3) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,05$). Fluticasone propionate+BKK grubunda tedavi öncesinde 13 (%86,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 11 (%73,3) hastada

görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Triamcinolone acetonide+BKK grubunda tedavi öncesinde 10 (%66,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 3 (%20) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,05$). (Tablo–13, Tablo–14)

Rinit Semptom Skorlarından “rinore” Budesonid grubunda tedavi öncesinde 13 (%86,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 5 (%33,3) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,01$). Fluticasone propionate+BKK grubunda tedavi öncesinde 12 (%80) hastada görülürken, tedavi sonrasında 11 (%66,7) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Triamcinolone acetonide+BKK grubunda tedavi öncesinde 13 (%86,7) hastada görülürken, tedavi sonrasında 7 (%46,7) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,05$). (Tablo–13, Tablo–14)

Rinit Semptom Skorlarından “koku kaybı” Budesonid grubunda tedavi öncesinde 9 (%60) hastada görülürken, tedavi sonrasında 3 (%20) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,05$), Fluticasone propionate+BKK ve Triamcinolone acetonide+BKK gruplarında tedavi öncesinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo–13, Tablo–14)

Rinit Semptom Skorlarından “lakrimasyon” Triamcinolone acetonide+BKK grubunda tedavi öncesinde 12 (%80) hastada görülürken, tedavi sonrasında 4 (%26,7) hastada görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,01$), Fluticasone propionate+BKK ve Budesonid gruplarında tedavi öncesinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo–13, Tablo–14)

Rinit Semptom Skorlarından burun tıkanıklığı, nazal mukozal ödem, gözde kaşıntı, fotofobi, konjunktival enflamasyon, öksürük, boğazda kaşıntı, farengial mukozada hiperemi üç tedavi grubunda da tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo–13)

	Budesonide	Fluticasone propionate+BKK	Triamcinolone acetonide+BKK	KW	p
	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)	Ort±SS (n:15)		
Eo(NS) Fark	2,00±0,65	1,66±0,61	1,60±0,50	3,33	>0,05
Eo(NS) % Değişim	85,55±18,75	87,22±19,63	77,77±19,63	1,86	>0,05

TRSS Fark	3,00±1,85	1,27±1,22	2,80±2,31	7,33	<0,05
TRSS % Değişim	31,50±17,82	15,19±14,95	28,50±21,78	7,08	<0,05
MK Fark	4,46±3,76	0,71±1,55	1,33±1,35	19,95	<0,0001
MK% Değişim	26,79±13,87	3,58±9,31	9,04±7,82	24,30	<0,0001

Tablo-14: Üç tedavi grubun Tedavi öncesi ve sonrası Toplam Rinit Semptom Skorları ve MK ölçümlerinin değişim yüzdeleri ve değişim farkları karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	TRSS F	TRSS %	MK F	MK %
Budesonid /Fluticasone propionate+BKK	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.001	P < 0.001
Budesonid / Triamcinolone acetonide+BKK	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.01	P < 0.001
Fluticasone propionate+BKK / Triamcinolone acetonide+BKK	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

Tablo-15

Üç tedavi grubundaki hastaların EO(NS) fark ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:3,33 p>0,05). Üç tedavi grubundaki hastaların EO(NS) değişim yüzdeleri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:1,86 p>0,05). Üç tedavi grubundaki hastaların TRSS fark ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (KW:7,33 p<0,05). Budesonid grubunu ortalaması Fluticasone propionate+BKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p<0,05), Diğer gruplar arasında fark gözlenmemiştir (p>0,05). (Şekil-5)

Üç tedavi grubundaki hastaların TRSS değişim yüzdesi ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (KW:7,08 p<0,05). Budesonid ve triamcinolone acetonide grubununun ortalaması Fluticasone propionate+BKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). (Şekil-6)

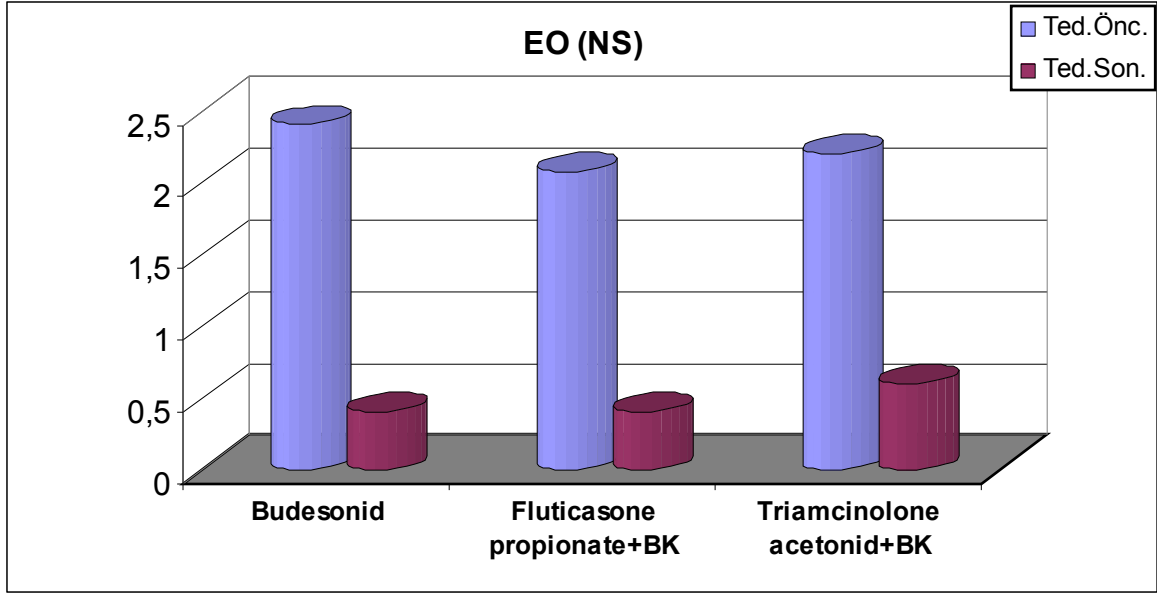
Üç tedavi grubundaki hastaların MK fark ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (KW:19,95 p<0,0001). Budesonid grubunu ortalaması Fluticasone propionate+BKK ve Triamcinolone acetonide+BKK gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p<0,01, p<0,001), Fluticasone propionate+BKK ve Triamcinolone acetonide+BKK arasında fark gözlenmemiştir (p>0,05). (Şekil-6)

