

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
2. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ: Prof. Dr. EROL EGELİ

**OKSİMETAZOLİN, BUDESONİDE VE SODYUM  
KROMOGLİKATIN SAĞLIKLI SIÇAN NAZAL MUKOZASI  
ÜZERİNDE YARATTIĞI HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. HANDE SENEM ESEN DEVECİ

İSTANBUL 2006

## ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Kliniğinde uzmanlık eğitim süremce bilgi ve deneyimlerini esirgemeyip, bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve yanında çalışmaktan gurur duyduğum Klinik Şefimiz Sn.Prof.Dr.Erol EGELİ'e;

Asistanlığımın ilk yıllarında bizlere yol gösteren, bilgi ve tecrübesinden yaralandığım Sn.Op.Dr.Osman KARAASLAN'a;

Asistanlığım boyunca desteğini her zaman için histiğim Sn.Doç.Dr.Önal GÜRSAN'a;  
Geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince hep yanımızda olan, bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren Sn.Op.Dr.Tanju GÖKÇEER'e;

Asistanlığım süresince desteklerini gördüğüm Sn.Op.Dr.Çelik KOLDAŞ'a ve Sn.Doç.Dr.Çağatay OYSU'a;

Asistanlığım boyunca bana her konuda yardımcı olan Sn.Op.Hülya Kahve NOŞARİ'e, Sn.Op.Sema ZER TOROS'a, Sn.Op.Bariş NAİBOĞLU'a, Sn.Op.A.Çınar AKKAYNAK'a ve Sn.Op.Dr.Celil USLU'a;

Tezimin hazırlanma sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı ile Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği tüm çalışanlarına;

Tüm asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım asistan ve hemşire arkadaşlarıma, hastane personelimize;

Asistanlığım ve tezimin hazırlanması süresince bana her zaman için destek olan eşim Dr.İldem DEVECİ'e, annem Münire ESEN'e ve babam Prof.Dr.H.Öner ESEN'e çok teşekkür ederim.

**Dr. H. Senem ESEN DEVECİ**

## İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ .....	1
II.	GENEL BİLGİLER .....	3
	A.İNSAN NAZAL ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ .....	3
	B. SIÇAN NAZAL ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ .....	13
	C. ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLAR .....	15
	D. RİNİTLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI .....	19
III.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
IV.	BULGULAR .....	25
V.	TARTIŞMA .....	35
VI.	SONUÇ .....	45
VII.	ÖZET .....	46
VIII.	KAYNAKLAR .....	47

# I. GİRİŞ

Rinitler toplumda en sık karşılaşılan hastalık gruplarından biridir. Değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda rinitlerin görülme sıklığı %10-40 olarak bildirilmiştir (20). Hastalığın ölümcül olmaması nedeniyle bu kadar sık rastlanmasına rağmen hastalar ve hekimler tarafından çok önemsenmemektedir. Ancak bu durum hastanın hayat kalitesini kötü yönde etkiler. Ayrıca gerek rinitlerin, gerekse rinit komplikasyonlarının doğrudan tedavi giderleri, dolaylı olarak işgücü ve okul günü kayıplarıyla birleşince sosyoekonomik sorun oluşturmaktadır(23).

Burun tıkanıklığının tedavisinde kullanılan topikal nazal dekonjestanlar, vazokonstriksiyona yol açan ve  $\alpha$ -adrenerjik reseptörleri stimüle ederek mukozadaki ödemi azaltan semptomimetik ilaçlardır. Bu ilaçlar yaygın olarak kullanılsa da rebound riskine bağlı olarak tedavi süreleri 3-5 gün ile sınırlandırılır(81).

İlk çıkan topikal vazokonstriktörler kısa dekonjestif etkisi olan efedrin içeren preparatlardır. Bu preparatların uzun dönem kullanımında burun tıkanıklığı ve tolerans gelişimi sık görülür(34). Tedavi sonrasında görülen burun tıkanıklığı ilacın dekonjestif etkisinin kaybolması sonrasında oluşan rebound fenomenine bağlıdır. Burun tıkanıklığı daha fazla vazokonstriktör ilaç kullanımı ile ortadan kalkar ve her seferinde tolerans gelişmesine bağlı olarak artan dozlarda ilaç kullanılması gerekir. Hastalar tamamen ilaca bağımlı hale gelir. Bu durum “*Rinitis Medikamentoza*” olarak adlandırılır. Ana maddesi efedrin olan preparatlar ile bu rebound fenomeni sık rastlanır bir durumdur(34).

Modern vazokonstriktör ajanlar, oksimetazolin ve ksilometazolin ile rinitis medikamentoza gelişme riski daha azdır(34). Ancak yüksek doz ve uzun dönem kullanımlarında bu maddeleri içeren preparatlarla da rebound konjesyon görülebilir ve mukozada histopatolojik değişiklikler oluşur. Rinitis medikamentoza, nazal hiperaktivite, mukozal ödem ve tolerans gelişimi olarak tariflenir.

Benzalkonyum klorür göz, kulak ve burun damlaları ile spreylerinde koruyucu olarak sıklıkla kullanılan bir maddedir. Bu maddenin ilaçlara katılmasının amacı mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektir. Bu maddenin uzun dönem kullanımı sonucunda nazal mukoza üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve rinitis medikamentoza neden olduğu savunulmaktadır(34).

Topikal steroidler özellikle rinit ve steroid tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Steroid içeren preparatların nazal mukoza üzerindeki zararlı etkileri gözardı edilebilecek

düzydedir. Ancak benzalkonyum klorür içeren preperatların içerdikleri bu maddeye bağılı olarak mukoza üzerinde toksik etki ortaya çıkarttığı savunulmaktadır(13).

Kromoglikatların etkinliğı mast hücre duvarı ve IgE antijen bağlanımı sonucu gelişen intrasellüler olaylar yoluyla olmaktadır. Kromolinlerin allerjen ile temas öncesinde kullanılmaları iyi sonuç vermekte, temas sonrası ortaya çıkan belirtiler üzerinde yeterince etkili olmamaktadırlar(76).

Ülkemizde hastaların ilaçlara endikasyon olmadan kolaylıkla ulaşmaları, kendi kendilerine tedavi almaları oldukça sık rastlanır. Yapılan araştırmalarda topikal dekonjestanların uzun süreli kullanımında nazal mukozada kronik inflamasyon, ödem ve mukosilyer transport bozukluğu, topikal kortikosteroidli spreylere ise epistaksis, krutlanma ve mukozal atrofi gelişebilir(45). Buradan yola çıkarak çalışmamızda nazal patolojilerde kolaylıkla erişilebilen burun spreylere sağılıklı sıçan burun mukozası üzerindeki etkileri karşılaştırıldı. Sonuç olarak hekimler kötüye kullanılan tedavinin nelere yol açacağını bilirse önlemini de buna göre alacaktır.

Biz çalışmamızda rinitte ve üst solunum yolu hastalıklarında topikal olarak kullanılan üç ayrı preperatın (Oksimetazolin, budesonid, sodyum kromoglikat) sağılıklı sıçan nazal mukozasındaki etkilerini görmek üzere bu çalışmayı planladık. Bu preperatların nazal mukoza üzerindeki etkilerini histopatolojik olarak araştırdık. Seçilen sıçanlarda bilinen üst solunum yolu hastalığının olmaması, çalışmamız üzerine olabilecek muhtemel istenmeyen mukozal etkilerin önüne geçilmesini sağladı.

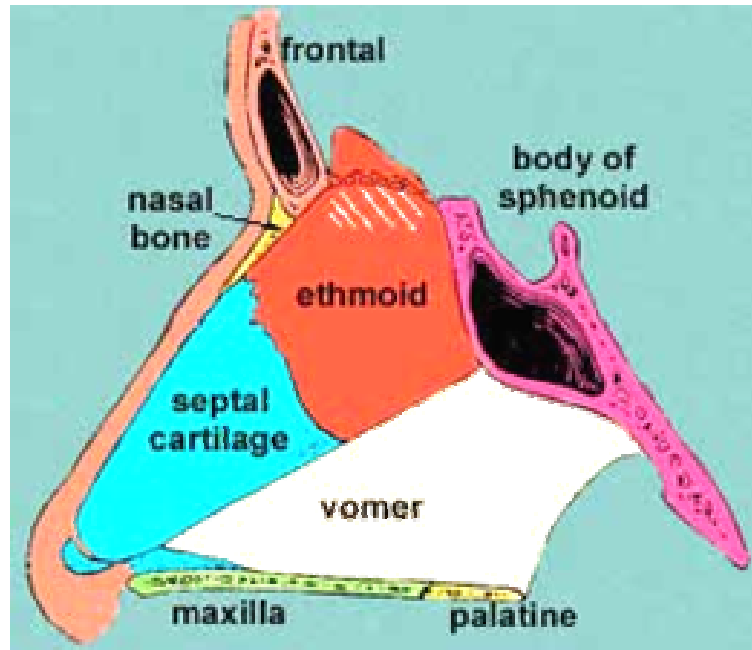
## II. GENEL BİLGİLER

### A. İNSAN NAZAL ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

#### ANATOMİ:

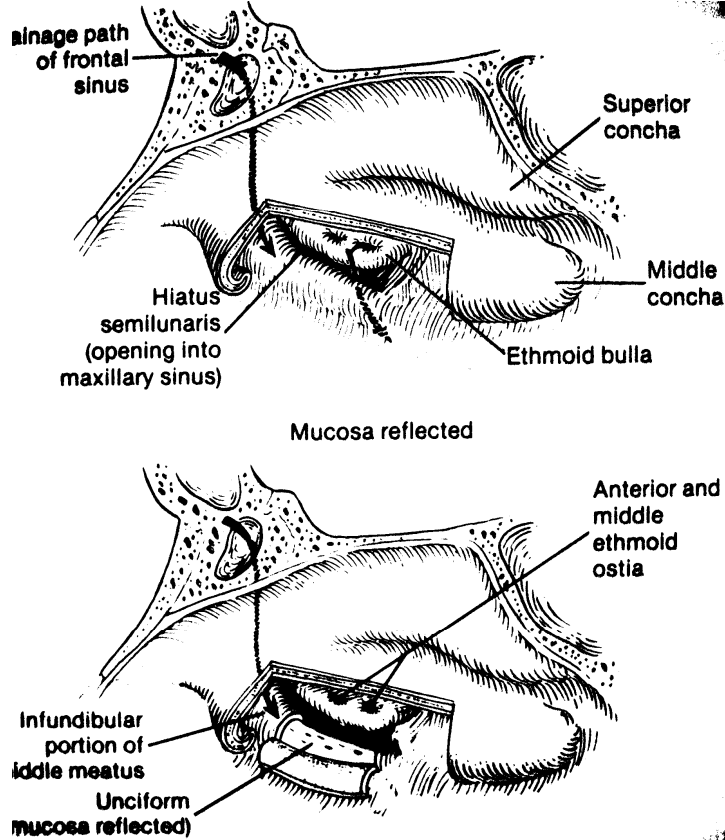
Burun, üst solunum yolunun başlangıç noktasıdır. Nazal kavite, apertura piriformisten başlayıp posterior koanada sonlanır. Nazal septum kaviteyi ortadan ikiye ayırır. Kavite tabanda geniş olup yukarı çıkıldıkça dardır. Nazal kavitenin tavanı önden arkaya doğru alar kıkırdaklar, nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spini, etmoid kemiğin gövdesi ve sfenoid kemiğin gövdesi tarafından oluşturulur. Kavitenin tavanının büyük bir bölümünü kribroform lamina oluşturur ve içinden olfaktör sinir lifleri geçerek burnun her iki lateral ve medial duvarlarının en üst bölümlerinin müköz membranlarında dağılırlar. Nazal kavite kribriform bölge seviyesinde genişliği 5mm kadardır. Nazal kavitenin tabanının ön  $\frac{3}{4}$ 'ü maksiler kemiğin palatal çıkıntıları, arka  $\frac{1}{4}$ 'ü ise palatin kemiğin horizontal kısmı tarafından oluşur (25,35).

Nazal septum bir orta hat yapısıdır ve üstte etmoid kemiğin perpendiküler laminası, önde kuadrangüler kıkırdak ve membranöz kolumella; altta vomer, maksilla ve palatin kemikler; arkada sfenoid krest ile sınırlıdır. Nazal septum kranial  $\frac{1}{3}$ 'te üst lateral kıkırdak ile devamlıdır(6).



Şekil 1: Nazal septumu oluşturan yapılar

Nazal kavitenin lateral duvarı maksillanın nazal yüzü, alt konka, etmoid kemiğin orta ve üst konkası ve palatin kemiğin perpendiküler laminası tarafından oluşturulur(35). Horizontal yerleşimli konkolar nazal kaviteyi meatuslara böler ve nazal mukozal yüzeyi 100-200 cm<sup>2</sup> artırır (25). Üst ve orta konka arasındaki boşluğa *üst meatus*, orta ve alt konka arasındaki boşluğa *orta meatus*, alt konkanın altında kalan boşluğa ise *alt meatus* denir(35).

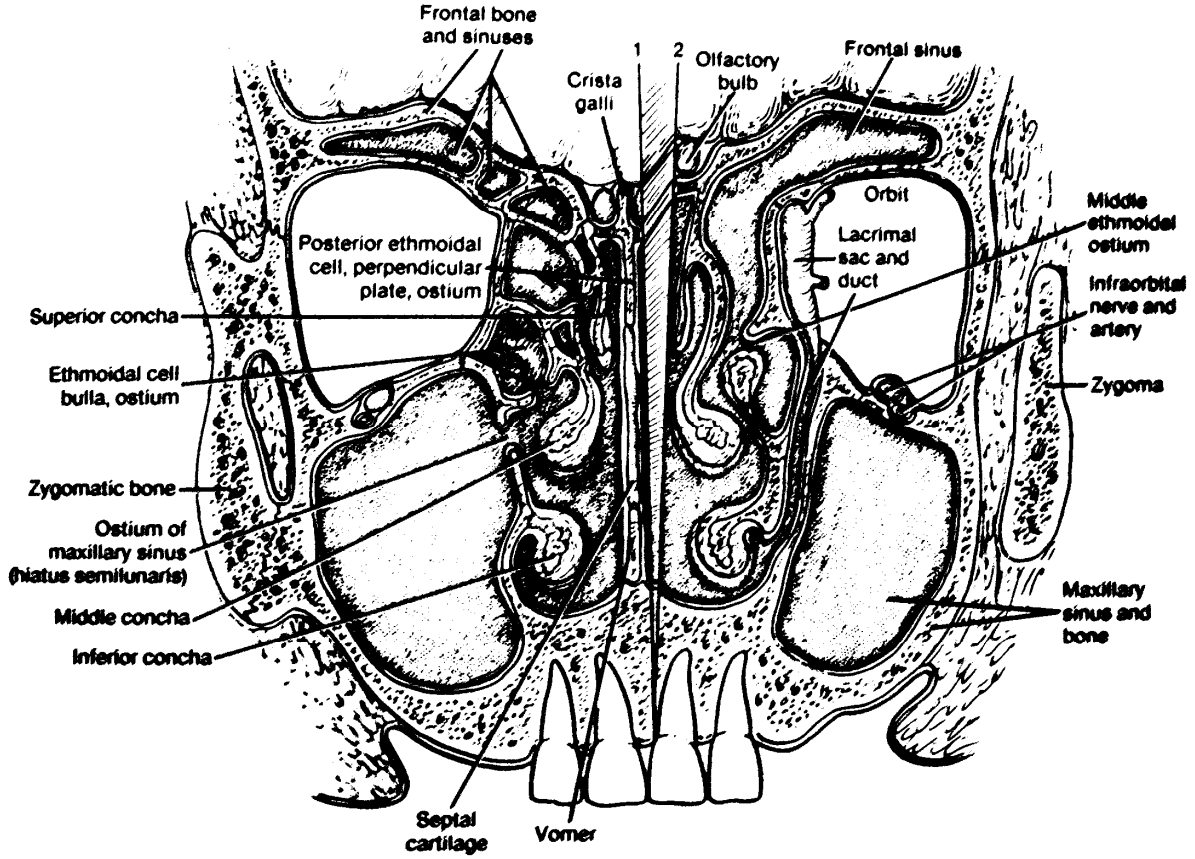


Şekil 2: Nazal kavitenin mukozal belirteçleri

Üst konkanın arka ve üstünde yerleşimli olan ve *sferoetmoidal recess* olarak adlandırılan alana sfenoid sinüs, üst meatusa arka grup etmoid ücreler, orta meatusa frontal sinüs, maksiler sinüs ve ön grup etmoid hücreler, alt meatusa ise duktus nazolakrimalis açılır (35).

Orta konka kaldırıldığında etmoid hücreler, frontal ve maksiler sinüsler orta meatusa açılır. Orta konka kaldırıldığında etmoid bulla ve hiatus semilunaris gözlenir. Bulla, ön ve orta etmoid hücrelerin; hiatus semilunaris ise maksiller sinüsün açılış yeridir. Hiatus semilunarisin kemik sınırını alt kısımda etmoid kemiğin uncinat çıkıntısı yapar. Unsinatin

altında alt konka seviyesine kadar, makiler sinüsün medial duvarı sadece mukozadan oluşmaktadır. Orta meatusun ön üst bölümünde orta konka infundibulumu daraltır. Burada frontal sinüsün açıklığı bulunabilir. Alt meatusa nasolakrimal kanal drene olur. Nazolakrimal kanalın açıklığı meatusun ön üst kısmında, alt konkanın lateral nazal duvara temas ettiği yerdedir (6,35).



Şekil 3: Ostiumlar ile konkaların ve meatusların ilişkilerini göstermek için çizilen kafanın koronal kesidi

*Vestibül* burun kanatları ile çevrili ve cilt ile kaplı olan burnun ön kısmıdır. Sebace ve ter bezleri içerir. Solunan patikülleri tutan “vibrissae” denilen kıllarla kaplıdır. Vestibül, nazal kaviteden limen vestibüli ile ayrılmıştır. Limen vestibüli cilt ile muköz membralar arasında bir geçiş noktası olup iç nazal valvin izdüşümüdür. Nazal septumun medial duvarı ile mukoza arasında geçiş daha belirgindir. Limen nazinin arka kısmında *atrium* denen kısım bulunur. Bu boşluk arkada orta konkanın ön kısmı ve üstte agger nasi hücreleri ile sınırlıdır (25).