Üç tedavi grubundaki hastaların MK değişim yüzdeleri ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (KW:24,30 $p<0,0001$). Budesonid grubunu ortalaması Fluticasone propionate+BKK ve Triamcinolone acetone+BKK gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,001$), Fluticasone propionate+BKK ve Triamcinolone acetone+BKK arasında fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Şekil-7)

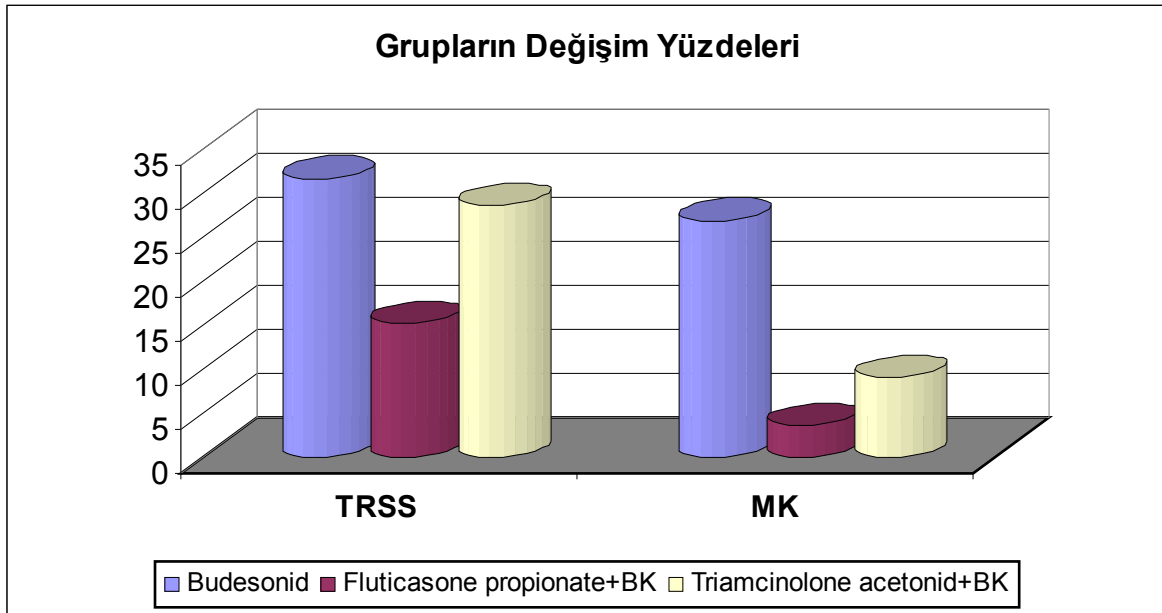
		MK (Ted. Önc.)	MK(Ted.Son.)	MK Fark
Yaş	r	0,603	0,627	0,18
	p	<0,0001	<0,0001	>0,05
Eo(Hmgr)	r	0,196	0,166	0,101
	p	>0,05	>0,05	>0,05
Eo(NS) Ted.Önce	r	0,592	0,484	0,322
	p	<0,0001	<0,001	<0,05
Eo(NS) Ted.Sonra	r	0,512	0,494	0,195
	p	<0,0001	<0,001	>0,05
TRSS Ted.Önce	r	0,288	0,142	0,26
	p	<0,05	>0,05	>0,05
TRSS Ted.Sonra	r	-0,044	0,002	-0,066
	p	>0,05	>0,05	>0,05
TRSS Fark	r	0,325	0,14	0,315
	p	<0,05	>0,05	<0,05
TRSS % Değişim	r	0,251	0,091	0,261
	p	>0,05	>0,05	>0,05
Yaş	r	0,603	0,627	0,18
	p	<0,0001	<0,0001	>0,05

Tablo-16

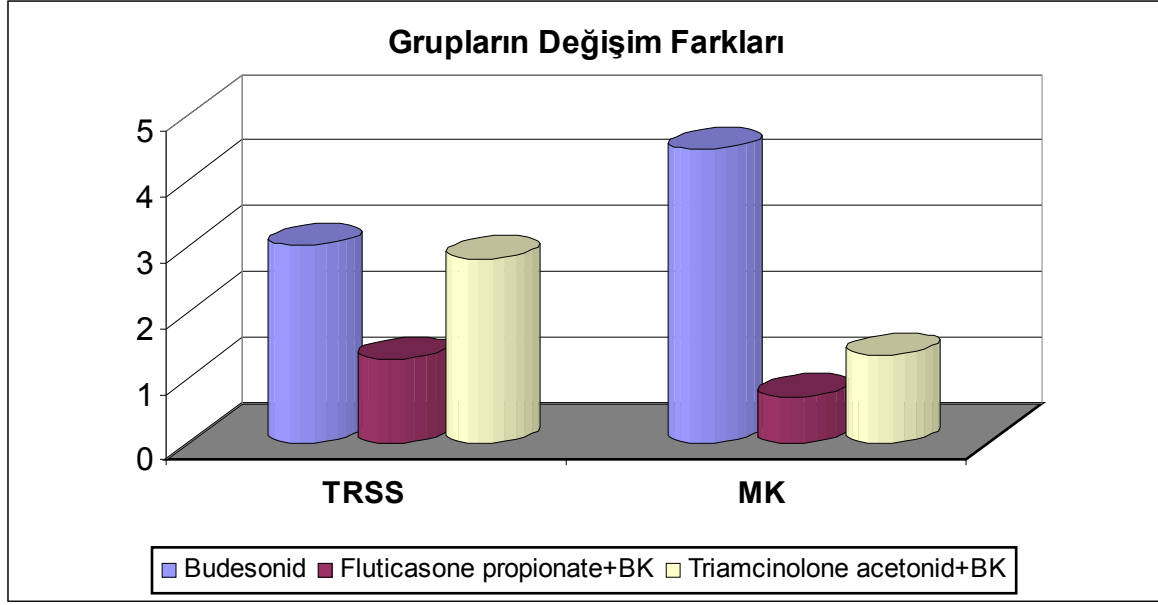
Şekil-5



Şekil-6



Şekil-7



İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde Mc. Nemar's testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Kısa ve uzun etkili vazokonstriktörler, ipratropium bromide, kromolin ve kortikosteroidler gibi çeşitli farmakolojik ajanların topikal nazal solüsyon formülleri nazal patolojilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (44).

Püskürtme pompası vasıtası ile burun mukozasına uygulanan formüllerin çoğu bakteri üremesini önlemek amacıyla koruyucu maddeler içermektedirler. Tavuk embriyosu trakeal mukozasında benzalkonyum klorür, chlorhexidine gluconate ve thimerosal gibi koruyucuların siliyer vurum frekansı üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, koruyucuların hepsinin siliotoksik etkileri olduğu daha önce gösterilmiştir (52).

Benzalkonyum klorür (BKK) de antimikrobiyal katkı maddesi olarak 1935'den beri klinik olarak kullanımda olan kuartern bir amonyum bileşimidir. Çeşitli kulak damlaları, oftalmik solüsyonlar, yeni doğan bakım ürünleri ve topikal nazal preparatlarda sterilitiyi sağlama amacıyla günümüze kadar kullanılmaktadır. "Journal of American College of Toxicology" dergisinde yer alan kozmetik içerik gözden geçirme panelinde, BKK' nın % 0,1'lik konsantrasyona kadar güvenle kullanılabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır (37). Ancak geçen yıllar içerisinde, BKK içeren intranazal ürünlerin burun epitelyumuna zarar verdiği ve/veya rinitis medikamentozaı kötüleştirdiğine dair yayınlar yapılmıştır (19,53,54). Ayrıca BKK' ün nazal mukosilyer klirensi uzattığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (55,56,57).

Van de Donk ve ark. ise benzalkonyum klorür'ün (0.01% wt/vol) diğer koruyuculara göre daha az siliotoksik olması nedeniyle, nazal damlalarda koruyucu olarak kullanılmasını önermişlerdir (52).

BKK' ün mukosilyer yan etkilerinin değerlendirilmesi için başlıca üç teknik kullanılmaktadır. Bunlar, siliyer hareket, siliyaların histolojik özellikleri ve mukosilyer klirensin incelenmesidir. BKK' nın biyolojik etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla her üç teknik de kullanılmaktadır.

BKK' nın nazal mukozal motilite üzerindeki etkisi birçok hayvan ve insan modelinde çalışılmıştır (58,52). Siliyer hareket ölçümü için BKK varlığı ve yokluğunda, dakikalar veya

saatler süresince siliyer atım frekansı fotometrik olarak ölçülebilmektedir. Joki ve ark. BKK'nın siliyer atım frekansı üzerindeki etkisini fare ve Gine domuzu trakeal mukozası üzerinde çalışmışlardır (59). Fare trakeal örneklerinde siliyer atım frekansındaki düşmenin BKK maruz kalma süresine ve konsantrasyonuna bağlı olduğunu bulmuşlardır. %0,01'lik konsantrasyonlarda siliyer aktivite beş dakika boyunca kesilmiştir. Gine domuzu trakeal örneklerinde ise %0,0025 lik konsantrasyonda 60 dakika boyunca %27'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Yine de yapılan bu çalışmalar BKK'nın halen kullanımda olan propylene glycol, chlorocresol ve thimerosal gibi koruyucu maddelerden daha güvenilir olmadığını göstermemektedir (58).

Stanley ve ark. sağlıklı gönüllülerin alt konkalarından aldıkları örneklerde yaptıkları çalışmalarda BKK konsantrasyonu ile siliostatik cevap arasında doz bağımlı bir ilişki ortaya koymuşlardır. Stanley ve ark. benzalkonyum klorür içeren nazal sprelerin siliyalar üzerindeki etkilerini, in vitro olarak sağlıklı insan nazal mukozasından alınan örneklerde (alt konka) incelediler. Bu çalışmada BKK içeren nazal sprelerin, in vitro koşullarda siliotoksik etkili olduğu gösterildi. Ancak, aynı çalışmada, bu ajanların topikal olarak nazal mukozaya uygulanmasından 15 dakika sonra nazal mukosiliyer klirens (sakkarin metodu ile) ve alınan nazal mukoza materyallerinin in vitro siliyer vurum frekansları ölçüldüğünde negatif bir etki saptanmadı (60).

Diğer bir çalışmada benzalkonyum klorür'ün siliyer vurum frekansı üzerindeki etkileri fare trakea mukozası ve insan nazal mukozasında araştırıldı. BKK'nın siliyer vurum frekansını baskılayıcı etkisinin insan nazal mukozasında diğerlerine göre daha az olduğu bildirildi (61).

Thiemo Hofmann ve ark. çalışmalarında BKK içeren ve içermeyen bir takım nazal sprelerin siliyer atım frekansı üzerine etkisini in vitro olarak karşılaştırmışlardır ki bu da mukosiliyer klirensi doğrudan etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Çalışmalarında BKK içeren üç nazal spre (fluticasone propionate, azelastine, levocabastine) ile BKK içermeyen bir nazal spre (budesonide) kullanmışlardır. BKK içeren ilk üç spre siliyer atım frekansında ciddi yavaşlamaya veya geri dönüşümsüz kesilmeye yol açarken, yalnızca budesonide içeren sprede sadece hafif dereceli geçici bir azalma tespit edilmiştir (16). Bu çalışmalar BKK'nın tek başına siliyer atım frekansında geri dönüşümsüz kesilmeye yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Berg ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada BKK'nın nazal mukozaya toksik olduğunu in vivo olarak göstermişlerdir (61). Çalışmalarında farelere BKK içeren ve içermeyen steroidli spreleri intranasal olarak 21 gün boyunca uygulamışlardır. BKK içeren

prepatların içermeyenlerin aksine siliyalarda azalma, mukozada pleomorfik değişiklikler, goblet hücrelerinde azalma gibi yan etkilere yol açtığını ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmadaki yan etkilerin de potansiyel olarak mukosilyer klirenste uzamaya yol açacağı açıktır.