Nazal mukosanın *filtrasyon, ısı regülasyonu, nemlendirme ve koruma* gibi çeşitli fonksiyonları vardır. Bu sebeple belirli yerler fonksiyonuna göre farklı epitelyum ile örtülüdür(57).

1. Vestibulum nasi: keratinize çok katlı epitelyum ile döşelidir. Ter, yağ bezleri ve kalın kıllar bu bölgede yerleşmiştir. Kılların görevi solunan havadaki toz parçacıklarını filtrelemektir. Burun boşluğunun iç kısımlarına ilerledikçe keratinleşme azalır. Böylece içinde kan kapillerleri bulunan, yüksek papillalı, keratinleşmemiş çok katlı yassı epitelyum ile döşeli; fakat ter, yağ bezleri ve kılların bulunmadığı bir geçiş bölgesi ortaya çıkar. Bu bölgede deri bezlerinin yerini burun “glandula nazales”ler alır(26,50).

2. Regio respiratoria: respiratuar mukoza **Schnederian membranı** olarak da adlandırılır. Yalancı çok katlı silli epitelle kaplıdır. Bazal lamina üzerinde yerleşmiştir. Müköz ve seröz içeren lamina propria ile desteklenmiştir. Damardan zengin ve çok sayıda goblet hücresi içeren nazal mukoza burnun farklı bölgelerinde farklıdır. Ayrıca diğer hücrelere farklılaşma potansiyeli bulunan bazal hücreler de bulunur. Bağ dokusu kemik ve kıkırdağa yaklaştığında, periosteum veya perikondrium ile devamlılık gösterir. Bu nedenle burun boşluğunda mukozanın periosteum ve perikondrium ile bağlantısını vurgulamak üzere, mukoperikondrium ve mukoperiosteum terimleri kullanılır. Burun boşluğunda önemli bir bölüme sahip olan septum nasi hyalin kıkırdak ile kaplı lamellar kemikten oluşan plak yapısında bir bölmedir. Burun boşluğu yan duvarlarında bulunan üç kemik yapının müköz membranla örtülmesi ile konkalar oluşur. Solunumun kurutucu etkisine bağlı olarak nazal kavitenin 1/3 ön kısmı zaman içerisinde siliyalı yapısını kaybeder.

Genelde respiratuar mukozanın lamina propria kısmı arteriovenöz anastomozların olduğu zengin bir pleksus içerir. Fakat konkaların, özellikle de alt konkanın üzerinde, kavernöz veya erektil doku olarak adlandırılan yaygın yüzeysel venöz pleksuslar mevcuttur. Bu doku 30-60 dakikalık periyodik aralıklarla otomatik olarak kanla şişer ve böylece burnun o tarafında hava akımını kısıtlayarak respiratuar epitelin kurummasını engeller. Müköz ve seröz sekresyonlar sadece mukozal yüzeyleri nemlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda solunan havanın nemlendirilmesini sağlar. Kan akımının yönü solunan hava akımı ile ters yönde olup öne doğrudur. Bu kan akımı havanın ısıtılmasında rol oynar.

Konkalar hava akımında türbülans sağlarlar ve yüzey alanını artırırlar. Böylece hava ve mukus örtü arasındaki temas fazlaşır. Mukus örtü partikülleri ve toksik gazları absorbe edip, silier hareket ile nazofarinkse doğru ilerler. Burada tükürük ile yutulur veya ekspektore edilir (6,25).

3. Regio olfaktoria: Her bir nazal kavitenin tavan kısmında, üst nazal konka ve septumun komşu bölgelerine uzanan kısım duyu epiteli ile kaplıdır. Respiratuar mukozanın pembe rengine karşın, bu mukoza sarımsı kahverengidir. Olfaktör epitel 60 mikrometre

yüksekliğinde yalancı çok katlı epiteldir. Goblet hücreleri ve belirgin bazal laminası yoktur.

Üç ana tipte hücre içerir:

- Destek hücre
- Bazal hücre
- Olfaktör hücre

Destek hücreleri apikal kısmı geniş, bazal kısma doğru daralan, uzun, ince, silindirik hücrelerdir. Nükleusları merkezde olup, yan yana sıralanırlar. Mukus örtüye uzanan çok sayıdaki ince, uzun mikrovilli ile komşu olfaktör hücrelere bağlanırlar. Supranükleer sitoplazmalar küçük golgi cisimciği ve lipofusine benzer pigment granülleri içerir. Bu da mukozanın sarımsı kahverengi görünmesine neden olur.

Bazal hücreler koyu ovoid nükleusları olan küçük ve konik şekilli hücrelerdir. Dallanan sitoplasmik çıkıntıları destek hücrelerin tabanları arasından uzanır. Bu hücrelerin destek hücrelere farklılaşabilen kök hücreler olduğuna inanılır.

Olfaktör hücreler, destek hücrelerin arasında düzenli bir şekilde dağılmış, bir hücre gövdesi, yüzeye uzanan bir dendriti ve altta lamina propriaya uzanan bir aksonu olan bipolar hücrelerdir. Nükleuslar yuvarlak olup, destek hücrelerinininkinden daha bazalde yerleşmişlerdir. Nükleus etrafında daha belirgin olmak üzere, sitoplazma nörofibril demetleri içerir. Apikalde hücre daralır ve üzerindeki dendrit genişleyerek olfaktör vezikül adı verilen küçük bir şişkinlikle sonlanır. Bu vezikülden, bazal gövdeleri vezikül sitoplazmasında kalacak şekilde, 6-10 adet olfaktör silia çıkar. Mukoza yüzeyine paralel olarak uzanan bu hareketsiz, uzun siliolar duyu reseptörleridir. Bazalde hücre incelik ve 1 mikro metre çapındaki silindirik çıkıntı, altta lamina propriaya akson olarak uzanır. Lamina propriyada aksonlar ve olfaktör sinir fibrilleri küçük demetler halinde toplanarak fila olfaktoriayı yaparlar. Fila olfaktoria etmoid kemiğin lamina kribrozasinin geçerek bulbus olfaktoriaya girerler. Olfaktör epitelin lamina propriası lenf ve venöz pleksuslar içerir. Buradaki salgı bezleri Bowman bezleri ismini alır. Sekresyonlar koku moleküllerini çözer ve tek bir koku ile sürekli uyarılmayı engellerler. Olfaktör duyu hücreleri sıklıkla enfeksiyon, travma gibi nedenlerle hasar görür, yaşla beraber koku duyusu azalır, çünkü olfaktör epitel genellikle atrofikdir (26,50).

#### DAMARLANMA:

Burnham ve ark. alt ve orta konkaların arteriyel desteğini sfenopalatin arterden sağladığını tespit etmişlerdir (16). Arteriyel kanlanma yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır.

Yüzeyel sistem, yüzey epitelyumunun ve burun hemen altındaki dokunun kanlanması sağlar. Derin sistem ise konkaların kemik çatısına gider. Kemik çatıdaki kemik kanalları saran periosteum derin yerleşimli erektil dokudan çıkan venöz pleksusları taşır. Bu nedenle kanaliküler arteriyel damarların dilatasyonu erektil dokuların genişlemesini sağlar (57).

Fizyolojik bir birim olarak davranan konkanın kavernöz dokusu, ön 2/5'lik kısım, orta 1/5'lik kısım ve arka 2/5'lik kısım olarak üçe ayrılır. Her bir kısmın reaksiyonları farklıdır. Örneğin vazomotor tonustaki farklılıklar nedeni ile alt konkanın orta kısmının cevabı, ön ve arka kısımlara göre daha azdır.

Negus'a göre kavernöz doku, erektil dokuları doldurarak hiperemi oluşturur. Böylece mukozal ısı artar ve soğuk hava ısıtılır. Yüzeyel damarlanmaların iskemisi ile kavernöz dokular küçülür ve mukozal ısının düşürülmesi sağlanır (64).

#### İNERVASYON:

Burun cildi, mukoza, subkutan ve submukozal dokuların duysu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiler dalları ile taşınır. Nazal havayollarının fizyolojik olarak en önemli sistemi olan konkal sistem otonomik sistem tarafından innerve edilir. Adrenerjik postgangliyonik fibrille sfenopalatin gangliondan gelir. Sinaps yapmadan solunum yolu epitelinin seröz ve müköz glandlarına ulaşır. Burundaki yapılara giden sempatik sinirler spinal kordun torasik 1.ve 2. seviyelerinden çıkar. Her bir preganglionik adrenerjik fibril üst ve orta servikal gangliyonlar ile sinaps yaparlar. Postgangliyonik fibriller ile internal karotis arteri boyunca uzanan gangliyonları oluşturur. Burada derin petrozal sinir ve vidian sinir haline geçerler ve sfenopalatin gangliona ulaşırlar (57).

Superior salivator nükleustan parasempatik sinirlere ait kolinerjik fibriller intermediate sinir aracılığı ile internal odituar kanalda sinir ile birleşir. Genikulat gangliyon seviyesinde fasial sinirden ayrılır. Arteria meningia media'ı geçerek nervus petrozus majörü oluştururlar. Orta ve üst servikal gangliyonlardan gelen sempatik fibrillerle birleşerek vidian kanal içerisindeki vidian siniri oluştururlar. Parasempatik lifler sfenopalatin gangliona ulaştığında sinaps yaparlar ve postsinaptik fibrilleri nazal mokoza'nın damar ve glandlarına gönderirler.

Postganglionik adrenerjik fibrillerin nöroefektör maddeleri *norepinefrin*, postganglionik kolinerjik fibrillerin ise *asetilkolin*dir.

Parasempatik sistem fazla sulu, tükrüğe benzer bir akıntı, sempatik uyarı ise müsinoz, enzimatik bir akıntıya neden olur. Sempatik sistem esasen arterler üzerine etkilidir. Blokajında nazal hipersekresyon, hiperemi, ödem ve obstrüksiyon meydana gelir.

## FİZYOLOJİ:

Burun iki kompartmandan oluşan tek bir ünite olarak çalışan bir yapıdır. Hem koku alma, hem de solunum organdır. Solunan havayı temizler nemlendirir ve ısıtır. Burun tıkanıklıklarında nemlendirme ve havanın temizlenmesi fonksiyonlarının etkilenmesi dışında, sinüs ve östaki problemleri de ortaya çıkar. Araştırmalarda nazal kavite obstrüksiyonlarında, yeterli ağız solunumu olmasına rağmen kan oksijen seviyesinin belirgin düzeyde düştüğü tespit edilmiştir. Ayrıca konuşma kalitesi üzerine de etkilidir.

Hava burundan geçerken, nazal kavite tarafından üç işlemden geçirilir:

1. Yaklaşık 160cm<sup>2</sup>'lik geniş yüzeyleri olan konkalar ve septum tarafından ısıtılır.
2. Tamamen nemlendirilmiş olarak nazofarenkse geçer.
3. Filtre edilir.

Ayrıca burun olfaktör epitel bölgesidir, alt solunum yollarına dirençli bir hava yolu oluşturur ve rezonatuvar olarak da görev yapar (36). Burun fonksiyonları tablo 1'de özetlenmiştir.

<ol style="list-style-type: none"><li><b>1. OLFAKSİYON</b></li><li><b>2. SOLUNUM</b></li><li><b>3. ISI DEĞİŞİMİ</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Kan akımının yönü</li><li>b. Evaporasyon ısısı</li><li>c. Termoregülasyon</li></ol></li><li><b>4. NEMLENDİRME</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Ön seröz glandlar</li><li>b. Mikst seröz ve muköz glandlar</li><li>c. Kapiller permeabilite</li><li>d. Diğer vücut sıvıları</li></ol></li><li><b>5. FİLTRASYON</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Vibrisal</li><li>b. Hava akımının tipine göre (laminar/türbülant)</li></ol></li><li><b>6. NAZAL REZİSTANS</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Anatomik (sabit)</li><li>b. Nörovasküler (değişken)</li></ol></li><li><b>7. NAZAL SIVILAR VE SİLİYER FONKSİYON</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Mukus ve müsin</li><li>b. İmmünglobinleri içeren proteinler</li><li>c. Siliyer yapı ve fonksiyon</li></ol></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li><b>8. NAZAL NÖROVASKÜLER REFLEKSLER</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Parasempatik<ol style="list-style-type: none"><li>i. asetilkolin</li><li>ii. vazoaaktif intestinal peptid</li></ol></li><li>b. Sempatik<ol style="list-style-type: none"><li>i. noradrenalin</li><li>ii. nöropeptid Y</li></ol></li><li>c. Duyusal<ol style="list-style-type: none"><li>i. akson refleksleri</li><li>ii. substans P</li></ol></li></ol></li><li><b>9. AKSON REFLEKSLERİ</b></li><li><b>10. HAPŞIRMA</b></li><li><b>11. SANTRAL PULMONER REFLEKSLER</b></li><li><b>12. NAZAL SIKLUS</b></li><li><b>13. BURUNDA BAŞLATILAN REFLEKSLER</b></li><li><b>14. BURNA ETKİYEN REFLEKSLER</b></li></ol>
--	---

Yalancı çok katlı solunum mukozası, siliyalı hücreler, bazal hücreler ve goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Olfaktör mukozanın aksine, solunum mukozası daha belirgin bir

bazal membran üzerine oturmuştur. Derin, gevşek, küçük kan damarları, venöz pleksus, müköz ve seröz gland yolları, duyu sinirleri ve kan hücreleri (primer olarak lenfositler) içerir. Bazal hücrelere veya gerektiğinde siliyalı hücrelere dönüşme kapasitesi mevcuttur (6,68).

Uzun prizmatik siliyalı hücre baskın hücredir. Bazal membrandan luminal yüzeye uzanır ve burada mikrovillilere yapışıktır. Mikrovilliler siliyadan ufaktır. Hücre yüzeyini çok arttırsa bile mikrovillilerin fonksiyonları belli değildir. Siliyalı hücre sitoplazmaları, tahminen interselüler alışveriş için, bitişik hücre membranları ile karışık interdijitasyon oluştururlar. Düzensiz interselüler alanlar immün cevabın oluşturulması için ödem sıvısı ve inflamatuvar hücrelerin barındırılmasından sorumludurlar. Bazal hücreler bazal membran üzerindedir ve uzun zamandır prizmatik ve goblet hücrelerin doğduğu hücreler oldukları düşünülmektedir. Bununla beraber primer kök hücresinin siliyalı hücreleri oluşturabilen bir prizmatik hücre olduğu kabul edilmektedir. Goblet hücreleri bazal membrandan lümeneye doğru uzanan gövdeleri ile incelerek gider ve yüzeylerinde mikrovilliler bulunur (6).

Burun içeri giren ve dışarı çıkan hava geçişi için dirençli bir geçit sağlar. Önde destek yarı sert üst ve alt kıkırdaklar tarafından, arkada ise nazal kemikler ile sağlanır. Buruna girişte, içeri giren hava ön burun deliklerinden yukarı ve nazal çatının şekline göre yönelir. Hava akımı nazal çatıya ulaştığında 80–90 derece arkaya doğru döner ve nazofarenksin arka duvarına çarpıp dek horizontal bir yol izler. Bu noktada, karşı taraftan gelen hava ile birleşerek 80–90 derece aşağı doğru eğim gösterir. Bu iki kırılmanın her biri çarpma noktaları olarak adlandırılır ve partiküllerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Ekspirasyon yolu, genelde inspirasyon yolunun tersidir.

Limnen naziden 1.5 cm arkada lokalize olan ön nazal valv, üst solunum yollarının en dar bölgesidir ve total hava yolu rezistansının % 50'sini oluşturur. Nazal valvin arkasında horizontal nazal pasajda hava akımı dar kalmasına rağmen kesitler genişler. Böylece hava akımının geniş bir yüzey alanı ile ilişkide olması sağlanır. Koanada kesit tekrar daralır. Ön nazal valvde hava akımı en hızlıdır. İkincil bronşlardaki 1 mm/sn ile kıyaslandığında, 200ml/sn'lik inspiratuvar akım oranı 3.3 m/sn'ye ulaşmaktadır. Nazal hava yolunun horizontal kısmında havanın hızı yavaşlar. Bu, alınan havanın daha geniş bir yüzeyde ısıtma, nemlendirme ve temizleme için daha uzun süre kalmasını sağlar (6,24).

Yaklaşık 5 mikrometre ve daha büyük aerodinamik eşdeğer çapı (partikül gibi aynı hızda hareket eden bir birim dansite sferin çapı) olan partiküller burun ve nazofarenks tarafından % 85–90 oranında uzaklaştırılırlar. Virüs içeren damlacıklar 5-6 mikrometreyi aşan çaplarda birleştikleri için büyük oranda burunda tutulurlar. 1-5 mikrometre arasındaki partiküller yer çekimi etkisiyle küçük bronşiolerde yerleşirler (6,36).

Isıtma ve nemlendirme solunum havasının horizontal pasajdan geçişi sırasında büyük oranda yapılır. Isıtma işlemi mukozal kan damarlarından ısı transferi ile gerçekleştirilir. Nemlendirme, mukozayı saran müköz tabakadan buharlaşma ile sağlanır. Mukozada kan akımı inspire edilen havanın tersine arkadan öne doğrudur. Ters akım sistemin etkinliğini kuvvetlendirmektedir.

Respiratuar siliya insanda burun uç bölgesi, posterior orofarengal duvar, larenks ve terminal bronş dalları haricinde tüm solunum yollarında bulunur. İnsan siliyası 0.3 mikrometre kalınlığında olup, hücrenin luminal yüzeyinden 6 mikrometre yukarıya uzanır. Her hücre üzerinde 100'den fazla bulunabilir. Siliyumun ileri geri hareketi dakikada 1000 veya daha fazla olmaktadır.