Ainge ve ark. kortikosteroid içeren spreyleerin maymun nazal mukozasındaki etkilerini araştırmışlardır (62). Ainge çalışmasında BKK içeren iki spreyle kullanmıştır (fluticasone propionate, beclamethasone propionate). Daha sonra maymun nazal mukozalarını transmisyon elektron mikroskopisi ile incelemiştir. Kontrol gurubuyla spreyle kullanan grup arasında siliyalarda anatomik değişiklik saptamamıştır. Ainge ve ark. başka bir çalışmalarında kortikosteroidlerin in vivo etkilerini fare ve maymun nazal alt konka mukozasında transmission ve scanning elektron mikroskopisi ile araştırdılar. İnceleme sonunda BKK içeren kortikosteroid uygulanan grupta siliya sayısında farklılık olmadığı, scanning ve transmisyon elektron mikroskopisinde de mukozanın sağlam olduğu ve ultra-strüktürel değişiklikler olmadığı saptandı (63). Literatürle çelişmesine rağmen bu iki sonuç, mukosilyer fonksiyonun etkilenmediği anlamına gelmemektedir.

Diğer taraftan Braat ve ark. insan nazal epitelyumunda benzalkonyum klorür'ün siliyaların morfolojik ve fonksiyonel özellikleri üzerinde etkili olmadığını gösterdiler. Bu çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, 6 hafta süreyle allerjik rinitli hastalara BKK içeren fluticasone propionate spreyle, BKK spreyle ve plasebo tedavi verildi. Değerlendirme sonunda BKK'nın nazal mukozada in vivo olarak siliostatik etkisinin olmadığı görüldü. Elektron mikroskopik incelemelerde de BKK'nın negatif etkisi saptanmadı (62).

Steinvags ve ark. BKK içeren steroidli spreyleerin insan nazal mukozasında hasara yol açtığını in vitro olarak göstermişlerdir (61). Berg ve ark. da benzer şekilde insan nazal mukozasında yaptıkları in vitro çalışmalarda zararlı etki ortaya koymuşlardır (61).

Braat ve ark. ise insan nazal mukozasında yaptıkları incelemede, BKK' nın siliyalar üzerindeki fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerini göstermede başarısız olmuşlardır (62). Allerjik riniti olan 22 hasta üzerinde çift kör bir çalışma yapmışlardır. Hastalara altı hafta boyunca fluticasone propionate + BKK içeren nazal spreyle, sadece BKK içeren nazal spreyle ve plasebo spreyle uyguladılar. Fonksiyonel değerlendirmeyi tedavi öncesi ve sonrası sakkarin testi ile yaptılar. Tedavi sonrası alt konkanın anterior ucundan örnek alarak elektron mikroskobu ile incelediler. Sakkarin testinde, tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Anatomik incelemede de siliyalı hücre sayısında, gruplar arası anlamlı fark gözlenmedi.

Mukus ve siliyer sistemin birlikte etkileri değerlendirilirken, mukosiliyer transport ve mukosiliyer klirensin birbirinden ayrılması önemlidir. Mukosiliyer transport, bir hayvan modelinde, anatomik olarak tanımlanmış belirli bir bölgede, partiküllerin hareketini temsil eder. Bu, örneğin kurbağa damağında belirli bir mesafede, grafit partiküllerinin hareketinin ölçümü şeklinde olabilir (56). Mukosiliyer klirens ise solunan veya buruna çekilen aerosollerin eliminasyon süresidir ve tipik olarak "sakkarin testi" ile ölçülür.

Batts ve ark. kurbağa damağının mukosiliyer transport hızını incelemek amacıyla tasarlanan bir modelde benzalkonyum klorür'ün transportu durdurduğunu gösterdiler (56). Çalışma sonucunda %0.01'lik BKK uygulanması sonrası normalde 10 dakika olan mukosiliyer transport süresinin 200 dakikaya kadar uzadığını göstermişlerdir.

Aynı araştırmacı sağlıklı gönüllülerde yaptığı bir diğer çalışmada, benzalkonyum klorür'ün nazal mukosiliyer klirens üzerindeki etkisini sakkarin testi ve gama sintigrafi yöntemleri ile inceledi. Söz konusu çalışmada BKK' nın her iki yöntem neticesine göre de nazal mukosiliyer klirensi etkilemediği gösterildi ve bu sonucun bazı in vitro bulgulardan farklı olduğu bildirildi (57).

Klossek ve ark. perennial allerjik rinitli hastalarda, BKK içeren Triamcinolone acetonide (TAA) spreyin nazal mukoza kalınlığı ve mukosiliyer klirens üzerindeki etkilerini çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışma ile araştırdılar. 6 ay süreyle TAA+BKK kullanan hasta grubu ile setrizin tablet kullanan hasta grubunun, nazal mukoza kalınlığı ve indigokarmin sakkarin klirens testleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (64).

McMahon ve ark. benzalkonyum klorür'ün insan nazal mukozasındaki ani ve kısa dönem etkilerini, sağlıklı gönüllülerde in vivo olarak araştırdılar (55). 34 gönüllü deneye sakkarin testi uyguladılar. Daha sonra bu gönüllüleri on dakika süresince %0,02'lik BKK' ya maruz bıraktıktan sonra sakkarin testi uyguladılar. Sonuç olarak mukosiliyer klirens süresinde ortalama 760 saniyelik bir uzama tespit ettiler. BKK (%0.02 wt/vol) serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında 10 dakikalık temasta sakkarin klirensinde BKK aleyhine anlamlı uzama saptandı. Ancak, 2 haftalık düzenli BKK veya fluticasone propionate + BKK kullanımı ile serum fizyolojik arasında sakkarin klirens süresi ve siliyer vurum frekansı incelendiğinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı. BKK uygulaması sonrası gelişen sakkarin klirens zamanındaki hafif uzama büyük olasılıkla bu ajanın lokal anestetik etkisine bağlıdır; ancak bu uzama uzun süreli nazal steroid kullanımında sorun oluşturmamaktadır(21). Benzer olarak, diğer bir çalışmada allerjik rinitli hastalarda 1 yıl süreyle BKK içeren mometazone furoate sprey kullanımının nazal mukozada doku hasarına neden olmadığı saptandı (65).

Serum fizyolojik ile BKK'nın (0,1 mg/ml) sağlıklı insanlarda nazal mukoza üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada BKK akut ve uzun süreli (10 gün) olmak üzere iki farklı zaman aralığında nazal mukozaya uygulandı. Nazal semptomlar ve nazal lavaj sıvısındaki alfa 2-makroglobulin ve fukoz seviyeleri plazma eksudasyon ve glandular sekresyon göstergeleri olarak ölçüldü. BKK akut kullanımda nazal mukozada yanma ve hassasiyete ve nazal sekresyonda artışa neden oldu. Ancak 10 günlük kullanımda istenmeyen semptomatik etki ve mukozadaki eksüdatif reaksiyon saptanmadı (20).

Van de Donk ve ark. BKK'nın mukosilyer klirens üzerine etkisini incelemişlerdir fakat mukosilyer klirensde anlamlı bir uzama tespit edememişlerdir (66). Ancak bu çalışmada kullanılan BKK konsantrasyonları piyasada mevcut olan preparatlardan daha düşüktür.

Berg ve ark. benzalkonyum klorür içeren oksimetazolin spreyin farklı süre ve değişik konsantrasyonlarda nazal mukoza üzerindeki in vitro etkilerini scanning ve transmission elektron mikroskopisi ve silyer vurum hızı ölçümü ile araştırdılar. Konsantrasyon azaldıkça, dokular morfolojik özelliklerini daha uzun süre korudular. Örneğin %3'lük oksimetazolin uygulanan dokularda hiçbir morfolojik değişiklik olmadığı görüldü. Aynı zamanda süre azaldığında da, dejeneratif değişikliklerin az olduğu saptandı. İn vivo kullanımda nazal mukozayı kaplayan mukus içinde oksimetazolin seyreltik olabilir ya da mukosilyer sistem spreyin mukozada kalma süresini kısaltabilir. Dolayısıyla in vitro ve in vivo çalışmalar arasındaki farklılıklar bu özellikler ile açıklanabilir.

İN vitro ve in vivo çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar solunum mukozasının topikal olarak uygulanan ajanlara karşı koruyucu mekanizması ile açıklanabilir. Koruyucular nazal mukozayı kaplayan nazal sekresyonlarla seyreltik olabilirler, ya da süregelen mukosilyer hareket ile nazal mukozadan temizlenebilirler. Ainge ve ark. mukus örtüdeki proteinlerin benzalkonyum klorür'ü inaktive edebileceklerini öne sürmüştür (63). Diğer taraftan bu doğal koruyucu özellikler kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir.

Biz çalışmamıza, klinik bulgular ve RAST testi sonuçlarına göre "allerjik rinit" tanısı koyduğumuz 45 hastayı dahil ettik. Hastaları 3 gruba böldük. Birinci grup yalnızca budonide, ikinci grup fluticasone propionate (FP) + benzalkonyum klorür (BKK), üçüncü grup ise triamcinolone acetone (TA) + BKK içeren sprey kullandı. Kısaca, 1. grup benzalkonyum klorüre maruz kalmayan, diğer iki grup ise benzalkonyum klorüre maruz kalan hastalar olarak seçildi. Mukosilyer klirens süresinde, birinci grupta $4,46 \pm 3,76$ dk (% $26,79 \pm 13,87$) gibi belirgin bir kısalma ortaya çıkarken, ikinci grupta $0,71 \pm 1,55$ dk (% $3,58 \pm 9,31$), üçüncü grupta ise $1,33 \pm 1,35$ dk (% $9,04 \pm 7,82$) gibi bir kısalma tespit edildi (Tablo-14). Üç tedavi grubundaki hastaların MK değişim yüzdeleri ortalamaları arasında

istatistiksel farklılık gözlemlendi (KW:24,30 p<0,0001). Budesonid grubunun ortalaması, Fluticasone propionate + BKK ve Triamcinolone acetonide + BKK gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p<0,001), Fluticasone propionate+BKK ve Triamcinolone acetonide+BKK arasında ise fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo-14). Her üç grupta da steroidli sprey kullanımına bağlı olarak allerjik rinitin yol açtığı lokal fizyopatolojik değişikliklerin düzelmesi beklenen bir sonuçtur. Zaten bu da her üç grupta TRSS ve nazal sürüntü sonuçlarındaki iyileşmeden anlaşılmaktadır. Ancak mukosilyer klirensin de TRSS ve nazal smear ile doğru orantılı olarak düzelmesi beklenirken, 2. ve 3. grupta, 1. grupla kıyaslandığında % değişim istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil-6, Şekil-7). Bu da literatürde BKK' nın bahsi geçen mukosilyer klirens üzerindeki toksik etkisi ile paralellik göstermektedir.

Kortikosteroidler allerjik enflamasyonu birçok aşamada baskılayabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda, nazal mukozadaki allerjik cevabın geç fazının, Th-2 tip sitokinler olan IL-4 ve IL-5'in ekspresyonundaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. B hücreler tarafından üretilen antijenlerde eozinofili lehine izotip kayması için IL-4 gereklidir. IL-4 ayrıca, eozinofil adezyonunu ve kandan hücreye geçişini arttıran vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VHAM-1)'in endotelyum üzerinde ekspresyonunu arttırmaktadır. IL-5 hem hematopoetik uyarıcı faktör olarak eozinofillerin kemik iliğinde gelişmesini hızlandırır hem de lokal olarak enflamasyon bölgesinde eozinofillerin göç etme, çoğalma ve hayatta kalımını arttırır. Th-2 tip sitokinlerin aksine, INF-gama'nın da dahil olduğu Th-1 tip sitokinlerin üretiminde artış olmaz. Bu da INF-gama'nın Th-2 sitokin üretimi üzerinde baskılayıcı, Th-1 sitokin üretimi üzerindeki uyarıcı etkisi olduğu bilgisi ile uyumludur.(1,14)

Kortikosteroidler yapısal olarak hidrokortizona bağlı doğal ve sentetik ilaçlardır. Antienflamatuar etkilerini tek tip endojen kortikosteroid reseptörüne bağlanarak gösterirler (67, 68). Kortikosteroidler antienflamatuar medyatör sentezinden sorumlu genlerin transkripsiyonunu değiştirir, enflamasyon öncesi medyatörlerin sentezini azaltır. Ek olarak enflamasyon hücrelerinin hücumuna da katkıda bulunurlar (67,69).