Müköz örtü 12-15 mikrometre kalınlığında, koyu, yapışkan bir örtü olup, bileşiminde %2.5-3 glikoprotein, % 1-2 tuzlar, % 95 su bulundurur. Sağlıklı insanlarda hafif asidiktir ve protein içeriğinin % 70'ini immünoglobulinler oluşturur. Alttaki siliyanın hareketi, içinde yakalanmış ve erimiş materyal bulunan müköz örtüyü ileri atar ve özofagusun farengal ucundan yutulur veya ekspektore edilir (6,68).

Burun içindeki hava akımı ve nazal rezistans mukozal değişiklikler ile düzenlenir. Özellikle burnun psödoerektil dokudaki venlerin ayarladığı bu değişiklikler 4-12 saatte bir sıklık olarak meydana gelir. İnsanlar bunu tam olarak algılayamazlar. Zira burnun iki tarafı sırasıyla tıkanır. **Nazal siklus** denen bu durum yetişkinlerin %80'inde mevcuttur. Otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilen nazal siklusu değiştiren ve engelleyen faktörlerin başında alerji, enfeksiyon, egzersiz, hormonlar, gebelik, korku, seksüel aktivite ve bazı ilaçlar gelir. Aşırı vagal aktivitenin ortaya çıkması nazal konjesyona neden olur (22).

Burun içerisinde üretilen sekresyonlar esas olarak dört madde içerirler. Bunlar *glikoproteinler, su, suyun içindeki iyon ve proteinlerdir*. Glikoproteinler müköz glandlar, su ise seröz glandlar tarafından yapılır. Su ile içerdiği iyon ve proteinler kapiller transüstasyon yoluyla lümeneye verilirler. Oluşan nazal mukus tabakası iki kısımdır. Üstte yüzeysel tabaka, onun altında ise siliyaların rahatlıkla hareket edebildiği daha sulu katman bulunur. Siliyaların uçları mukus tabakanın içerisinde yer alır ve hareket etmesine olanak tanır (63). Mikst nazal glandların içinde iki tip sekretuar hücre vardır. Bunlar müköz ve seröz hücrelerdir. Glandüler müköz ve goblet hücreleri asidik glikoprotein içeren geniş sekretuar granüller içerir ve bunları salgırlar. Seröz glandlar ise nötral glikoproteinler, lizozim gibi enzimler, laktoferrin ve immünoglobülinleri salgırlar. Özellikle burnun ön tarafındaki vestibüler bölgede seröz glandlar daha fazladır. Glikoproteinler mukusun yaklaşık %80'ini oluştururlar. Mukusun

görevi nazal mukozayı kaplamak ve siliyer foksiyonu başlatmaktır. Mukus viskozitesi iyonik içeriği ile orantılı olarak değişir (67) (tablo2).

Tablo 2: Nazal sekresyonlar

<b>1) Su ve transüstasyon sonucu oluşan iyonlar</b>
<b>2) Glikoproteinler</b> Sialomusinler, fukomusinler, sulfomusinler
<b>3) Enzimler</b> Lizozimler, laktoferrinler
<b>4) Dolaşan proteinler, komplemanlar</b> $\alpha_2$ – makroglobulin, C reaktif protein
<b>5) İmmünoğlobulinler</b> IgA, IgE, IgG, IgM, IgD
<b>6) Hücreler</b> Yüzey epitelyumi, bazofiller, eozinofiller, lökositler

Siliyalar solunum yolu epitelyumunun üzerinde bulunurlar ve mukusun nazofarenkse doğru hareketinden sorumludurlar. Nazal siliyalar 5 mikrometre uzunluğundadır. Her hücrede 200 kadar bulunurlar. Siliyaların etrafları mukozada oluşan mukus parçacıklarını geriye doğru taşırlar (7).

Siliyaların titreşimini sağlayan enerji, “dynein” kollarının içindeki ATPaz enziminin ATP’yi ADP’e dönüştürmesi sonucunda ortaya çıkar. Gerekli ATP bazal cisimciklere yakın olan mitokondriler tarafından sağlanır(22). Bu reaksiyonun oluşmasında magnezyum iyonu hız belirleyicidir.

İntranazal mukus tabakası, burnun önünden arkasına doğru hareket eder. Burun kurduğunda, enfeksiyon durumunda veya solunan hava ısısının 10° C altında ya da 45° C üstünde olması durumunda siliyer aktivite bozulur. Siliyer fonksiyonları etkileyen konjenital hastalıklarda siliyaların dynein kollarında veya radyal uzantılardaki bozukluklar neden olurken akiz siliya bozukluklarında genellikle mikrotübüler yapıda düzensizlik vardır. Akiz bozukluklar konjenital bozuklukların aksine fokal görünümlüdürler. Ayrıca bazı ilaçlar da siliya fonksiyonunu etkileyebilir. Asetilkolin siliyar vuru hızını azaltırken, adrenalin vuru hızını artırır. Kortikosteroidlerin de bir haftalık kullanım sonrasında, sakarin kleransını düşürüp mukosiliyer transportu engellediği saptanmıştır.



**Sıçan nazal mukozasının histolojisi:** nazal septumun epitelial dokusu önden arkaya çok katlı yassı epitel, solunum epiteli ve olfaktor epitel şeklindedir. Vestibulum çok katlı yassı epitelyum ventral meatus tabanından başlayarak insisiv duktusun çıkışına kadar devam eder. Respiratuar bölge nazal meatus denen nazal fossayı, maksillar resesi ve nazofarengeal duktusu kapsayan bölgedir. Epitel dokusu türlere özgü olarak yapısal değişiklik göstermez. Seröz nazal glandlar lamina propria içinde bulunur ve 10-12 adet duktus aracılığıyla lümene açılırlar. Respiratuar bölgenin mukozası çok sayıda tubuloalveolar gland içerir. Bu nazal glandlar vestibulum açılan seröz glandlar ve vomeronazal organa açılan muköz glandlardır (29). Vomeronazal organ vestibülden insisiv duktusa kadar uzanan 10mm uzunluğunda epitelyal bir tüpdür. Kemik bir lamella çevrili olup kan damarları organa paralel olarak uzanır.

## C. ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLAR

**1. Lokal Dekonjestanlar:** Burun mukozasındaki damarları büzmek suretiyle, mukozada konjesiyona bağlı şişkinliği gideren ilaçlardır. Böylece burun tıkanıklığını gidererek hava geçişini sağlarlar, sinüs ostiumları tıkalı ise açıp drenaja ve sinüslerin havalanmasına olanak verirler. Ancak sekresyon, kaşıntı ve hapsirik üzerine etkili değildirler. Orta kulak iltihabında tıkanmış Eustachi borusunu açmak amacıyla antibakteriyel tedaviye yardımcı olarak ve sekretuar otitis media tedavisinde kullanılırlar (44).

Burun mukozasına lokal olarak uygulanırlar. Bazıları lokal anestetik solüsyonlara da katılır. Lokal dekonjestanlar genellikle saf alfa-mimetik etkinlik gösterirler ve çoğu, direkt etkili ilaçlardır. Kimyasal yapılarına göre ikiye ayrılırlar.

- i) **İmidazolin türevleri:** yapıcı ve etkileri yönünden antihipertansif olarak kullanılan klonidin'e benzerler. Sadece  $\alpha$ -reseptörleri ve özellikle bunların  $\alpha_2$  alt tipini etkilerler. Elektriksel olarak stimüle edilen adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini azaltırlar. Beta-reseptörler üzerine etki göstermezler. Bunlar *nafazolin*, *tetrahidrazolin*, *ksilometolin*, *oksimetazolin* ve *indanozolin*'dir. Lokal etkisi en uzun olan ksilometazolindir ve 8-10 saat süren lokal vazokonstriksiyon yapar.
- ii) **Alifatik aminler:** İndirekt sempatomimetik etki gösterirler. Santral sinir sistemini stimüle etmezler. Propilheksedrin, metilheksamın, tuaminoheptan bu gruba örnektir. Buruna inhalatör şeklinde uygulanırlar.

Topikal olarak, burun damlası, burun spreyi, inhalatör içindeki buhar şeklinde uygulanırlar. Burun damlalarının burun boşluğuna iyice yayılmasını sağlamak ve boğaza geçip yutulmasını engellenmek için hasta ayakta veya oturur durumda iken baş olabildiğince arkaya eğilmiş (hiperekstansiyon) şeklinde damlatmak ve sonra birkaç saniye baş ve gövde yere paralel gelecek şekilde öne eğilmek gerekir. Oysa sprey uygulaması ayakta veya oturur durumda yapılır. Sprey ile damlatmaya göre daha geniş bir alana yaymak mümkündür. Kullanılan bütün topikal dekonjestanlar, intranazal uygulamadan 10 dakika sonra nazal mukozada lokal vazokonstriksiyon sağlarlar. Epinefrin 1 saatten az süre ile etkili olurken, oksimetazolin ve ksilometazolin 8-12 saat süre ile etkili olmaktadır. Bu ajanların uzun etkileri mukozal klirenslerinin yavaşlamasıyla açıklanabilir(11).

Lokal uygulanan dekonjestanlar burun mukozasında lokal ve ayrıca absorpsiyona bağlı olarak sistemik yan etki yaparlar.

### 1) Lokal yan etkiler;

- i) Burun mukozasında ilaç uygulamasından sonra iğnelenme, yanma ve kuruma olur.
- ii) Mukozasa büzülme geçtikten sonra “rebound” konjesiyon yapar.
- iii) Devamlı kullanımda burun mukozasında ödem ve mevsimle ilişkili olmayan allerjik rinit benzeri rhinitis medikomentozaya neden olur.

2) **Sistemik yan etkiler;** özellikle yüksek dozda ilaç kullanıldığında görülür. Özellikle bebekler ve çocuklarda görülür. Palpitasyon, taşikardi, solukluk, sinirlik, bulantı, baş dönmesi ve bazen psikolojik eksitasyon gelişebilir. İmidazolin türevi dekonjestanlar klonidin benzeri etkileriyle bradikardi, uyuşukluk, uyuklama, aritmi, hipotansiyon ve komaya neden olur. Diğerleri geçici kan basıncı yükselmeleri yapabilirler.

Nazal dekonjestan solüsyonları burundaki bakterilerle çabuk kontamine oldukları için hastalık geçtikten sonra ileride kullanılmak üzere saklanmamalıdır. 1 yaş altı ve 60 yaş üzerindeki hastalarda, hamilelerde, hipertiroidizmde, hipertansiyon hastalarında, diabetis mellituste, glokomda, koroner hastalığı olanlarda, trisiklik antidepresan kullananlarda ve MAO inhibitörleri alanlarda kullanılmamalıdır (46,51).

**2. Mast Hücre Stabilizatörleri:** bu ilaçlar mast hücrelerinin membranını stabilize ederek histamin ve diğer otakoidlerin (lökotrien vb.) salıverilmesini inhibe ederler. Histamin reseptörleri üzerinde belirgin bir bloke edici etkinlikleri yoktur. Sadece mukozal (trakea, bronş dahil) mast hücrelerini stabilize ederler. Bağ dokusundakilere dokunmazlar.

Bronkodilatör etki göstermezler. Allerjik astma, rinit, konjunktivitte kullanılabilirler. Sadece profilakside kullanılırlar. Bu ajanlar; *disodyum kromoglikat*, *ketotifen* ve *neokromil*’dir. (45,47).

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan kromolinler, kromolin (Disodyum kromoglikat) ve nedokromildir. Kromoglikatların etkinliği mast hücre duvarı ve/veya IgE antijen bağlanımı sonucu gelişen intrasellüler olaylar yoluyla olmaktadır. Etkinlik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber kromolinlerin mast hücre duvarında Ca kanal blokajı, fosfodiesteraz inhibasyonu ve oksidatif fosforilasyon blokajı yaptıkları öne sürülmektedir(76). Sodyum nedokromil’in in vitro olarak enflamatuar hücre aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda kromolinlerin etkinliğinin antihistaminik ve topikal steroidlere

göre daha az olduğu saptanmıştır (73). Disodyum kromoglikat sentetik bir bis-kromon türevidir. Suda çözünür, fakat mide-barsak kanalından iyi absorbe edilmez. Plazmadaki eliminasyon yarılanma ömrü 1,5 saat kadardır ve günde 4 kez gibi sık kullanım zorunluluğu vardır. Sodyum nedokromilin ise günde 2 kez kullanılır. Kromolinlerin allerjen ile temas öncesinde kullanılmaları iyi sonuç vermekte, temas sonrası ortaya çıkan belirtiler üzerinde yeterince etkili olmamaktadırlar. Profilaktik etkinliği birkaç haftalık düzenli uygulama sonrasında ortaya çıkar. Gastrointestinal emilimleri az olduğu için toksisite ve yan etkileri hemen hemen yoktur. Dolayısıyla çocuklarda, hamilelerde ve yaşlılarda güvenli bir şekilde kullanılabilirler (45,51).

**3. Topikal Glukokortikoidler:** kortikosteroidler hem topikal hem sistemik kullanımda hücresel düzeyde etkili olan antienflamatuar ajanlardır. Hidrokortizon ve deksametazonun topikal uygulamada ortaya çıkan ciddi yan etkileri nedeniyle havayolu allerjilerinde topikal kullanımından vazgeçilmiştir. Ancak 1972 yılında beklametazonun kullanıma girmesi ile bu durum değişmiştir . Daha sonra diğer topikal steroidler geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar: budesonide, flunisonid, flutikazon propionat, mometazon furoat ve triamsinalon asetonid'dir. Kortikosteroidler antijen prezentasyonunu engelleyerek sitokin (IL3,IL4, IL5 ve IL13) ve kemokin salınımını ve nazal mukozadaki hücre infiltrasyonunu(T-hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller) ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltarak kuvvetli antienflamatuar etkinlik gösterirler. Ayrıca nazal aşırı duyarlılık üzerinde de etkilidir(51). Düzenli kullanımda kortikosteroidler sadece inflamatuvar prosesi azaltmakla kalmaz aynı zamanda Ig sentezini de etkilerler(62). Topikal glukokortikosteroidler alerjide sadece erken ve geç cevabı inhibe ederler(58). Nazal vasküler yapılar bu ajanlar için hedef organlardır(2). Topikal kortikosteroidler allerjik rinitlerde ve nazal polipoziste etkilidir. Özellikle burun tıkanıklığı üzerine etkilidirler(58). Nazal polipozis tedavisinde kortikosteroidler nazal semptomları geçirdikleri gibi poliplerin hacminde de azalmaya yol açarlar(59).

Kortikosteroidler günümüzde allerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomların yanı sıra burun tıkanıklığı üzerine de etkilidir. En son yapılan bir meta-analizde allerjik rinit semptomları üzerinde topikal steroidlerin sistemik antihistaminiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (79).

Potent kortikosteroid molekülleri farklı yollarla dokuya ulaşırlar. Basınçlı gaz içeren aerosol formları, polietilen glikol içeren preparatları kullanılmıştır. Günümüzde su bazlı süspansiyonlar intranasal yayılımlarının fazla olması nedeniyle tercih edilmektedir(60,65).

İntranazal steroidler uzun dönem kullanımda iyi tolere edilmektedirler. Topikal steroidlerin en önemli yan etkileri, burun mukozasında kuruma, krutlanma, epistaksis ve septal perforasyonudur. Bu etkinin kullanılan preparatlardaki katkı maddelerinden olabileceği düşünülmektedir. Septal perforasyon çok nadir bir yan etkidir. Septal perforasyon riski ilk ayda ve kadınlarda daha yüksektir(17). Yapılan çalışmalarda deksametazon ve betametazon dışındaki topikal steroidlerin HPAА(hipotalamo-pituiteri-adrenal aks) üzerine etkileri olmadığı gösterilmiştir. Ancak budesonid ile yapılan kısa dönem ve beklametazon dipropionate ile yapılan uzun dönem bazı çalışmalarda çocuklarda lineer büyümenin azaldığı görülmüştür(73). Daha yeni olan preparatlardan triamsinolon astatonid, flukazon propionat ve mometazon furoat'ın düşük emilimleri ve hızlı metabolize olmaları nedeniyle büyümeye etkili olmaları beklenmemektedir. Çocuklarda bir yıl süreyle yapılan takiplerin değerlendirildiği bir çalışmada mometazon furoat'ın büyümeyi etkilemediği veya HPAА supresyonu yapmadığı saptanmıştır(7). Topikal kortikosteroidlerin mukozal atrofiye sebep olabileceği düşünülmüş ancak mukozada atrofi oluşturacak kadar kalmadıkları ve böyle bir yan etkinin nazal kullanım için söz konusu olmayacağı sonucuna varılmıştır(27).

Çalışmada kullanılan budesonid, lokal antiinflamatuvar etkili yeni jenerasyon, nonhalojenize edilmiş bir glukokortikosteroiddir. Genel olarak burun ve akciğerlerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Kortikosteroid reseptörlerine çok yüksek afinitesi vardır. Solunum sistemi mukozasında tutulur, fakat absorbe edilmez. İlacın etkisi mukozal dokulara bağlanma ile daha uzun süre devam eder. Karaciğerde %90'ı ilk geçişte metabolize edilir.

Hızlı sistemik deaktivasyon, budesonid için bir avantajdır. Budesonid yüksek oranda topikal antiinflamatuvar etki gösterecek şekilde yapılmıştır. Böylece rinit tedavisinde yüksek başarı elde edilir(3).

Budesonid hem lipofilik hem de hidrofilik özelliktedir. Lipofilitesi reseptör afinitesi için gereklidir. Böylece membrandan geçiş sağlanır. Hidrofilik olma özelliği sayesinde ilacın mukus içinde çözünmesine yardımcı olur. Yarılanma ömrü 3 saat olup geçici sistemik etkiye sahiptir.

İnsanlarda yapılan bir in vivo çalışmada budesonidin antiinflamatuvar etkisinin diğer ajanlardan (beklametazon dipropionate, betametazon valerat, flunisolide, triamsinalon, hidrokortizon butirat, prednizolon) 6 kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Burun içi uygulamada karşılaşılan en büyük zorluk, burundaki tıkanıklıktan dolayı hedef sahaya ulaşılmasındaki yetersizliktir(43).

## D. RİNİTLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Rinit burun tıkanıklığı (konjesyon), burun akıntısı (rinore), hapşırma ve kaşıntı belirtilerinden bir veya birkaçı ile karakterize burun mukozasının inflamasyonudur. Tablo 3’de 1994 “Uzlaşma Raporuna” göre hazırlana rinit sınıflaması görülmektedir(67).

Tablo 3: Uluslararası Rinit Çalışma Grubu’nun 1994 yılı “Uzlaşma Rapor’u(Consensus Report)” esas alınarak hazırlanan rinit sınıflaması(42)

I. Allerjik
a. Mevsimsel
b. Perennial
II. İnfeksiyöz
a. Akut
b. Kronik
1. Spesifik
2. Nonspesifik
III. Diğer
a. NARES
b. Mesleksel
c. Hormonal
d. İlaça bağlı
e. İrritan faktörlere bağlı
f. Yiyeceklere bağlı
g. Emosyonel
h. Atrofik
i. Geriatrik
j. Diğer

Bu sınıflama bazı nedenlerden dolayı yetersiz kalmaktadır. Bazen hem mevsimsel (polen gibi) alerjenlere, hem de perennial (ev akarı, hayvan tüyü gibi) allerjenlere duyarlı olan kişilerde mevsimsel ve perennial ayrımı yapmak zor olabilir. Perennial (yıl boyu) allerjenlerin seviyesi yıl boyunca farklılık gösterebilir. Bu sınıflandırma altta yatan patolojiyi, inflamasyonu yansıtmamakta (hastanın şikayeti olmasa bile altta yatan bir inflamasyon olabilir); hastanın hastalıktan ne kadar etkilendiği konusuna ve allerjik rinitin hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediği üzerine vurgu yapmamaktadır. Bu nedenle allerjik rinit için yeni bir sınıflandırma yapılmıştır.

Tablo 4: Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi 2000 yılı Uzlaşma Raporu'nun Allerjik Rinit Sınıflandırması(19)

<b>Allerjik Rinit Sınıflaması</b>	
I.	Mevsimsel-intermitan-akut-kısa süreli (Kısa süre semptomların 1 aydan daha az sürmesini ifade eder)
II.	Perennial-persistan-kronik-uzun süresi (Uzun süre semptomların 1 aydan daha fazla sürmesini ifade eder)
<b>Semptomların Şiddetine Göre Allerjik Rinit Sınıflandırması</b>	
I.	Hafif (günlük aktivite ve/veya uyku sorunu yok)
II.	Orta-Şiddetli (günlük aktivite ve/veya uyku ile ilgili ciddi sorunların olmaması ama tedaviye gereksinim dolması)
<b>Allerjik Olmayan Rinitler</b>	
I.	Enfeksiyöz: viral, bakteriyel, mantar
II.	İlaç ile ilgili
III.	Mesleki: zirai ürünler, tahta tozu, lateks, kimyasal maddeler
IV.	Hormonal: puberte, hamilelik, menstrasyon, endokrin bozukluklar
V.	Diğer nedenler: yiyecekler, iritanlar, emosyonel nedenler, gastroösefagial reflü, atrofik, eozinofilik nonallerjik rinit(NARES)
VI.	İdivopatik

NARES “Non-Allerjik Rinitis with Eosinophilia Syndrome” yani allerjik olmayan ve burunda bol eosinofil varlığı ile karakterize bir sendromun baş harflerinden üretilmiştir bir kelimedir. Hastalar genellikle orta yaşlı kişilerdir ve hapşırma, kaşıntı, rinore gibi perennial belirtiler gösterirler. Bazen koku alma kaybı da görülebilir. Ancak yapılan deri testleri ve IgE seviyeleri tayininde hiçbir allerjik hastalık bulgusu göstermezler. Bir kısmında aspirin intoleransı mevcut olup topikal kortikosteroid uygulanmasına iyi cevap verirler.

Mesleksel rinit çalışma ortamında havada bulunan ajanların neden olduğu rinittir. Bu nedenler arasında laboratuvar hayvanları, tahıl ve zirai ürünler, tahta tozu, lateks ve kimyasal maddeler (asid anhidrid, platin tuzları, yapıştırıcı maddeler ve bazı soventler) sayılabilir.

Hormonal rinitleri ile ilgili olarak hamilelik, puberte, hipotroidi, akromegali sayılabilir. Menapoz sonrası kadınlarda ortaya çıkan atrofik değişiklikler de hormonal bozukluğa bağlanabilir.

İlaca bağlı rinitlere ihmal edilemeyecek ölçüde sık rastlanır. Bunlardan en sık görülenleri tablo 5’te sıralanmıştır(67).

Tablo 5: Rinite neden olan başlıca ilaçlar(67)

I.	Antihipertansif ilaçlar
a.	Reserpin
b.	Guanetidin
c.	Fentolamin
d.	Metildopa
e.	ACE inhibitörleri
II.	Alfa Adrenoreseptör antagonistleri
III.	Topikal oftalmik beta blokörleri
IV.	Klorpromazin
V.	Aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar
VI.	Oral kontraseptifler
VII.	Uzun süreli dekonjestan burun damlaları veya kokain kullanımı (rhinitis medikamentoza)

Yiyeceklerin kendisine, içindeki katkı veya boya maddelerine allerjik reaksiyonlar oluşabileceği gibi; sıcak ve acı yiyecekler yenince ortaya çıkan rinore de olabilir. Sıcak ve acı yiyecekler ile oluşan rinoreya “gustatuar rinore” denir. Alkol alımı da allerjik belirtilerin ortaya çıkması kolaylaştırabilir. Gerçek yiyecek alerjisi hiçbir zaman yalnız rinit ile ortaya çıkmaz. Muhakkak diğer organlara ait semptomlar da eşlik eder.

Emosyonel faktörler arasında stres ve seksüel uyarı (balayı riniti) sayılabilir. Bu muhtemelen otonomik uyarya bağlıdır.

65 yaş üzeri hastalarda otonomik dengenin bozulması, muskarinik reseptörlerde değişiklik gibi nedenler sonucu rinit ortaya çıkabilir. Bu hastalarda allerji hemen hiç denecek kadar az rol oynar. İpratropium bromid tedavisi yararlı olur.

Fiziksel aktivite burunda vazokonstiktör etki yapar. Bu etki noradrenalin salınımına bağlıdır ve yaklaşık bir saat kadar sürer. Daha sonra normale döner. Ancak bazı sporcularda, özellikle uzun mesafe koşucularında rebound etki görülür. Başlangıçta burundan rahat nefes alma, bir müddet sonra yerini burun tıkanıklığına bırakır. Sporcunun başarısını olumsuz yönde etkiler.

Primer atrofik rinit burun mukozası ve kemik konkaların atrofisi ile birlikte giden burunda konjesyon, hiposmi, kötü koku, baş ağrısı ve kronik sinüzit belirtileri gösteren bir durumdur. Muayenede burun içini dolduran kötü kokulu krutlar görülür. Klebsiella ozaenae bakterisi infeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı ile sürülmüştür. Ancak bu bakterinin primer hastalık yapınca organizmalar olmaktan çok sekonder hastalık sonucu ortaya yerleşmiş organizmalar olduğunu iddia eden yazarlar mevcuttur. Primer atrofik rinit kronik

granulomatöz infeksiyonlar, sinüzit, radyasyon, radikal burun cerrahisi ve travma sonrası oluşan sekonder atrofik rinitten ayırt edilmelidir.

Rinitlerin ayırıcı tanısında polipler, septum deviasyonu, konka hipertrofileri, adenoid hipertrofisi, osteomeatal kompleksin anatomik bozuklukları, yabancı cisimler ve koanal atrezi gibi mekanik nedenler ile iyi ve kötü huylu tümörler, Wegener Granülamatozu, sarkoidoz ve kötü huylu orta hat granülomu gibi granülamatöz hastalıklar, tüberküloz ve lepra gibi infeksiyöz hastalıklar, beyin omurilik sıvısı kaçağı gibi hastalıklar akılda tutulmalıdır(67).

Allerjik rinitte tanı genellikle hastadan alınan hikaye ile konulabilir. Hastalar çoğunlukla yakınmaların belirli bir dönem yoğun olarak ortaya çıktığını ve sonra kaybolduğunu ifade ederler. Özellikle çocuklarda hastalığın ilk olarak ortaya çıktığı dönemde tanı koyabilmek oldukça zordur. Hastanın birinci derece yakınlarında hastalığın olup olmaması tanıyı kuvvetlendirir. Fizik muayenede gözaltlarında ödem (Shiner Belirtisi), nazal çizgi, alt konkaların soluk ve ödemli olması, nazal ve postnazal seröz akıntı, burun kaşınması ve aksırık atakları tespit edilir.

Anamnezi alınan hastada allerji semptomlarından bir veya birkaçı var ise hastaya test yapılır. Nazal sitoloji, epikütan testler (scratch test, prick test), intradermal testler (SDET; Serial Dilutional Endpoint Titration Test), total IgE ölçümleri, allerjen spesifik IgE (RAST, ELISA, vb), nazal provakasyon testi, konjuktival provokasyon testi, nazal mukosilier klirens ölçümü ve nazal havayolu değerlendirilmesi allerjik rinit düşünülen hastalarda yapılabilecek testlerdir.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Biz çalışmamızda, oksimetazolin, budesonide ve disodyum kromoglikatin sağlıklı sıçan nazal mukozası üzerindeki etkilerini hayvan modeli üzerinde, histopatolojik olarak inceledik. Bu çalışmada sıçanların seçilmesinin nedeni fonksiyonel ve metabolik olarak respiratuar mukozalarının insan dokusuna yapısal benzerlik taşımasıydı(21,37,72). Deneylede kullanılan hayvanlar, 40 adet 250-300 gr ağırlığında tamamı dişi ve sağlıklı Albino-Wistar sıçanlardı. Sıçanlarda bilinen üst solunum yolu hastalıklarının olmaması çalışmamız üzerine olabilecek muhtemel istenmeyen etkilerin önüne geçmemizi sağladı. Sıçanlar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında ilaç uygulama zamanları haricinde sıcaklığı  $22 \pm 2$  °C' de, nemi % 65–70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık–12 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda tutuldu. Denekler standart laboratuvar yemiyle beslendi. Onar sıçandan oluşan dört ayrı grup oluşturuldu. Gruplar ve kullanılan preperatlar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmada kullanılan preperatlar ve çalışma grupları

GRUPLAR	Sıçan Sayısı	Kullanılan Preperatlar	Jenerik İsmi
GRUP I	10	OKSİMETAZOLİN	İliadin®
GRUP II	10	BUDESONİD	İnflacort ®
GRUP III	10	DİSODYUM KROMOGLİKAT	Allergo Comod ®
GRUP IV	10	KONTROL GRUBU	Serum Fizyolojik

Her bir gruptaki sıçanlara, 1 ay boyunca günde iki kez olmak üzere, her biri 10µL dozunda olacak şekilde her iki nazal kaviteye mikropipet yöntemi ile oksimetazolin, budesonid ve sodyum kromoglikat ayrı ayrı uygulandı. Kontrol grubu aynı süre zarfında normal laboratuvar koşullarında tutuldu ve sadece günde iki kez burunlarına serum fizyolojik uygulandı.

Bir ay sonunda deneklerin ve kontrol grubundaki sıçanların hayatlarına 66mg/kg intraperitoneal, 44mg/kg intramüsküler ketamin hidroklorür uygulanarak son verildi. Daha sonra sıçanlar dekapite edildi ve intranazal mukozaları diseke edildi. Diseksiyon sonrası histopatolojik inceleme, Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Bölümünde yapıldı. Diseksiyon sırasında mukoza bütünlüğü bozulmadan burun çıkartılarak %10'luk formaldehit solüsyonuna kondu ve bir hafta süreyle bekletildiler. Doku fiksasyonu sağlandıktan sonra

dekalsifiye edilmek üzere önce 2 gün boyunca %20lik formol içerisinde, daha sonra 2 gün boyunca %8 formik asit ve %8lik HCl'den oluşan iyon değişim kabında dekalsifiye edilerek yumuşadığına emin olunduktan sonra sıçanların nazal mukozasının vestibül seviyesinden ve arkada sert damak seviyesinden horizontal kesitler alındı. Bu kesitler tespit işlemine tabii tutuldu. Parafin bloklara gömülen dokulardan 0.2µ'luk kesitler hazırlandı. Kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında 10, 40 ve 100'lük büyütme altında muhtemel histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Değerlendirilen histopatolojik değişiklikler; mükozal ödemi, siliya kaybı dağılımlarını, Goblet Hücre artışını, epitel kalınlığını, skuamöz metaplazi mevcudiyetini, mukus tabakası varlığını, bağ dokusu değişikliklerini içermekteydi.

Mevcut bulguların değerlendirilmesinde, gruplar arası karşılaştırmalarda *Kruskal Wallis testi*, grupların ikişerli karşılaştırılmasında ise *Mann-Whitnet U* ve *Cochran Q testleri* kullanılmıştır. Sonuçlar, gruplar arası mükozal ödem, siliya kaybı dağılımı, Goblet Hücre artışı, epitel kalınlığı, skuamöz metaplazi mevcudiyeti, mukus tabakası varlığı, bağ dokusu değişiklikleri açısından incelenmiştir. Çalışmamızda p değeri 0,05'ten küçük bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## IV. BULGULAR

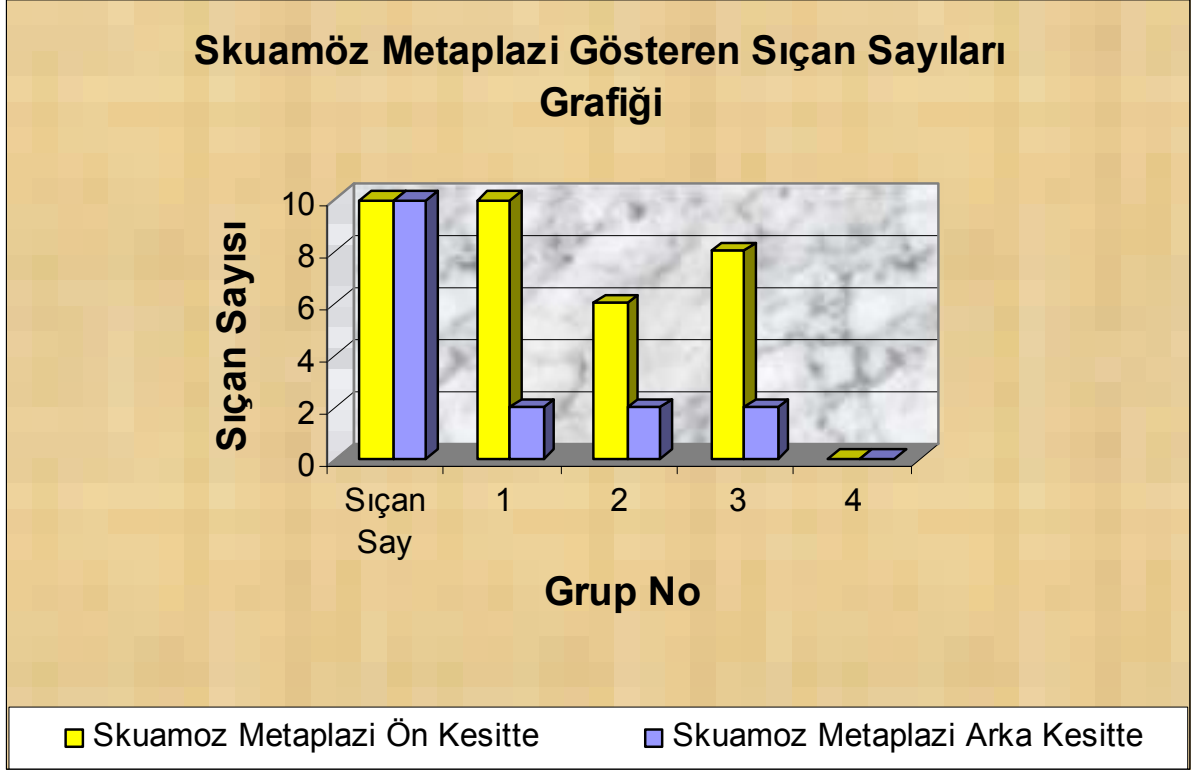
### SKUAMÖZ METAPLAZİ:

Oksimetazolin kullanan grubun burun ön tarafından alınan tüm kesitlerde skuamöz metaplazi görülürken, arka kesitlerin 2 (%20)'sinde metaplazi görüldü. Budesonid kullanan 2.grupta ise ön kesitlerde 6 (%60) skuamöz metaplazi görülürken, arka kesitlerde yine 2 (%20) metaplazi saptandı. Son olarak sodyum kromoglikat kullanan grupta ise 8 (%80) ön kesitte metapolazi görülmesine rağmen arka kesitlerde 2 (%20) metaplazi saptandı. Kontrol grubunda ise ön ve arka kesitlerde herhangi bir skuamöz metaplazi görülmedi.

Tablo 7 : Skuamöz Metaplazinin gruplara göre dağılımı

Sıçan Grup No	Skuamoz Metaplazi	
	Ön Kesitte	Arka Kesitte
Sıçan Say	10	10
1	10	2
2	6	2
3	8	2
4	0	0

Grafik 1: Skuamöz Metaplazinin gruplara göre dağılımı



Cochran Q Testi ile yapılan istatistiksel analizde ön ve arka kesitlerde değerlendirilen skuamöz metaplazi tüm grupların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında  $p=0.05$  güvenilirlikle anlamlı bulunmuştur.

Mann-Whitney U testi sonucunda Z değeri ön ve arka kesitler için hesaplandığında  $Z=3,709704134$  olarak bulunmuştur. Bu değer 0,95 güvenilirlik düzeyinde bulunan 1,96 değerinden büyük olup kullanılan preparatların ön ve arka kesitlerde skuamöz metaplaziye neden olduğunu söylemek mümkündür.