Topikal kortikosteroidler allerjik rinitte etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır ve alerjen sunumuna karşı oluşan cevabın hem ani hem de geç fazını baskılayabildikleri ispatlanmıştır. Yüksek etkinliği, düşük sistemik biyoaktivitesiyle hızlı metabolize olan intranasal kortikosteroidler 1974 yılında ilk defa perennial rinit tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve sistemik kortikosteroidler kadar etkili olduğu gözlenmiştir. İlk kullanılan steroid moleküllerinden sonra ikinci kuşak steroid bileşikler kullanıma sunulmuştur. Bu moleküller arasında mometazone furoate, budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone

propionate ve triamcinolone acetonide yer alır (10). Bu ajanların düzenli kullanımı, allerjik rinit belirtileri olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve kaşıntı gibi semptomları çocuk ve yetişkinlerde etkin olarak azaltmaktadır (2-7,11-13).

Literatürde topikal intranazal steroidli sprelerin perennial allerjik rinit üzerindeki etkinliğinin ölçülmesi amacıyla çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunlar arasında nazal ve oküler semptom skorlaması, RQLQ (Rinitis Quality of Life Questionnaire), rinomanometrik ölçümler ve nazal sitolojik ölçümler yer almaktadır (2,6,11,12). Biz çalışmamızda topikal steroid içeren üç farklı intranazal spreyn perennial allerjik rinit üzerindeki etkinliğini araştırmak amacıyla hastalara tedavi öncesi ve sonrası TRSS (Total Rinitis Symptom Skorlaması) ve nazal sürüntüde sitolojik inceleme uyguladık. Tedavi öncesi, nazal sürüntüde eozinofili ve TRSS değerleri literatürde allerjik riniti olan hastaların değerleri ile paralellik göstermekteydi (2,12,14).

TRSS sonuçları değerlendirildiğinde her üç grupta da tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir (Şekil-4) ki bu da literatür lehinedir (2,6). Ayrıca üç tedavi grubundaki hastaların TRSS fark ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir. (KW:7,33 $p<0,05$). Budesonid ve triamcinolone acetonide+BKK grubununun ortalaması Fluticasone propionate+BKK grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere perennial allerjik rinit semptomlarının baskılanmasında topikal intranazal steroidli spreler oldukça etkindir. Bunun yanı sıra, bizim çalışmamız göz önüne alındığında, budesonide ve triamcinolone içeren sprelerin fluticasone içeren sprelerden daha etkin olduğu ortaya çıkmıştır.

Orgel ve ark. iki hafta steroidli spre kullanımı sonrası tedavi etkinliğini semptom skoru, rinomanometrik ölçüm ve nazal sitolojik inceleme ile araştırmışlardır (41). Çalışmalarının sonuçları nazal steroid kullanımının perennial allerjik rinit semptomlarını baskılamada oldukça etkin olduğunu göstermektedir ki bu da bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.

Meltzer ve ark. perennial allerjik riniti olan hastalarda intranazal fluticasone propionate içeren spre kullanımının nazal sitoloji üzerine olan etkisini araştırmışlardır (14). Çalışmalarının sonucunda nazal eozinofilide tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında ciddi bir düşüş gözlenmiştir.

Nazal sürüntüde eozinofili değişimi göz önüne alındığında da her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiştir. Bu nazal eozinofili ile TRSS arasında doğrudan bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu ilişki objektif bir gösterge olan nazal smear ile subjektif değerlendirme olan TRSS arasında bağlantı kurabilmemizi sağlamaktadır.

ÖZET

Allerjik rinit, birtakım alerjenlere karşı, IgE kontrolünde erken ve geç faz immün cevabı takiben oluşan nazal mukozal enflamasyon ile karakterize, erişkinlerin %10–30, çocukların % 40'ını etkileyen ciddi bir halk sağlığı problemidir. En belirgin semptomları hapşırma, temiz burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda kaşıntı olan allerjik rinitin kesin tedavisi alerjenden tamamen kaçınmaktır. Ancak yaşanan mekânların alerjenlerden tamamen arındırılması mümkün değildir. Bu nedenle uygulanan tedaviler arasında, hedef organda allerjik rinit semptomlarına yol açan nazal enflamasyonu baskılamak en sık tercih edilen ve tatminkâr sonuç veren yöntemdir. Bu amaca en etkin hizmet eden ilaçlar, steroid içeren topikal intranazal spreylere (1,8,9,11–13,70).

Bu çalışmada, hikâye ve laboratuvar testleri ışığında allerjik rinit tanısı konan hastalarda benzalkonyum içeren ve içermeyen steroidli intranazal spreynin mukosilyer klirens ve klinik tablo üzerine etkisi incelenmiştir. Mukosilyer klirens inhale edilen ya da solunan aerosollerin eliminasyonunun ölçümüdür ve sakkarin testi bu ölçüm için kullanılan yöntemlerden biridir (47). Biz de çalışmamızda mukosilyer klirens ölçümü için sakkarin testini kullandık. Steroid içeren topikal intranazal spreylere klinik etkinliğini tespit etmek için ise Total Rinitis Semptom Skoru ve nazal sürüntüde eozinofili incelemesini kullandık. Bu testler hastalara tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez uygulandı.