### **EPİTEL KALINLIĞI:**

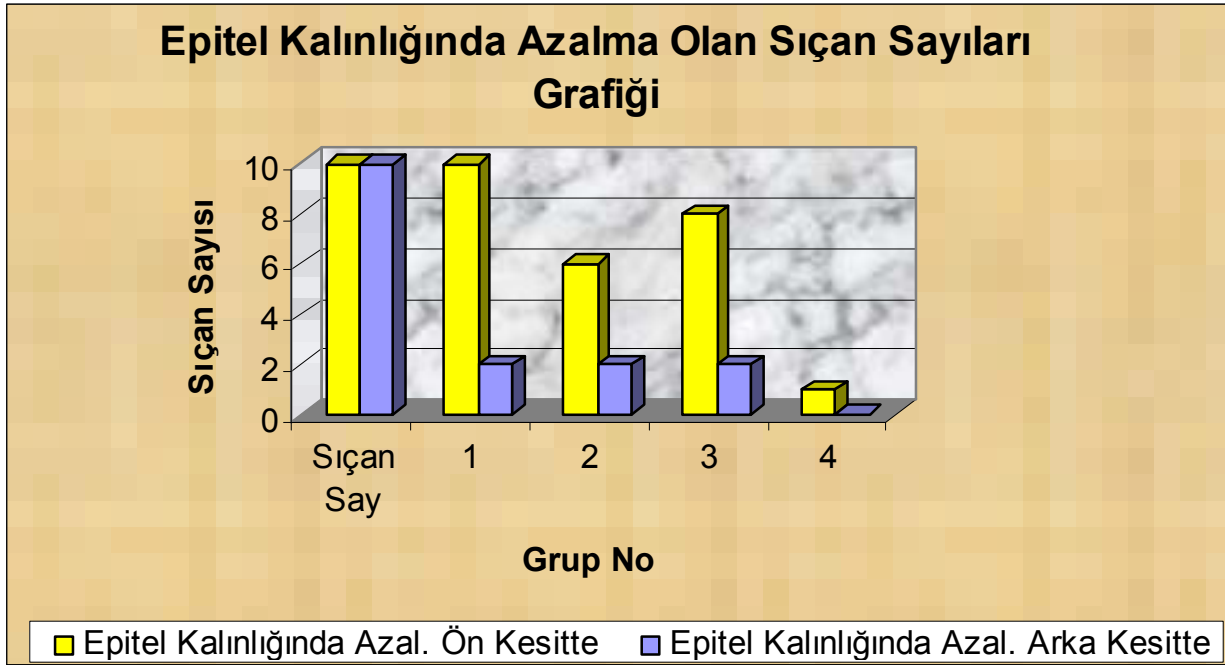
1.grupta ön kesitlerde tüm sıçanlarda (%100) epitelyal kalınlıkta azalma görülürken, arka kesitlerde sadece 2 (%20) sıçanda epitelyal kalınlıkta azalma görüldü. Geriye kalan 8 (%80) sıçanda arka kesitlerde epitel kalınlığı normal olarak değerlendirildi. Bu durum budesonid kullanan grupta ön kesitlerde 6 (%60), arka kesitlerde ise 2 (%20) sıçanda epitelyal kalınlık azalması şeklinde karşımıza çıktı. 3. grupta 8 (%80) sıçanda kalınlık ön kesitlerde azalmış iken arka kesitlerde 2 (%20) epitel kalınlığı azalmıştı.

Kontrol grubunda epitel kalınlığı sadece 1 (%10) sıçanda ön kesitte azalmıştı ama arka kesitler tüm sıçanlarda normal olarak değerlendirildi.

Tablo 8 : Epitel kalınlığındaki azalmanın gruplara göre dağılımı

Sıçan Grup No	Epitel Kalınlığında Azal.	
	Ön Kesitte	Arka Kesitte
Sıçan Say	10	10
1	10	2
2	6	2
3	8	2
4	1	0

Grafik 2 : Epitel kalınlığındaki azalmanın gruplara göre dağılımı



Cochran Q testi ile yapılan istatistiksel analizde, ön ve arka kesitlerde değerlendirilen epitel kalınlığındaki azalma tüm grupların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında  $p=0.05$  güvenilirlikle anlamlı bulunmuştur.

Mann-Whitney U testi sonucunda Z değeri ön kesitler ve arka kesitler için  $Z=3,709704134$  olarak bulunmuştur. Bu değer 0,95 güvenilirlik düzeyinde bulunan 1,96 değerinden büyük olup kullanılan preparatların ön ve arka kesitlerde epitel kalınlığın azalmasına neden olduğunu söylemek mümkündür.

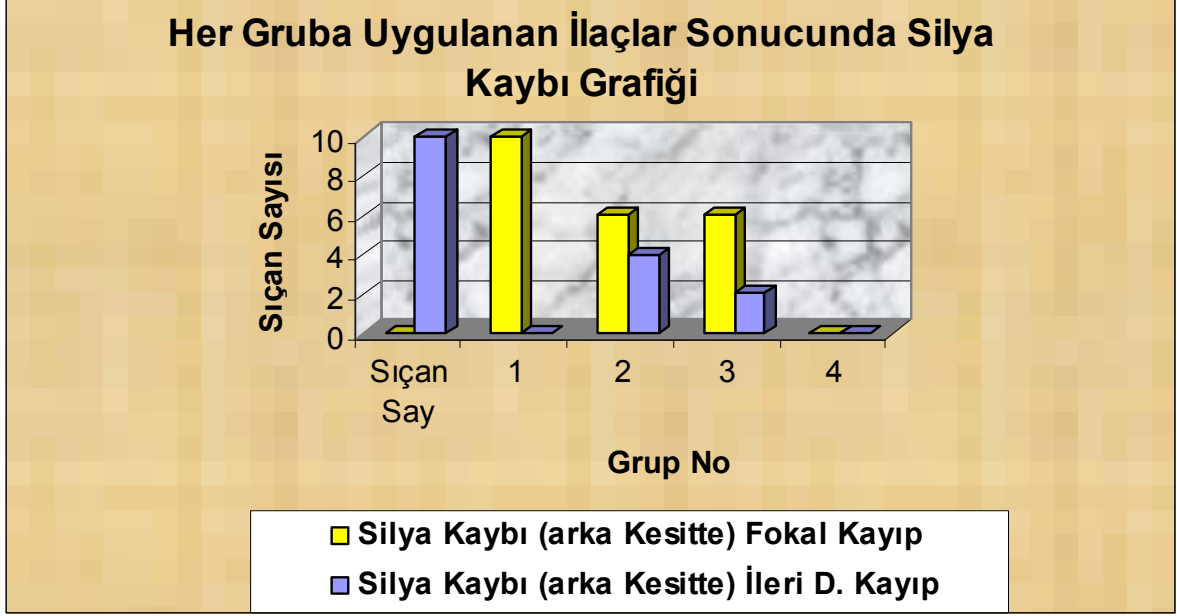
### **SİLİYA KAYBI:**

Örneklerde ön kesitlerde skuamöz epitel olduğu için siliyalı hücre değerlendirmesi yapılamadı. Arka kesitlere baktığımızda 1.grupta 10 (%100) sıçanda fokal siliyal kaybı mevcutken, budesonid kullanan grupta 6 (%60) sıçanda fokal, 4 (%40) sıçanda ise ileri derecede siliya kaybı mevcuttu. 3.grupta ise 6 (%60) sıçanda fokal kayıp, 2 (%20) sıçanda ileri derecede kayıp mevcutken, 4.grupta siliya kaybına rastlanmadı.

Tablo 9: Siliya Kaybının gruplara göre dağılımı

Sıçan Grup No	Siliya Kaybı (arka Kesitte)	
	Fokal Kayıp	İleri D. Kayıp
Sıçan Say	0	10
1	10	0
2	6	4
3	6	2
4	0	0

Grafik 3 : Siliya Kaybının gruplara göre dağılımı



Fokal ve ileri derecedeki siliya kaybının toplamı her bir grup için hesaplanmış ve analizler bu şekilde yapılmıştır.

Sadece arka kesitlerde değerlendirilen siliya kaybının Cochran Q Testi ile yapılan karşılaştırmasında  $p=0.05$  güvenilirlikle anlamlı bulunmuştur.

Mann-Whitney U testi ile ise Z değeri  $Z=3,709704134$  olarak bulunmuştur. Bu değer 0,95 güvenilirlik düzeyinde bulunan 1,96 değerinden büyük olup kullanılan preparatların arka kesit dokularında siliya kaybına neden olduğunu söylemek mümkündür.

### **MUKOZAL ÖDEM:**

Birinci grupta 6 (%60) sıçanda ön kesitlerde, 4 (%40) sıçanda arka kesitlerde hafif derecede mukozal ödem görüldü. İkinci grupta ise yine ön kesitlerin 3 (%30), arka kesitlerin 4 (%40) tanesinde hafif mukozal ödem görüldü. Üçüncü grupta ise önde 4 (%40), arkada 2 (%20) olarak görüldü. Kontrol grubunda ise ön kesitlerde 2 (%20), arka kesitlerde 1 (%10) mukozal ödem görüldü.

Tablo 10: Mukozal Ödemin gruplara göre dağılımı

Sıçan Grup No	Mukozal Ödem	
	Ön Kesit	Arka Kesit
Sıçan Say	10	10
1	6	4
2	3	4
3	4	2
4	2	1

Grafik 4: Mukozal Ödemin gruplara göre dağılımı



Cochran Q Testi ile ön kesitlerde mukozal ödem esas alınarak yapılan ikili karşılaştırmalarda, grup 1 ile grup 4 karşılaştırıldığında oksimetazolinin mukozal ödem üzerindeki etkisi  $p=0.05$  güvenilirlikle anlamlı bulunmuştur. Ancak grup 2 ve grup 3'ün grup 4 ile karşılaştırılması  $p=0.05$  güvenilirlikle anlamlı bulunmamıştır. Arka kesitlerde ise grup 1 ile grup 4 karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı.

Oksimetazolin, budesonid ve sodyum kromoglikat kullanılan üç ayrı gruptaki sıçanların mukozal ödem değerleri, serum fizyolojik alan sıçan değerleri dikkate alarak yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda ön kesitlerde Z değeri  $Z=1,963961012$ , arka

kesitlerde Z değeri  $Z=1,963961012$  olarak bulunmuştur. Bu değer 0,95 güvenilirlik düzeyinde bulunan 1,96 değerine çok yakın olması nedeniyle sonuçlar ön ve arka kesitler için anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Mukozal ödemin, Cochren Q testinde kontrol grubu ile her bir grubun karşılaştırılmasında oksimetazolinin ön kesitlerde anlamlı bulunurken grup 2 ve grup 3 için bu karşılaştırmanın anlamlı olmaması, Mann-Whitney U testinde kontrol grubu ile ilaç tedavisi verilen grupların karşılaştırılmasında anlamsız bulunmasının grup 2 ve grup 3'teki sonuçların toplu sonuçları eklemesine bağlandı.

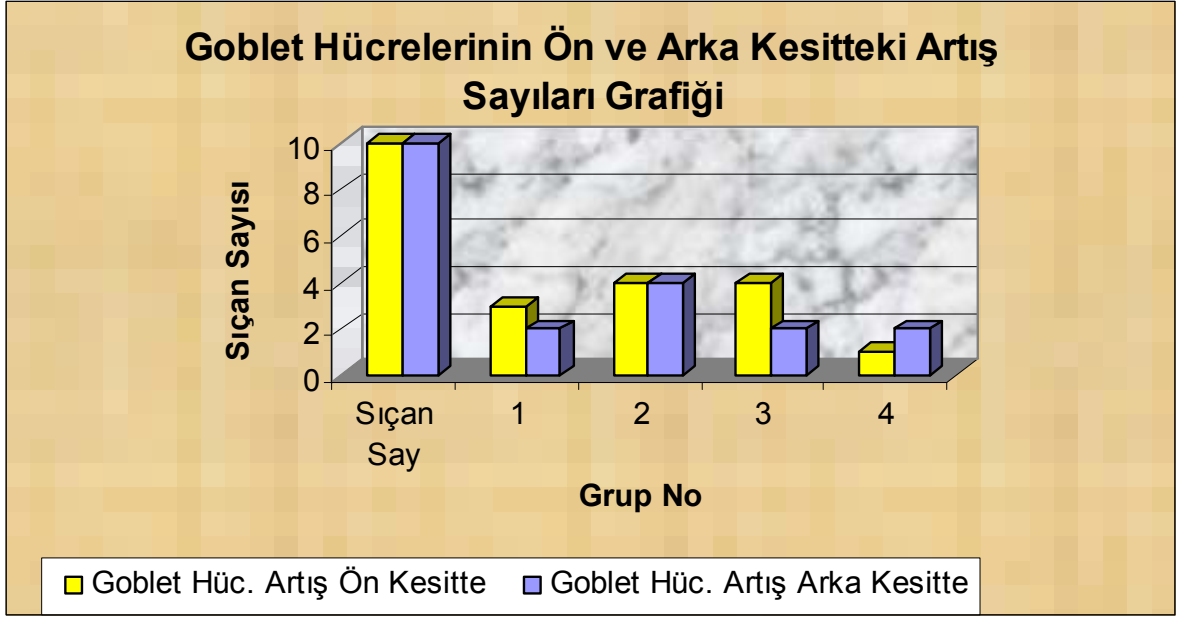
### **GOBLET HÜCRELERİNDEKİ ARTIŞ:**

Birinci grupta ön kesitlerde 3 (%30), arka kesitlerde 2 (%20), ikinci grupta ön kesitlerde 4(%40), arka kesitlerde 4 (%40), üçüncü grupta ön kesitlerde 4 (%40), Arka kesitlerde 2 (%20), kontrol grubunda ise ön kesitlerde 1 (%10), arka kesitlerde 2 (%20)olarak görüldü.

Tablo 11: Goblet hücrelerindeki artışın gruplara göre dağılımı

Sıçan Grup No	Goblet Hüc. Artış	
	Ön Kesitte	Arka Kesitte
Sıçan Say	10	10
1	3	2
2	4	4
3	4	2
4	1	2

Grafik 5: Goblet hücrelerindeki artışın gruplara göre dağılımı



Cochran Q Testi ile yapılan analiz sonucunda, ön ve arka kesitlerde değerlendirilen goblet hücrelerindeki artışın tüm grupların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmasında  $p=0.05$  güvenilirlikle bulunan khi kare değerine yakın çıktığından anlamlı olduğu konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir.

Mann-Whitney U testi ile gruplar karşılaştırıldığında ön kesitlerde Z değeri  $Z=1,963961012$  olarak bulunmuştur. Bu değer 0,95 güvenilirlik düzeyinde bulunan 1,96 değerine çok yakındır. Ön kesitler için yapılan bu hesaplama anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Arka kesitlerde ise Mann-Whitney U testi sonucunda Z değeri  $Z=0,654653671$  olarak bulunmuştur. Bu değer 0,95 güvenilirlik düzeyinde bulunan 1,96 değerinden küçük olduğu için arka kesitler için de sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmedi.

### **MUKUS TABAKASI:**

Tüm gruplarda ve tüm kesitlerde mukus tabakası korunmuş olarak görüldü. Bu sebeple istatistiki hesaplamalarda anlamlı bir sonuç elde edilmedi.

## **BAĞ DOKUSU DEĞİŞİKLİĞİ:**

Çalışma gruplarımızın hiçbirinde bağ dokusunda patolojik bir değişikliğe rastlanmadı. İstatistik olarak grupların kontrol grup ile karşılaştırılmasında bir fark tespit edilmedi.

Kruskal-Wallis Testi ile yapılan çoklu karşılaştırmalar ön ve arka kesitler için ayrı ayrı yapılmıştır.

Tablo 12: Ön Kesitten Alınan Değerlere İlişkin Analiz Sonuçları

	Normal Sıçan Değerleri	Mukozal Ödem	Goblet Hüc. Artış	Epitel Kalınlığında Azalma	Skuamoz Metaplazi
<b>Oksimetazolin</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Budesonid</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>KromalinSodium</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>8</b>

Ön kesitten alınan değerlere göre hesaplanan  $H= 11,6416666666667$  değeri,  $(3-1=2)$  2 serbestlik derecesine göre  $p=0,05$  anlamlılık düzeyi için bulunan Khi Kare değeri olan 5,991 değerinden büyük olduğu için  $H_0$  hipotezi red edilir. Bu hipoteze göre bu veriler arasında anlamlı bir farklılık vardır. Bu sonuç ve hipotezi şöyle açıklamak mümkündür. Bu sonuca göre normal sıçan verileri de dikkate alındığında verilen ilaçların sıçanlar üzerinde yarattığı patolojik bulguların tesadüfi olmadığını bir başka ifade ile kullanılan prepratların sağlıklı sıçan nazal mukozasında histopatolojik değişikliklere yol açtığı belirlenmiştir.

Tablo 13: Arka Kesitten Alınan Değerlere İlişkin Analiz Sonuçları

	Normal Sıçan Değerleri	Mukozal Ödem	Silya Kaybı	Goblet Hüc. Artış	Epitel Kalınlığında Azalma	Skuamoz Metaplazi
<b>Oksimetazolin</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Budesonid</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Kromalin Na</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

Arka kesitten alınan değerlere göre hesaplanan  $H=13$   $(3-1=2)$  2 serbestlik derecesine göre  $p=0,05$  anlamlılık düzeyi için bulunan Khi Kare değeri olan 5,991 değerinden büyük olduğu için  $H_0$  hipotezi red edilir. Bu hipoteze göre bu veriler arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Bu sonuç ve hipotezi Őyle açıklamak mümkündür. Bu sonuca göre normal sıçan verileri de dikkate alındığında verilen ilaçların sıçanlar üzerinde yarattığı patolojik bulguların tesadüfi olmadığını bir başka ifade ile, kullanılan prepratların sağlıklı sıçan nazal mukuzasında histopatolojik değişikliklere yol açtığı belirlenmiştir.

## V. TARTIŞMA

Günümüzde nazal ve paranasal sinüs patolojilerinde topikal dekonjestanların kullanımı giderek artmaktadır. Topikal dekonjestanlar nazal sprey veya damla formundadır. Bu preparatların bakterial kontaminasyondan korunması amacı ile içlerine farmakolojik etkilerini değiştirmeden ve yan etkiye sebep olmadan, preparatların uzun süreli kullanımını sağlayan koruyucu maddeler eklenmiştir(18). Çalışmamızda kullandığımız İliadin® formülünde oksimetazolin hidroklorür; ayrıca benzalkonyum klorür, disodyum EDTA, sodyum hidroksit, sodyum dihidrojen fosfat 2H<sub>2</sub>O, sodyum hidrojen fosfat 12H<sub>2</sub>O ve injeksiyonluk su bulunur. İnflacort®'un içinde budesonid, mikrokristalize selüloz ve karboksimetilselüloz sodyum, glikoz, polisorbitat, benzalkonyum klorür, fenil etanol, saf su bulunur. Allergocomod®'ta ise; sodyum kromoglikat, Na Edta, sorbitol, enksiyonluk su ihtiva eder. Bezalkonyum klorür kuarterner amonyum bileşiği olup mikroorganizmaları hasara uğratarak bakteriosidal etki gösteren bir maddedir(49).

Nazal dekonjestanların kullanımına bağlı olarak hastaların ilaca bağımlı hale geldikleri ve rebound bir konjesyonun olduğu önceki çalışmalarda saptandı. Bu etki özellikle efedrin içeren preparatlarda daha belirgindir. Yeni kuşak imidazol grubu oksimetazolin veya ksilometazolin içeren preparatlarda bu rebound etki efedrine göre daha azdır. Rinitis medikamentosanın patofizyolojisi üzerine yapılan bazı yeni çalışmalarda bezalkonyum klorürün olumsuz etkileri in vivo olarak gösterildi(49,32). Graf'ın yaptığı bir çalışmada 20 sağlıklı denek rastgele iki ayrı gruba ayrılmış ve bir gruba bezalkonyum klorür ve oksimetazolin içeren nazal sprey verilirken, diğer gruba sadece oksimetazolin içeren sprey verildi. Günde 3 kere 30 gün süreyle nazal spreyleyler kullanılmış ve 30 günün sonunda nazal ödem rinosteriometri ile bakıldı. Bezalkonyum klorür içeren nazal spreyi kullanan grupta nazal ödem ve burun tıkanıklığı diğer grupta da olmasına rağmen daha şiddetli bulundu(31). Ayrıca Graf ve Hallen'in yaptığı bir başka çalışmada tek başına kullanılan bezalkonyum klorürün sağlıklı deneklerin burunlarında nazal ödeme neden olduğu ancak bu ödemin tek başına oksimetazolin kullanan gruptan daha az olduğu görüldü(32). Yine Graf ve ark. yaptığı bir başka çalışmada kronik inflamasyonlu nazal mukozada topikal nazal dekonjestanların yaptığı etkiler 10 günlük kullanım sonunda araştırıldı. Bir gruba günde 3 kez bezalkonyum klorür içermeyen 0.1mL dozunda oksimetazolin hidroklorid (0.5mg/mL), diğer gruba ise bezalkonyum klorür içeren oksimetazolin hidroklorür uyguladı. Rinostereometri ve akustik rinometri ile yapılan değerlendirmenin sonucunda 10 günün sonunda bezalkonyum klorür

içeren grupta mukozal ödem kalınlığı 0.21mm iken Bezalkonyum klorür kullanmayan grupta 0.17mm olarak ölçüldü(30). Henbert ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada benzalkonyum klorür ringer solüsyonu ile karıştırılarak hazırlanan nazal spreyler kullanılmıştır ve 8 günün sonucunda in vitro bezalkonyum klorür siliyotoksik etki göstermiş olsa da in vivo sağlıklı denekler üzerinde yapılan çalışmada siliyotoksik ve proinflamatuvar etki görülmedi. Ancak denekler nazal iritasyondan, yanma hissinden ve hipersekresyondan şikâyetçi oldular. Benzalkonyum klorürün in vitro ve in vivo etkisinin farklı olması muhtemelen benzalkonyum klorürün nazal sekreyondaki proteinler tarafından inaktive edilmesine bağlandı (69). İntranazal solüsyonlardaki benzalkonyum klorürün mukozal etkilerini inceleyen birçok çalışma yapıldı. Bu çelişkili sonuçları aydınlatılmak adına Bradley ve ark. bu konuyla ilgili in vivo veya in vitro olarak yapılmış 18 çalışmayı gözden geçiren bir derleme hazırlamışlardır. Bu derlemede önceden yapılan sekiz çalışmada uzun dönem(6ay ile 1 yıl arası) benzalkonyum klorür kullanımının hiçbir toksik etkiye yol açmadığı belirtildi. Ancak diğer on çalışmada ise benzalkonyum klorür insan nazal epiteli üzerinde mukosilyer klirenste azalma, siliya morfoloji bozukluğu, epitelde incelme gibi olumsuz etkilerinin olduğu savunuldu. Ancak bu çalışmaların sadece 2 tanesinde bu iddialar istatistiksel olarak kanıtlandı ve bu iki çalışmada tedavi protokolü oksimetazolin ile birlikte yapıldı. Oksimetazolin rinitis medikamentozaya yol açar. Bu durum göstermiştir ki; benzalkonyum klorid uzun ve kısa dönem kullanımda güvenilirdir ve iyi tolere edilebilen bir maddedir(52).

Çalışmamızda in vivo olarak uygulanan oksimetazolin, budesonid ve sodyum kromoglikatın istatistiksel olarak anlamlı derecede skuamöz metaplazi, epitelyum kalınlığında azalma ve siliya kaybına neden olduğu görüldü. Kullandığımız nazal preparatlardan oksimetazolin ve budesonid benzalkonyum klorür içerirken, sodyum kromoglikat içeren ilacımızda bu madde bulunmamaktaydı. Tüm preparatların benzalkonyum klorür içermemesine rağmen bu histopatolojik değişikliklere yol açmaları, mukoza üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen benzalkonyum klorürün mukozal değişikliklere yol açan tek etken olmadığını gösterilmiş oldu.

Modern vazokonstrüktör ajanların (oksimetazolin ve ksilometazolin) rinitis medikamentoz(RM) oluşturma olasılıkları düşüktür. Ancak son dönem yapılan bazı çalışmalarda bu ilaçların uzun dönem kullanımının rebound konjesyona, nazal hiperaktiviteye, toleransa ve nazal mukozada histolojik değişikliklere yol açtığı görüldü. Ayrıca rinostereometri ile ölçüm sonucunda oksimetazolinli nazal spreydeki benzalkonyum klorürün uzun dönem kullanımının RM oluşumunu sağlıklı gönüllüler üzerinde arttırdığı bulundu. RM nazal hiperaktivite, mukozal ödem ve tolerans ile karakterizedir. Bu durumunun tedavisi

topikal vazokonstrüktörün bırakılması ve topikal kortikosteroid tedavisinin başlanması ile gerçekleşir(34). Taş ve ark. topikal sprey formunda mometasone furoatı, deneysel olarak 8 haftalık oksimetazolin kullanımı sonucunda oluşturulmuş RM tedavisinde 2 hafta süre ile kullandılar ve etkili buldular. Mometazon furoat ile epitel kalınlığı artmış, goblet hücre sayısı artmış, stromada glikojen miktarında artma, ödemde azalma saptandı. (75).

Çalışmamızda özellikle mukozal ödem için yapılan istatistiksel analizlerde oksimetazolin kullanan grubun mukozal ödemi anlamlı olarak etkilediği bulundu. Bu sonucun benzalkonyum klorür içermesine rağmen budesonid kullanılan grupta anlamlı bulunmamasını, steroidlerin nazal mukodaki ödemi azaltan etkisine bağlandık.

Cho ve ark.'nın yaptığı benzalkonyum klorür ve potasyum sorbatın sıçan burun mukozasındaki uzun dönem etkilerini araştıran çalışmada kırkar sıçanlık 2 grup oluşturuldu ve bu gruplar daha sonra 4 alt gruba ayrıldı. Bu gruplar aşağıdaki tablodaki gibi oluşturuldu.

	Benzalkonyum (BZC) Kullananlar	Potasyum Sorbat (PS) Kullananlar
GRUP 1	düşük doz BZC	düşük doz PS
GRUP 2	yüksek doz BZC	yüksek doz PS
GRUP 3	düşük doz BZC + steroid	düşük doz PS + steroid
GRUP 4	yüksek doz BZC + steroid	yüksek doz PS + steroid

Her gruba 4 hafta ilaçlar uygulandı ve bu sürenin sonunda sıçanlar dekapite edilerek nazal mukoza incelendi. Histopatolojik incelemede nazal mukozada oluşan ödematöz ve inflamatuvar hücre değişiklikleri değerlendirildi. BZC kullanılan gruptaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve intraepitelyal gland proliferasyonundaki artışın steroidden bağımsız olarak geliştiği tespit edildi. Uygulama süresi arttıkça intraepitelyal gland proliferasyonu, inflamatuvar hücre proliferasyonu ve vasküler hiperplazinin geliştiği saptandı. Steroid içeren 3.ve 4. grupta epitelyal kalınlıkta belirgin bir azalma tespit edildi. PS kullanılan grupta ise steroid içeriği bulunsun ya da bulunmasın 4 hafta sonunda belirgin bir değişiklik saptanmadı. Bu çalışmada da özellikle molar bölgede bulunan solunum yolu epitelinde belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte ödematöz değişiklikler ve intraepitelyal glandlarda proliferasyon saptandı, koruyucu kimyasalların iritasyonuna bağlı olarak histolojik değişikliklerin meydana geldiği sonucuna varıldı, kimyasal iritasyonun goblet hücrelerinin multisellüler intraepitelyal gland formuna dönmelerine sebep olduğu düşünüldü (18).

Bizim yaptığımız çalışmada, goblet hücre sayısının bazı kesitlerde arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak kullanılan hiçbir preparat için anlamlı olmadığı görüldü.

Topikal dekonjestanlar koruyucu madde (Benzalkonyum klorid) içersin veya içermesin rinitis medikamentoza neden olabilir. Rinitis medikamentozada kısaca nazal hiperaktivite, mukozal konjesyon ve ilaca karşı gelişen tolerans söz konusudur. Baldwin bu konuyla ilgili 3 teori geliştirdi. Birincisinde, bütün topikal dekonjestanların hem  $\alpha$  (konstrüktör), hem de  $\beta$ (dilatatör) reseptörlere etkili olduğu ve zaman içerisinde  $\beta$  aktivitesinin  $\alpha$  aktivitesine baskın gelerek sekonder vazodilatasyonun ortaya çıktığı iddia edildi. Ancak topikal dekonjestanların büyük bir kısmı (fenilefrin, ksilometazolin, oksimetazolin) selektif olarak  $\alpha$  reseptörlerini etkiler ve  $\beta$  üzerine hiçbir etkileri yoktur. İkinci teori nazal dekonjestanların mukozal kan akımını azaltmalarına bağlı mukozadaki lokal doku hipoksisinin rinitis medikamentosa yol açtığıdır. Topikal dekonjestanlar özellikle  $\alpha_1$  reseptörleri üzerine etkili olan sempatomimetik aminler ve sadece  $\alpha_2$  reseptörleri üzerine etkili imidazol türevleri olarak ikiye ayrılır. Burun resistans damarları  $\alpha_2$  reseptörleri etkisi ile mukozal kan akımını ayarlarlar. Ancak imidazol türevleri dışındaki  $\alpha_1$  reseptörlere etkiyen dekonjestanlarla da rinitis medikamentoza geliştiği için bu mekanizma da yetersiz kalmaktadır(4). Üçüncü teoride ise uzun süreli vazokonstrüktör kullanımı sonucunda konstrüktör mekanizmanın işlemez olduğudur. Ancak Akerlund ve ark.'nın yaptığı çalışmada uzun süre ksilometazolin ve oksimetazolin kullanımına rağmen konstrüktör mekanizmanın çalıştığı gözlemlendi. Hastalar dekonjestanlardan birkaç saat için fayda görseler de daha sonra ilacın dozunu ve doz sayısını arttırmadan nazal obstrüksiyonu açamazlar, bu sebeple sürekli ilaç kullanmaya ihtiyaç duyarlar. Bu ilaçların dekonjestif etkisi yaklaşık 6 saat sürer ve sonra konjestif etkisi başlayabilir(1).

Tekrarlayan kimyasal iritasyon, vazodilatasyona, böylece vazopermeabilitede artışa neden olur, ödematöz değişiklikler ve nazal konjesyon artar. Mukus salgısı artarak siliyer fonksiyon bozulur ve nazal akıntı birikmeye başlar(7).

Nazal mukozanın kimyasal iritasyonuna yönelik Mery ve ark.'nın yaptığı çalışmada sıçanların burun mukozasına 100 ve 300 ppm (parts per million) dozlarında kloroform tatbik edilmiş, nazofarengeal solunum epitelinde goblet hücre sayısında artış gözlemlendi. Bu cevap özellikle arka bölgede daha belirgin olarak saptandı, bu bölgenin epitel kalınlığının normalin iki katına ulaştığı tespit edildi. Ayrıca iritasyona cevap olarak etmoid konkalarda yeni kemik oluşumu ve düzensiz osifikasyon sahaları da gözlemlendi(55).

Bizim kullandığımız preperatlarla sıçan nazal mukozada hiçbir grupta herhangi bir bağ dokusu değişikliğine rastlamadık.

Gaafar ve ark. petrol endüstrisinde sıklıkla kullanılan amonyağın nazal mukoza üzerine yaptığı kronik iritasyonu araştırmak üzere 75 fareyi günde 15 dakika, haftada 6 gün olmak üzere 8 hafta boyunca %12'lik amonyağa maruz bırakıldı ve sakrifiye edilen farelerin nazal

epitelyumunda “displazi” ve bir farenin burun delikleri etrafında “ karsinoma in situ”, sekizinci haftada bir farenin burun epitelinde lamina propriaya kadar yayılım gösteren “invaziv adenokarsinom” tespit edildi(29).

Hellguist ve arkadaşları 10 vakalık bir çalışmada spreyci boyacılarının nazal biyopsilerini histopatolojik olarak incelediler. Normal respiratuar epitelin değiştiği ve siliyalarda kayıp olduğu görüldü. Tüm vakalarda nazal mukoza bazen metaplazik olabilen skuamöz epitel ile örtülüydü. 2 vakada hafif epitelyal displazi saptandı. Epitel stroma bileşkesinin bazal membrana penetre olmadan alttaki stromaya doğru uzantılar (tomurcuklanma) yaptığı 5 vakada tespit edildi. Histopatolojik olarak prekanseröz lezyon görülmedi, fakat boyacıların hiçbirinde normal mukoza görünümü yoktu (38).

Bizim kullandığımız preparatlarla serum fizyolojik ile yapılan karşılaştırmalarda ön kesitlerde daha fazla olmak üzere belirgin olarak skuamöz metaplazi görülmesine rağmen hiçbir sıçanda prekanseröz değişiklik görülmedi.

Bende ve ark.’nın tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, maksiler sinüzit oluşturularak tavşanların bir maksiler sinüsüne oksimetazolin, diğer tarafa plasebo olarak fosfat tamponlu salin solüsyonu uyguladılar. Daha sonra kesitler alarak lökosit infiltrasyonu, mukozal ödem ve epitelyal metaplazi yönünden değerlendirdi, çalışma sonunda oksimetazolin ile tedavi edilen tarafta mukozal inflamatuvar cevabın anlamlı olarak fazla olduğu tespit edildi(12).

Yoo ve ark.’nın yaptığı bir çalışma burun tıkanıklığının tedavisinde kullanılan sempatomimetik topikal nazal dekonjestanların kullanım süresi, potansiyel rebound etkisini önlemek için genellikle 3 ile 5 günle sınırlandırıldı. Bu çalışmada, 10 sağlıklı gönüllü 4 hafta süresince her gece oksimetazolin kullanıldı. Antihistamin, oral veya topikal dekonjestan veya sistemik steroidler kullanan veya aktif sinüziti olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Haftalık öykü, fiziksel muayene ve anterior rinometri sonucunda hiçbir yan etki çıkmadı. Sekiz hastada(%80) geceleri akşam dozundan birkaç saat önce burun tıkanıklığı görüldü; tekrar dekonjestan kullanılmadığı takdirde 48 saat içinde tıkanıklık geçti. Çalışma başladıktan 4 ve 8 hafta sonra tüm denekler oksimetazoline duyarlı kaldı. Bu bulgu, uzun süre etkili dekonjestanların, her gece bir sefer kullanıldığında herhangi bir yan etkiye yol açmaksızın, tavsiye edilen 3-5 günlük süreden daha uzun süre güvenle kullanılabilceğini öne sürdü(81).

Kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkileri çok çalışıldı ancak tam olarak tüm etkileri aydınlatılmadı. Allerjik inflamasyonu azaltıp nazal semptomları ortadan nasıl kaldırdıkları açık değildir. Etkisini bir kısmını mediatör hücrelerin akışını engelleyerek yaparlar. Ancak erken hapşırma, rinore gibi allerjene maruz kalındığında oluşan semptomları ortadan kaldırma mekanizmaları açık değildir. Yüzey mast hücre/basofil sayısı düşüktür. IgE’ye bağlı histamin

salınımını engellerler ama bunu nasıl yaptıkları kanıtlanamadı. İntranazal kortikosteroidler allerjik rinitli hastalarda erken faz mast hücrelerden histamin salınımına bağlı oluşan kaşıntıyı, hapşırıkları ve rinoreyi azaltır (61).