Çalışmamıza, hastanemiz polikliniğine Mart 2004-Ağustos 2004 tarihleri arasında başvuran, klinik bulgular ve laboratuvar testleri esas alınarak allerjik rinit tanısı konmuş 45 hasta dahil edildi. Hastalar rasgele 15'er kişilik üç gruba bölündü. Birinci grup benzalkonyum klorür içermeyen diğer iki grup ise benzalkonyum içeren steroidli intranazal spreyni kullandı.

Tedavi öncesi ve sonrası mukosilyer klirens ölçümleri değerlendirildiğinde, her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edildi. Bu düzelme göz önüne alarak steroidli spreylere nazal mukozadaki mevcut enflamasyonu ve sekresyonu azaltıp, mukosilyer klirensi dolaylı olarak düzelttiği sonucuna vardık. Fakat bu düzelme birinci grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Biz bu farkı benzalkonyum klorürün

diğer iki grup üzerindeki, literatürde varlığı tartışılan toksik etkisinin bir sonucu olarak değerlendirdik.

Total Rinitis Semptom Skoru ve nazal sürüntüde eozinofili değerlerinde ise tedavi sonrası yine istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edildi. Böylelikle nazal steroidli sprelerin allerjik rinitte oldukça etkin klinik düzelme sağlayabildiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Wright E.D.,Christodoulopoulos P.,Small P.,Frenkiel S.:Th-2 type cytokine receptors in allergic rhinitis and in response to topical steroids.Laryngoscope 1998;108:1528-33
- 2.Meltzer E.O.,Jalowsky A.A.,Orgel H.A.,Haris A.G.:Subjective nad objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis:effects of therapy with mometasone furoate nasal spray.J Allergy Clin Immunol 1998;102:39-49
- 3.Salib R.J.,Lee A.D.,Howarth P.H.:Allergic Rhinitis:past,present and the future.Clin Otolaryngol 2003;28:291-303
- 4.Berger W.:Overview of allergic rhinitis.Ann Allergy Asthm Immunol 2003;90:7-12
- 5.Rosenwasser L.J.:Treatment of allergic rhinitis.Am Jour Med 2002;113:17-24
- 6.Barood F.M.:Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management.Otol Head Neck Surg 2003;128:616-31
- 7.Kublik H.,Vidgren M.T.:Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorbtion.Advanced Drug Delivery Reviews 1998;29:157-77
- 8.Passali D.,Mosques R.:International conference on allergic rhinitis in childhood.Allergy 1999;54:4-34

9. Onrust S.V., Lamb H.V.: Mometasone furoate: a review of intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:725-45

10. Mygind N., Lund V.: Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin Immunother* 1996;5:122-136

11. Naclerio N.M., Baroody F.M., Bidani N., Tineo D.M., Penney B.C.: A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2003;128:220-6

13. Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F., Blom H., Klein-Jan A.: Allergic rhinitis and inflammation: effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997;52:29-32

12. Orgel H.A., Meltzer E.O., Kemp J.P., Welch M.J.: Clinical, rhinomanometric, and cytologic evaluation of seasonal allergic rhinitis treated with beclomethasone dipropionate as aqueous nasal spray or pressurized aerosol. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:858-64

14. Meltzer O.E., Orgel H.A., Rogenes P.R., Field E.A.: Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:708-15

15. Valdes C.A., Blomgren J., Weiler D., Gleich G.J., Reed C.E., Field E.A., Wisniewski M.E., Pobiner B.F.: The effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on eosinophils and cytokines with ragweed allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997;19:273-81

16. Hofmann T., Gugatschga M., Koidl B., Wolf G.: Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:440-5

17. Marple B., Roland P., Benninger M.: Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:131-41

18. Cureoglu S., Akkus M., Osman U., Yaldiz M., Oktay F., Can B., Guven C., Tekin M., Meric F.: The effect of benzalkonium chloride on rabbit nasal mucosa in vivo: an electron microscopy study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:362-4

19. Graf P.:Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. *Respir Med* 2001;95:728-33
20. Storaas T., Andersson M., Persson C.G., Steinsvag S.K., Marko-Varga G., Greiff L.: Effects of benzalkonium chloride on innate immunity physiology of the human nasal mucosa in vivo. *Laryngoscope* 2000; 110:1543-7
21. Scadding G.K.: Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther* 2000;22:893-5
22. Cho J.H., Kwun Y.S., Jang H.S., Kang J.M., Won Y.S., Yoon H.R.: Long-term use of preservatives on rat nasal respiratory mucosa: effects of benzalkonium chloride and potassium sorbate. *Laryngoscope* 2000;110:312-7
23. Keleş N.: Nazal spreylerde kullanılan benzalkonyum klorürün mukozal etkileri. *Turk Arch Otolaryngol* 2003;41:31-35
24. Richards D.H.: Preservation of nasal sprays. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:585-6
25. Aberg N., Sundel J., Eriksson B.: Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996;51:232-37
26. Kontou-Karakitsos K., Salvaggio J.E., Mathews K.P.: Comparative nasal absorption of allergens in atopic and nonatopic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol* 1975;55:241-248
27. Persson C.G., Erjefalt J.S., Andersson M.: Epithelium, microcirculation, and eosinophils: new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy* 1997;52:241-55
28. Naclerio R.M.: Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:7-13
29. Bradding P., Feather I.H., Wilson S.: The effects of seasonal exposure to allergic nasal immunoreactivity and its modulation by fluticasone propionate. *Thorax* 1993;48:1059