Topikal nazal steroidler de topikal dekonjestanlar gibi koruyucu maddeler içerirler. Benzalkonyum klorür su bazlı pompalı sprelerde yaygın kullanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda Batts(8) ve ark. ile van de Donk (77) gibi araştırmacılar, benzalkonyum kloridin silyatoksik etkiye sahip olduğu ve siliyalarda geri dönüşsüz hasara sebep olabileceği görüşlerini ortaya attılar(14). Graf ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada benzalkonyum klorid içeren dekonjestan sprelerin rinitis medikamentozayı uyardığını ortaya koydu(33).

Bizim çalışmamızda oksimetazolin, budesonid ve sodyum kromoglikat kullanılan gruplarda serum fizyolojik kullanan gruba göre belirgin siliya kaybı saptandı. Siliya kaybı ön kesitlerde değerlendirilmemesine rağmen bu kaybın arka kesitlerde anlamlı olarak karşımıza çıkmış olması kullanılan preparatların nazal mukozada arka bölgeye kadar ulaştığını gösterdi.

McMahon ark. tarafından yapılan çalışmada flutikazon dipropionat, benzalkonyum klorid ve serum fizyolojik çift kör iki hafta kullanılarak bu preparatların mukozada yaptığı değişiklikler rinometri ve sakarin testleri karşılaştırıldı. Sonuç olarak mukosilyer aktivitede istatistikî olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı tespit edilmiştir. Benzalkonyum klorid mukosilyer klirenste hafif bir uzamaya sebep olsa da iki haftada belirli bir değişiklik oluşturmadı(53).

Berg ve ark., benzalkonyum kloridin(BZC) topikal dekonjestanlarda yaptığı etkinin topikal kortikosteroidler için de geçerli olduğunu tespit etmek için sıçanlarda üç ayrı topikal steroidi karşılaştırdılar. Su bazı üç nazal spre; beklametazon dipropionat (BDP), flunisonid (FL), budesonid (BU) histotipik siliyalı nazal mukozaya etkileri açısından değerlendirildi. BDP ve FL, BZC içermekte, BU ise içermemekteydi. Çalışmada kullanılan 50 sıçanın 30 tanesi her biri 10 adet sıçan içeren üç gruba ayrılmıştır. Her gruba bu üç ilaçtan herhangi birisi 21 gün intranazal olarak burun kavitesinin bir tarafına ilaç, diğer tarafına %0.9'luk serum fizyolojik olacak şekilde uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlar dekapite edilerek histopatolojik inceleme yapıldı. Budesonid kullanılan grupta ve kontrol grubunda mukozada herhangi bir histolojik değişikliğe rastlanmadı. Budesonid uygulanan nazal kavitede lateral nazal duvarı ve septumu kaplayan çok katlı epitel kalınlığı normaldi. Hücrelerin apikal yüzeyleri siliya ile kaplıydı. Siliya dokusu sık sık goblet hücre ağızları ile kesintiye uğramıştı. Epitelyumu kaplayan mukus tabakası gözlemlendi. Epitelyum bazal membranın üzerinde yerleşmekteydi ve bunun altında konnektif doku, damarlar ve submukozal glandlar gibi normal submukozal yapılar mevcuttu. Aynı histolojik bulgular serum fizyolojik verilen taraf için de geçerliydi. FL

ve BDP kullanılan gruplarda epitel kalınlığı azaldı. Bazı hücrelerde pleomorfizm hâkimdi ve epitel incelmışti. Epitel yüzeyinde siliya nadiren gözlenmekteydi. Goblet hücre sayısı azalmıştı ve epitel üzerinde mukus tabakası ve subepitelyal dokuda belirgin morfolojik değişiklikler yoktu. Epitelyal değişiklikler burnun ön kısmında, özellikle de septumda daha fazlaydı ve geriye gidildikçe değişiklikler azalmaktaydı. Ancak burnun arka tarafındaki solunum mukozasında metaplastik değişiklikler mevcuttu. BZC içeren topikal kortikosteroidlerin nazal mukozada dejeneratif değişiklikler yaptığını tespit ettiler(13).

Berg ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada budesonid içeren preperatta benzalkonyum klorür bulunmazken bizim kullandığımız budesonid preperatı bu maddeyi de içermekte idi. Ancak araştırmamızda, bu çalışmadan farklı olarak mukozal ödemin saptanmamış olması, kullanılan kortikosteroid içeriğinin farklı olmasına bağlandı. Ayrıca yaptığımız çalışmada gruplar ayrı ayrı ele alınıp ön ve arka kesitler karşılaştırıldığında histopatolojik değişikliklerin arka kesitlerde ön kesitlere göre bir miktar daha az olduğu görüldü ancak bu azalma istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Braat ve ark., benzalkonyum kloridin nazal mukozaya olan etkisini hem semptomatik hem de histopatolojik olarak değerlendirdiler. Hastaları üç gruba ayırarak bir gruba %0.02'lik benzalkonyum klorid (BZC) içeren flutikazon propionat (FP), bir gruba %0.02'lik sadece BZC içeren su bazlı nazal sprey, bir gruba da içinde sadece su içeren nazal spreyi iki hafta boyunca uyguladılar. Daha sonra hastaların alt konka ön tarafından alınan biyopsi örneklerini hem ışık, hem de elektron mikroskopisinde incelediler. BZC ile tedavi edilen hasta grubunun ışık mikroskopisinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. FP kullanan grubun yarısında inflamatuvar hücre infiltrasyonu azalma eğiliminde idi. Bu bulgu BZC içeren grup ve plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Transmisyon elektron mikroskopisinde de siliya yapısının birçok biyopside korunduğu ve dış membranların intakt olduğu tespit edildi. Taramalı elektron mikroskopisinde ise uygulanan tedavi ne olursa olsun siliya hücre yapısında herhangi bir anormallik mevcut değildi. Çalışılan hasta sayısı az olmasına rağmen %0.02'lik BZC uygulamasının steroid içersin veya içermesin herhangi bir siliyostatik etki olmadığı gösterildi(14).

Yapılan bu çalışmada anlamlı bir değişikliğin saptanmamış olması belki de sadece konkalardan biyopsi alarak inceleme yaptıklarından kaynaklandı. Bizim çalışmamızda dekapite edilen sıçanların hem vestibül hem de sert damak seviyesinden iki ayrı kesit alındı ve değerlendirildi.

Siliyer fonksiyon ısı, pH, osmotik basınç, enfeksiyonlar, genetik faktörler ve cerrahi sonrası iatrojenik faktörlerle bozulabilir(39). Topikal steroidlerin ve topikal

antihistaminiklerin insan siliyalı epiteldeki etkilerini in vitro olarak karşılaştıran bir çalışmada Hoffman ve ark. topikal steroid olarak budesonid ve flutikazon propionatı, topikal antihistaminik olarak ise azelastin ve levokabastin kullandılar. Preparatlar insan orta konka mukoza örneklerine uygulandı. Mukoza örnekleri üzerindeki siliyer fonksiyonu karanlık saha mikroskopisi ile değerlendirdiler. Konsantrasyonu 1:10 Budesonidin doku örneklerine uygulandıktan 5 dakika sonra siliyer vuru frekansını %84, 15 dakika sonra %102.5, 20 dakika sonra %105.5 düzeyinde arttırdığı gözlemlendi. Flutikazon propionatın 1:10 konsantrasyonunda uygulandığı örneklerde vuru frekansı %68, 1:1 konsantrasyonunda uygulandığı solüsyonlarda ise siliyer aktivite tamamen kayboldu ve siliyer vuru frekansı normale dönmedi. Azelastinin 1:10luk konsantrasyonunda frekans %92'ye düşmüş, 1:1'lik konsantrasyonda siliyer aktivite geri dönüşümsüz olarak tamamen kayboldu. Levokobastinin 1:10'luk konsantrasyonda solüsyonuna maruz kalan örneklerde vuru frekansı %96.5'a düştü, ancak 1:1'lik konsantrasyon uygulanan solüsyonlarda siliyer aktivite geri dönüşümsüz olarak kayboldu. Bu in vitro çalışma sonucunda, BZC içeren flutikazon propionat, azelastin, levokobastinli burun spreylerinin konsantrasyonla bağlantılı olarak siliyer vuru frekansını azalttığı, hatta geri dönüşümsüz olarak siliyer fonksiyonu ortadan kaldırdığı gösterildi. BZC içermeyen budesonid 20 dakika sonra düzelen siliyer vuru fonksiyonunda geri dönüşlü bir azalmaya sebep oldu. Budesonid dışındaki preparatlarda ise siliyer fonksiyon üzerine olan etkilerin BZC'ye bağlı olduğu gösterilmiştir(40). Hoffmann ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada endonazal sinüs cerrahisi sırasında alınan polip ve ödem bulunmayan unsinat veya orta konka parçası daha sonra laboratuvar ortamında 10 gün çoğaltıldı. Hücre kültürü BZC ve topikal steroidlere maruz bırakıldı. Sonrasında siliyer vuru frekansı fotometre ile ölçüldü, potasyum sorbatın siliyer vuru frekansını bozmadığı ancak BZC kullanılanlarda siliyer vuru frekansında düşme olduğunu bildirdiler. Bu sonuç BZC ile ilgili yapılan diğer çalışmalarla uyumlu görüldü.(39).

Waddell ve ark.'nın yayınladığı intranazal steroidli spreylerin hangisinin rinit tedavisinde daha etkili olduğuyla ilgili derlemede sonuç olarak kullanılan nazal steroidli spreylerin etkinliği ve yan etkileri arasında az fark olduğu yönündeydi. Ucuz olduğu için beklometazon ve budesonidin daha çok tercih edildiğini belirttiler.(78). Ancak birçok farklı çalışma göstermiştir ki; mometason furoat ve fluticason propionat'ın (2,70,71) çocuklarda büyüme gelişme üzerine etkili olmadığı ama intranazal beklomethasonun (73) büyümeyi olumsuz etkilediği, ayrıca betametasonun (28) ise çocuklarda Cushing Sendromuna yol açtığı belirtildi.

Steinsvag ve ark. beklametazon dipropionat(BDP), flutikozan dipropionat(FDP), flinosolid (FL), budesonid(BU) ve kontrol grubu olarak fosfat tamponlu serum fizyolojik kullanarak bir çalışma yaptılar. Flinosolid, beklametazon dipropionat, flutikazon dipropionat için BZC konsantrasyon miktarı sıra ile 310 µgr/ml, 220 µgr/ml, 200 µgr/ml idi. Bu, BZC içermemekteydi. Preparatlar işlemden geçirilmiş insan adenoidektomi doku kültürlerine toplam 8 deneyde 72 defa uygulandı. İşlem sonrasında doku kültürlerindeki değişiklikler hem ışık, hem de tarayıcı ve transmisyon elektron mikroskopisi ile histolojik olarak değerlendirildi. Çalışmada kullanılan doku kültürlerinin hepsi siliya epiteli içermekteydi. Bazal membranları mevcuttu ve goblet hücre ağızları yer yer gözükmekteydi. BZC içeren preparatların uygulandığı dokularda çalışmanın başında doku yüzeyleri düz gün ve çok sayıda siliya hücresi içermekteyken 10 gün sonra yapılan incelemelerde siliya yapısının tamamen ortadan kalktığı görülmüştü. Elektron mikroskopisinde bakıldığında epitel devamlılık BZC içeren preparatların uygulandığı doku örneklerinde ortadan kalktı. Siliya ve bazal cisimcikler nadiren gözlemlendi. Stromada hücre ve nükleer membranlarda yer yer kırılma ve ayrılmalar mevcuttu. Morfolojik değişiklikler BZC içeriği 310 µgr/ml olan FL'de daha fazlaydı. Çalışmada gözlenen morfolojik değişimlerin muhtemel sebebi koruyucu olarak kullanılan BZC' dir. Ancak bu çalışma in vitro olduğu için BZC' nin etkisi daha fazla olmaktadır. İn vivo çalışmalardan mukosilyer transport mekanizması ve verilen preparatın burun iç membranlara dağılarak dilüe olması gibi burnun koruyucu mekanizmaları sayesinde bu toksik etki daha da azaldı(74).

Yapılan bu çalışmada benzalkonyum klorür içeren ve içermeyen kortikosteroidlerin farklı steroid grupları olması yerine ileride tek bir steroidin koruyucu madde içeren ve içermeyen formlarının karşılaştırılması daha kesin sonuçlar verecektir.

Sensorial sinir uçlarının kapsasin ile uyarılması sonucunda nörooptitler (örn; substans P) salınır ve sıçanlarda hava yolunda nörojenik inflamasyona neden olur. Kapsaisin acı kırmızı biberde bulunan bir maddedir. Oluşan nörojenik inflamasyon nazal mukozada vasküler permeabilitede artışa yol açar. Artan vasküler permeabilite plazma ekstravazasyonuna neden olur ve semptomlar (örn; rinore) oluşur (5,9). Bacci ve ark.'nın yaptığı çalışmada budesonidin kapsaisin ile oluşan plazma ekstravazasyonunu nazal kavitede doza bağlı olarak inhibe ettiğın buldular (5). Baudoin ve ark. ise kapsaisin ile uyarılmış sıçanlarda, lokal kromolin sodyumun ödeme, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve IgA upregulasyonuna bağlı oluşan doku değişikliklerini erken tedavi ile etkileyip etkilemediğini araştırdılar. Sonuçta yine budesonidte olduğu gibi tek dozluk kromolin sodyumun inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir(9).

Mast hücre stabilizatörü olarak kullanılan kromolin soydum proinflamatuvar otokinlerin salıverilmesini engeller ve mast hücreleri stabilize ederler. Bu preparat allerjik şikâyetleri olan hastalarda profilakside kullanılır. Bu maddenin etkililiğini araştıran bir çalışmada Meltzer kromolin sodyum içeren nazal solüsyonların mevsimsel allerjik rinitte plasebo ile karşılaştırdı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı ve ilk gruba kromolin sodyumlu nazal sprey verilirken, diğer gruba plasebo sprey verildi. Çalışmanın sonucunda kromolin sodyum plasebo ile karşılaştırıldığında allerjik semptomların azalmasında daha etkili olduğu görüldü(54).

Xaubet ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada budesonid ve bir mast hücre stabilizatörü olan nedokromil sodyumun insan nazal mukoza ve polip epitelyal hücrelerinden salgılanan IL-6 ve IL-8 salınımı üzerine etkilerini araştırıldı. Nedokromil sodyumun IL-6 salınımı üzerine etkisi yoktu. Budesonidin hem nazal polipler hem de nazal mukoza üzerindeki inhibitör etkisi nedokromil sodyuma göre daha fazla olarak görüldü. Budesonid ve nedokromil sodyum anti-inflamatuvar etkilerini respiratuvar mukozada IL-6 ve IL-8 salınımını değiştirerek yaparlar(80).

Allerjik rinitli hasta grubunda kromolin kullanıldığında mukozal sitolojide eosinofil sayısında tedavi öncesine göre belirgin azalma görülürken bir miktar bazofil ve nötrofil sayılarında da azalma olur. Ayrıca kromolin tedavisi sonucunda nazal sitolojide goblet hücrelerinde belirgin artış olur(66).

Literatürü taradığımızda topikal mast hücre stabilizatörlerinin nazal mukoza üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara rastlanmadı. Kromolin içeren ajanlarla yapılan çalışmaların daha çok bu maddenin etki mekanizmasını aydınlatmaya yönelik olduğu görüldü. Bu da bizim yaptığımız çalışmada sodyum kromoglikatın, nazal mukoza üzerindeki etkisinin daha sonra yapılacak ek çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşündürdü.

Çalışmamızda sodyum kromolin kullanılan 3.grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında skuamöz metaplazi, siliya kaybı ve epitelyum kalınlığındaki azalma için oluşan histopatolojik değişiklikler anlamlı olarak saptandı. Allergo-comod benzalkonyum klorür içermemesine rağmen bu yönde sonucun ortaya çıkması muhtemel olarak sodyum kromalinin de nazal mukoza üzerinde etkili olduğunu ortaya çıkardı.

## VI. SONUÇ

Rinit toplumda sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. Etiyolojisine göre çeşitli alt gruplara ayrılabilir. Tedavi etiyolojiye göre farklılıklar göstermekle birlikte en önemli şikayetler olan burun tıkanıklığı, rinore ve hapşırmaya yöneliktir. Tedavide kullanılan ilaçların başında dekonjestanlar gelmektedir. Dekonjestanlar vasküler sistem üzerine etkiyerek ile burun mukozasındaki konjesyonu düzeltmeyi amaçlayan preperatlardır. Çalışmamızda kullandığımız oksimetazolin rinit tedavisinde sıklıkla kullanılan bir preperattır.

Rinit aynı zamanda inflamatuvar bir prosestir. Nazal mukozada oluşan bu karmaşık inflamatuvar proses, burun tıkanıklığı ve akıntı mekanizmasını tetikleyebilmektedir. Özellikle inflamatuvar prosesi kontrol altına alabilmek için son yıllarda yaygın olarak üzere topikal kortikosteroidler de kullanılmaktadır. Bu topikal kortikosteroidler farklı farmakolojik yapılara sahip olsalar da etkileri hemen hemen aynıdır. Ancak oluşturdukları yan etki profilleri farklıdır. Budesonid topikal kortikosteroidler içinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır.

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan kromolinler, kromolin (Disodyum kromoglikat) ve nedokromildir. Kromoglikatların etkinliği mast hücre duvarı ve/veya IgE antijen bağlanımı sonucu gelişen intrasellüler olaylar yoluyla olmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız üç preperatın normal mukoza üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Sonuç olarak;

1. Oksimetazolin etkili bir dekonjestandır. 30 gün süreyle günde iki kez kullanıldığında, mukozal ödeme, epitel kalınlığında azalmaya, skuamoz metaplaziye ve siliya kaybına neden olur. Bu durumda önerildiği gibi dekonjestanların 5 günden fazla kullanılması sakıncalıdır(81).
2. Budesonid nazal mukozada ödem oluşturmamaktadır. Ancak yine de epitel kalınlığında azalmaya, skuamoz metaplaziye ve siliya kaybına neden olabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu durumun da koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorür bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.
3. Sodyum kromolinin mukoza üzerine etkileri aynı budesonid ile olan etkilere benzemektedir. Bu preperatın mukoza üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çok fazla çalışma olmaması nedeniyle daha çok sayıda denek içeren başka çalışmaların da yapılması önerilir.

## VII. ÖZET

Çalışmamızda başta rinitler olmak üzere birçok üst solunum yolu hastalığında kullanılan topikal oksimetazolin, budesonid ve sodyum kromolinin sağlıklı sıçan mukozası üzerinde yaptığı değişiklikler araştırıldı ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Sağlıklı, tümü dişi olan 40 sıçan onar sıçandan oluşan dört gruba ayrıldı. Birinci gruba günde 2 kez 10µ oksimetazolin, ikinci gruba günde iki kez 10µ budesonid, üçüncü gruba 10µ sodyum kromolin ve dördüncü gruba da yine günde iki kez serum fizyolojik 30 gün süreyle uygulandı. Uygulamalardan sonra sıçanlar sakrifiye edilerek nazal mukozalarındaki değişiklikler patoloji tarafından incelendi. Her sıçan için burunlarından ön ve arka olmak üzere kesitler alındı.

Bütün kesitler histopatolojik olarak değerlendirildi. Mikroskopide mukozal ödem, goblet hücre sayısındaki artış, epitelyal kalınlık değişikliği, skuamöz metaplazi, siliya kaybı, bağ dokusu değişiklikleri, mukus tabakasının varlığı değerlendirildi.

İncelemelerde, hiçbir grupta bağ dokusu değişikliği ve mukus tabakasında değişiklik görülmedi. Mukozal ödem için oksimetazolin verilen grubun ön kesitleri dışında diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi. Goblet hücre sayısında gruplarda artma olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırmalarda değerlerin sınırda olması bu artışın anlamlılığının tartışmaya açık olmasına neden oldu. Epitel kalınlığı ve skuamöz metaplazi tüm gruplar için, ön ve arka kesitlerde azalmıştı ve bu istatistiki olarak anlamlıydı. Siliya kaybı sadece arka kesitlerde değerlendirildi. Kimi kesitlerde fokal kimi kesitlerde ise yaygın siliya kaybı görüldü. Hesaplamalarda fokal ve yaygın siliya kaybı birlikte değerlendirildi ve tüm gruplar için anlamlı bulundu.

## **IX. KAYNAKLAR**

1. Akerlund, A., Bende, M.: Sustained Use of Xylometazoline Nose Drops Aggravates Vasomotor Rhinitis. *American Journal of Rinology*, Vol: 5:157-160,1991
2. Allen D.B., Meltzer E.O., Lemanske R.F., Jr., Philot E.E., Faris M.A., Kral K.M. et al.: No Growth Suppression in Children with During Treatment with the Maximum Recommended Dose of Fluticasone Propionate Nasal Spray for One Year. *Allergy Asthma Proc*, 23:407-413,2002.
3. Andersson, P.: Biotransformation of the Topikal Glucocorticoids, Budesonide and Beclometasone. *J. Pharm Pharmacol.*, 36: 763-765, 1984
4. Andersson, K., Bende, M.: Adenoreceptors in The Control of Human Nasal Mucosal Blood Flow. *Ann.Otol Laryngol.*, 93: 763-765,1984.
5. Bacci, E., Bertrand, C., Geppetti, P., Baker, J.: Budesonide Inhibits Plasma Extravasation Induced by Capsaicin and by Substance P in the Rat Nasal Mucosa. *Regulatory peptides*, 49:159-166,1993.
6. Ballenger JJ. Clinical Anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Ballenger JJ, Snov Jb, editors. *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 15'th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1996; 3-18
7. Ballenger, J.J.: Acquired Ultrastructural Alterations of Respiratory Cilia and Cilindrical Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 97:253-258,1988.
8. Batts A.H., Marriot C., Martin G.P., Bomb S.W.: The Effects of Some Preservatives Used in Nasal Preparations on Mucociliary Clearance. *J Pharm. Pharmacol.*, 41:156-159,1989.
9. Baudoin T., Kalogjera L.: Effect of Cromolyn Pretreatment of Capsaicin-Induced Rhinitis in Rats, *Eur Arch Otolaryngol*, 256:338-340, 1999.
10. Bouquet J, Chanal I, Alquier M.C.: Prevention of Pollen Rhinitis Symptoms: comparison of Fluticasone Propionate Aqueous Nasal Spray and Disodium Cromoglycate Aqueous nasal Spray. A Multi-center, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study. *Allergy*, 48:327-333,1993
11. Bende, M., Loth S. Vascular Effects of Topical Oxymetazolin on Human Nasal Mucosa. *J Laryngol Otol* 1986 ; 100: 285-8
12. Bende, M., Arfors, K., Stierna, P.: Effect of Oxymetazoline Nose Drops on Acute Sinusitis in the Rabbit. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 105:22-225,1996.

13. Berg, O.H., Steinsag, S.K., Lie, K.: THA Effect of Topikal Nasal Steroids on Rat Respiratory Mucosa in vivo, with Special Reference of Benzalkonium Chloride Allergy, 52: 627-632, 1997.
14. Braat, J.P.M., Ainge, G., Browles, J.A.K.: THA Lack of effect of Benzalkonium Chloride on THA Ciliary Function in vitro. THA Influence of Substances Used Clinically. *Acta Otolaryngol.(Stoch)*, 119:93-97, 1999
15. Bruijnizeel P.L., Warringa R.A., Kok p.t., Kreukniet J.: Inhibition of Neutrophil Chemotaxis by Nedocromil Sodium and sodium Cromoglycate. *Br J Pharmacol*, 99:798-802, 1993.
16. Burnham, H. An Anatomical Investigation of Blood Vessels of the Lateral Nasal Wall. *Otolaryngology*, (Ed's) Paperella, M. shumrick, A. d. gluckman, J. L. Meyerhoff, W. L. third edition, volume 1, 1991, 315-332.
17. Cervin A., Anderson M.: Intranasal Steroids and Septum Perforation-an Overlooked Complication? A description of the Course of the Events and a Discussion of the causes. *Rhinology*, 36: 128-132, 1998.
18. Cho, J., Kwun, Y., Jang, H., Kang, J., Won, Y.: Long-term Use of Presevatives on Rat Nasal Respiratory Mucosa: Effect of Benzalkonium Chloride and POtassium Sorbate. *Laryngoscope*, 110: February 312-317, 2000.
19. Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis, European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 55:116-134, 2000.
20. Çelik , O. Rinitler . *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 2002, 377-411
21. de Sesso J.: The Relevance of Animal Models for Inhalation Studies of Cancer in the Nose and Upper Airways. *Regul Law*, 2:213-231, 1993.
22. Drake-Lee, A. B. : *Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses*. Scott-Brown's *Otolaryngology*, (Ed's) Wright D, (General Ed.) Kerr, A. G., Butterworth-Heinamann International Editions, Fith edition, 1987, volume 1/6, 162-182
23. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and managment of rhinitis: Complete guidelines of The Joint Task Forse on The Parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518
24. Ercles R. Evaluation nasal airway and nasal challenge. In: Kerr AG, editor. *Scott-Brown's Otolaryngology*. 6'th ed. Oxford, Butterworth-Heinmann Internaitonal editions, 1997; Chapter4

25. Evans P. H.: Anatomy of the Nose and Paranasal Sinuses. Scott-Brown's Otolaryngology, (Ed's) Wright D, (General Ed.) Kerr, A. G., Butterworth-Heinemann International Editions, Fifth edition, 1987, volume 1/5, 138-161
26. Erbenli T. Histoloji 2. 1. baskı. İstanbul, Beta Basımevi, 1985;34-7
27. Fauencfelder, F.T., Myer, S.M.: Posterior Subcapsular Cataracts Associated with nasal or Inhalation Corticosteroids. Am.J.Ophthalmol., 109:489-490, 1990.
28. Findlay C.A., Macdonald J.F., Wallace A.M. Geddes N., Donaldson M.D.C.: Childhood Cushing's Syndrome Induced by Betamethasone Nose Drops, and Repeat Prescriptions. Br Med J, 317: 739-740, 1998.
29. Gaafar, H., Girgis, R, Hussein, M.: THA effect of Ammonia on THE Respiratory Nasal Mucosa of Mice . Acta Otolaryngol (Stockh)., 112:339-342, 1992.
30. Graf, P., Enerdal, J., Hallen, H.: Ten Days Use of Oxymetazolin Nasal Spray with or Without Benzalkonium Chloride in Patients With Vazomotor Rhinitis. Arch. Otolaryngol head and neck surg., 125:11281-1132, 1999
31. Graf, P.: Benzalkonium Chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. Respiratory Medicine, 95: 728-733, 2001.
32. Graf, P., Hallen, H.: Effect on the Nasal Mucosa of Long-Term Treatment With Oxymetazoline, Benzalkonium Chloride, and Placebo Nasal Sprays. Laryngoscope 106: 605-609, 1996
33. Graf, P., Hallen, H., Juto, J. :Benzalkonium Chloride in a Decongestant Nasal Spray Aggravates Rhinitis Medicamentosa in Healthy Volunteers. Clin. Exp. Allergy . , 25:401-405, 1995
34. Graf P.: Rhinitis Medicamentosa: Aspects of Pathophysiology and Treatment, Allergy, 52:28-34, 1997.
35. Graney DO, Baker SR. Anatomy of the nose In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, Richardson MA, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1998;757-69
36. Guyton AC. Medical Physiology. 8th ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1991;412
37. Hebel, R., Stomberg, M.W.: Respiratory System. Anatomy of the Laboratory Rat. The William & Wilkins Company., 1976, 55-60
38. Hellguist H, Irander K, Edling C, Ödkvist LM. Nasal symptoms and histopathology in a group of spray-painters. Acta Otolaryngol 1983;96:495-500

39. 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 ;Vol 130, apr 2004 ,440-445
40. Hofman , T . , Wolf, G . , Koidl B.: Action of Topical Corticosteroids and Topical Antihistamines on the Ciliated Epithelium of Human Nazal mucosa in vitro . HNO , 46: 1-6, 1998
41. Holpainen, E., Grahne, B., Malmberg, H., Makinen, J.: Budesonide in the Treatment of Nasal Polyposis. Eur.J.Respir.Dis.63,(suppl 122): 221-228, 1982.
42. Int Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement vol 49, n0.19,1994.
43. Johansson, S.A., Anderson, K.E., Branttsand, R.:Topikal and Systemic Glucocorticoid Potencies of Budesonide and Beclamethasone Dipropionate in man. Eur J. Clin Pharmacol, 22: 523-529, 1982
44. Kayaalp, O. Antihipertansif ilaçlar. tıbbi farmakoloji. VII. baskı, cilt 2, 1997, 1187-1192
45. Kayaalp, O. SolunumSistemi ile İlgili İlaçlar. tıbbi farmakoloji. VII. baskı, cilt 2, 1997, 1590
46. Kayaalp, O. Sempatomimetik İlaçlar. tıbbi farmakoloji. VII. baskı, cilt 3, 1997, 2250-2252
47. Kayaalp, O. Histamin ve Antihistaminikler. tıbbi farmakoloji. VII. baskı, cilt 3, 1997, 2765
48. Kayalı H.Özel Histoloji.İstanbul,İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Yaynevi,1989;151-5
49. Kuboyama , Y. , Suzuki , K. , Hara , T. :Nasal Lesions Induced by Intranasal Administration of Benzalkonium Chloride in Rats . J.Toxicol Sci . , 25:350-423 , 1997
50. Leeson TS,Leeson CR,Paparro AA.Text /Atlas of Histology.torono,W.B.Saunders Company,1988;504-8
51. Keleş N. Allerjik Rinitte Medikal Tedavi. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisinde Güncel yaklaşım 2005; 1:48-52
52. 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, Otolaryngolgy Head and Neck Surgery ,volume 130 Number 1,131-141, 2004
53. McMahan , C .,Darby Y . , Ryan R . , Scadding G . :Immediate and Short-term Effects of Benzalkonium Chloride on the Human Nasal Mucosa in vivo .Clin Otolaryngol , 22 : 318 -322 , 1997 .

54. Meltzer Eli O. :Efficacy and Patient Satisfaction with Cromolyn Sodium Nasal Solution in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis : A Placebo-Controlled Study. ,Clinical Therapeutics ,vol. 24, No:6 ,942-952,2002
55. Mery , S . , Larson , J.L . , Butterworth , B. E . ,Wolf , D. C. , Harden, R.: Nasal Toxicity of Chloroform in Male F-344 Rats and Female B6C3F Mice Following a 1-Week Inhalation Exposure.Toksikology and Applied Pharmacology, 125:214-227,1994.
56. Meyerhoff, W. L., Schaefer, S.D. :Physiology of teh nose and paranasal sinuses. Otolaryngology, (Ed's) Paperella, M. Shumrick, A. d. Gluckman, J. L. Meyerhoff, W. L. third edition, volume 1, 1991, 315-332
57. Meyerhoff WL,Scaefer SD.Physiology of the nose and paranasal sinuses. In:Paperella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology. 3'ed.Philadelphia, W.B.Saunders Company,1991;315-32
58. Mygind, N. Glucocorticoids and Rhinitis. Allergy, 48: 476-490, 1993.
59. Mygind, N., Pedersen, C.B.: Treatment of Nasal Polyps with İntranasal Beclomethasone Dipropionate Aerosol. Clin.Allergy, 5: 159-164, 1975.
60. Mygind, N.,Vesterhauge, S.: Aerosol Distrubution in the Nose Rhinology, 16:79-88,1978.
61. Mygind, N., Nielsen L.P., Hoffmann H.Y.,Shukla A.,Blumberga G.: Mode of Action of Intranasal Corticosteroids, J Allegy Clin Immunol, 108:16-25, 2001.
62. Naclerio, R.M., Creticos, R., Norman, PS., Hamilton, R.: Intranasal Steroids Suppress the Seasonal Rise in Antigen Specific IgE. J.Allergy Clin Immunol, 87: 221, 1991.
63. Naclerio,R.: Pharmacokinetics of Budesonide. Rhinocort-a Clinical Monograph.(Ed) Robert Naclerio. Oxford Clinical Communications, 1991,29-32.
64. Negus, V. :Comparative Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. Otolaryngology, (Ed's) Paperella, M. shumrick, A. d. gluckman, J. L. Meyerhoff, W. L. third edition, volume 1, 1991, 315-332.
65. Newman, S.P., Moren, F.: Deposition Pattern From a Nasal Pump Spray. Rhinology, 25: 77-82, 1987.
66. Orgel H.Alice ,Meltzer Eli O, Kemp James P. ,Ostrom Nancy K. , Welch Michael J. :Comparison of intranasal cromolyn sodium ,4%, and oral terfenadine for allergic rhinitis:symptoms, nasal cytology , nasal ciliary clearance , and rhinomanoetry, Annals of Allergy ,volume 66,march, 237-244 ,1991
67. Önerci, M.Catarrhalis: Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması. Rinitler (Derleyeme) M.Önerci. 1991, 76-78

68. Pride N. Physiology of the respiration. In: Kerr AG, editors. Scott- Brown's Otolaryngology. 6<sup>th</sup> ed Oxford, Butterworth-Heinemann International Editions, 1997; Chapter 13
69. Riechelmann, H., Deutschle, T., Stuhlmiller, A., Grounau, S., Bürer, H. (Germany): Nasal Toxicity of Benzalkonium Chloride. American Journal of Rhinology, 18: 291-299, 2004.
70. Scadding G.K., Letters to the Editors, The Journal of Laryngology & Otology; May 2004, Vol. 118, 395-396
71. Schenkel E., Skoner D., Bronsky E., Miller S., Pearlman D., Rooklin A.: Absence of Growth Retardation in Children in Perennial Allergic Rhinitis Following 1 Year Treatment with Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray. Pediatrics, 101: E22, 2000
72. Schreider, J.P.: Comparative Anatomy and Function of the Nasal Passages. Hemisphere, 4th edition. 1-25, 1986.
73. Skoner D., Rachelvsky, Meltezer E.O., Chervinsky P., Morris R.M., Seltzer J.M., Storms W.W., Wood R.A.: Detection of growth suppression in Children During Treatment with Intranasal Beclomethasone Dipropionate. Pediatrics, 105(2): E23, 2000.
74. Steinsvag, S.K., Bjerknes, R., Berg, Q.H.: Effects of Topical Nasal Steroids on Human Respiratory Mucosa and Human Granulocytes in vitro. Acta Otolaryngol (Stockh) 116:868-875, 1996
75. Taş A., Yağız R., Yalçın, Ö., Uzun C.: Use of Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray in the Treatment of Rhinitis Medicamentosa: An Experimental Study, Otolaryngology Head and Neck Surgery, 132,4: 608-612, 2005.
76. Van Cauweberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J, Canonica G.W. Et.al.: Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis. Allergy, 55:1-19, 2000. Van de Donk, H.J.M., Heuvel A.G.M.: The Effects of Nasal Drops and Their Additives on Human Nasal Mucociliary Clearance. Rhinology, 20, 127-137.
77. Waddell A.N., Patel S.K., Toma A.G., Maw A.R.: Intranasal Steroid Spray in the Treatment of Rhinitis: is one Better Than Another?, J Laryngol & Otol 117:843-845, November 2003
78. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M.: Intranasal Corticosteroids versus H1 Receptor Antagonists in Allergic Rhinitis > systemic review of randomized trials. BMJ, 317:1624-1629, 1998.

79. Xaubet a., Mullol J., Roca –Ferre J., Pujols, L., Fuentes M, Perez M., Fabra J.M., Picado C.: Effect of Budesonide and Nedocromil Sodyum on IL-6 and IL-8 Release From Human Nasal Mucosa and Polyp Epithelial Cells, *Respir.Med.*,95:408-414,2001.
80. Yoo John K. , Seikaly Hadi ,Calhoun Karen H. :Extented Use of Topical Nasal Decongestants.*The Laryngoscope* 107:40-43 ,1997