- 30.Bradding P.,Mediwake R., Fheather I.H.:TNF-alfa is localized ton asal mucosal mast cells and is released in acute allergic rhinitis.Clin. Exp. Allergy 1995;25:406–15
- 31.Otsuka H.,Kusumi T.,Kanai S.:Stem cell factor mRNA expression and production in human nasal epithelial cells: contribution to the accumulation of mast cells in the nasal epithelium of allergy.J. Allergy Cli. Immunol.;102:757-64
- 32.Klementsson H.,Venge P.,Andersson M.:Allergen induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes;111:776-84
- 33.Hanazawa T.,antuni J.D,Kharitonov S.A.:Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patiants with allergic rhinitis.J. allergy Clin. Immonol 2000:105;58–64
- 34.Bascom R.,Wachs M.,Naclerio R.M.:Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. J. Allergy Clin. Immunol. 1988;81:580–89
- 35.Godthelp T.,Fokkens W.J.,Kleinjan A.:Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patiants with allergic rhinitis during allergen provocation. Clin. Exp. Allergy 1996;26:677–88
- 36.Hawoth P.H.,Bradding P.,Quint D.:Cytokines and airway inflammation. Ann N. Y. Acad. Sci. 1994;725:69–82
- 37.Liebert M.A.:Final report on the safety assessment of benzalkonium chloride.J Am Coll Toxicoll 1989;8:589-625
- 38.Hallen H.,Enderdal J.,Graf P.:Flutikasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in the treatment of rhinitis medicamentosa.Clin Exp Allergy 1997;27:552-8.
- 39.Anderson I.,Camner P.,Jensen P.L.,Philipson K.,Proctor D.F.:Nasal clearance in monozygotic twins.Am Rev Respir Dis 1974;110:301-5

40. Tay H.L., Armoogum N., Tan L.K.S.: Nasal mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol* 1997;22:68-70

41. Ho J.C., Chan K.N., Hu W.H., Lam W.K., Zheng L., Tipoe G.L., Sun J., Leung R., Tsang K.W.: The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *AJRCCM* 2001;163:983-88

42. Selimoğlu M.A., Selimoğlu E., Kurt A.: Nasal mucociliary clearance and nasal and oral pH in patients with insulin dependent diabetes. *Ear, Nose & Throat Journal* 1999;78:585-3

43. Hady M.R.A., Shehata O., Hassan R.: Nasal mucociliary function in different diseases of nose. *Jour Laryngol Otol* 1983;97:497-502

44. Bernstein I.L.: Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:39-44

45. Jong D.C., Stolwijk T., Kuppens E., Keizer R., Van Best J.: Topical timolol with or without benzalconium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the human cornea in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:221-4

46. Klein G.F., Sepp N., Fritsch P.: Allergic reactions of benzalconium chloride? Do the use test!. *Contact Dermatitis* 1991;25:221-4

47. Lale A.M., Mason J.D., Jones N.S.: Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol* 1998;23: 388-96

48. Richards D.H.: Preservation of nasal sprays. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 595-6

49. Kuboyama Y., Suzuki K., Hara T.: Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *J Toxicol Sci.* 1997;22:153-60

50.Hallen H.,Graf P.:Benzalkonium chloride in nasal decongestive sprays has a long-lasting adverse effect on the nasal mucosa of healthy volunteers.Clin Exp Allergy 1995;25:401-5

51. Passali D.,Piragine F.:A comparison of azelastin nasal spray and cetirizine tablets in the treatment of allergic rhinitis.J Int Med Res 1994;22:17-23

52.Van de Donk H.J.,Muller-Plantema I.P., Zu dema J., Merkus F.W.: The effects of preservatives on the ciliary beat frequency of chicken embryo tracheas. Rhinology 1980;18:119-33

53.Graf P.: Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa.Clin Ther 1999;21:1749-55

54.Graf P.,Enerdal J.,Hallen H.:Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis.Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1128-32

55.McMahon C.,Darby Y.,Ryan R.,Scadding G.:Immediate and short-term effects of benzalkonium chloride on the human nasal mucosa in vivo.Clin Otolaryngol 1997;22:318-22

56.Batts A.H.,Marriott C.,Martin G.P.,Wood C.F.Bond S.W.:The effect of some preservatives used in nasal preparations on the mucus and ciliary components of mucociliary clearance.J Pharm Pharmacol 1990;42:145-51

57.Batts A.H.,Marriott C.,Martin G.P.,Bond S.W.,Greaves J.L.,Wilson C.G.:The use of a radiolabelled saccharin solution to monitor the effect of the preservatives thiomersal, benzalkonium chloride and EDTA on human nasal clearance.J Pharm Pharmacol 1991;43:180-5

58.Van de Donk H.J.,Van den Heuvel A.G.,Zuidema J.,Merkus F.W.:The effects of nasal drops and their additives on human nasal mucociliary clearance.Rhinology 1982;20:127-37

59. Joki S., Saano V., Nuutinen J., Virta P., Karttunen P., Silvasti M.: Effects of some preservative agents on rat and guinea pig tracheal and human nasal ciliary beat frequency. *Am J Rhinology* 1996;10:181-6
60. Stanley P.J., Griffin W.M., Wilson R., Greenstone M.A., Mackay I.S., Cole P.J.: Effect of betamethasone and betamethasone with neomycin nasal drops on human nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 1985;40:607-12
61. Berg O.H., Lie K., Steinsvag S.K.: The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy*. 1997;52:627-32.
62. Braat J.P., Ainge G., Bowles J.A., Richards D.H., Van Riessen D., Visser W.J.: The lack of effect of benzalkonium chloride on the cilia of the nasal mucosa in patients with perennial allergic rhinitis: a combined functional, light, scanning and transmission electron microscopy study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:957-65
63. Ainge G., Bowles J.A.K., McCormick S.G., Richards D.H., Scales M.D.C.: Lack of deleterious effects of corticosteroid sprays containing benzalkonium chloride on nasal ciliated epithelium: in vivo results in laboratory animals. *Drug Invest* 1994;8:127-33
64. Klossek J.M., Laliberte F., Laliberte M.F., Mounedji N., Bousquet J.: Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histologic aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 2001;39:17-22
65. 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. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:648-54
66. Pedersen S., O'byran P.: A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52:1-34
67. Barnes P.J., Pedersen S., Buse W.W.: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids; new developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:51-53

68. Myngind N., Naclerio R.M.: Intranasal corticosteroids; rhinitis mechanisms and management. Marcel Dekker Inc 1999;221-226

69. Stanley J., Szeffler M.D.: Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2001;108:26-31

70. Holmberg K., Pipkorn U.: Influence of topical beclometazone dipropionate suspension on human nasal mucociliary activity. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:625-7