

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Ziya CENİK

ANABİLİM DALI BAŞKANI

**ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ercan AKBAY

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yavuz UYAR

KONYA-2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. KISALTMALAR	3
2. GİRİŞ	4
3. GENEL BİLGİLER	5
<i>3.1. ALLERJİK RİNİT</i>	<i>5</i>
<i>3.1.1. Tanım</i>	<i>5</i>
<i>3.1.2. Fizyopatoloji</i>	<i>5</i>
<i>3.1.3. Klinik ve Semptomatoloji</i>	<i>13</i>
<i>3.1.4. Tanıda Özel Testler</i>	<i>15</i>
4. MATERYAL VE METOT	18
5. BULGULAR	23
6. TARTIŞMA	29
7. SONUÇLAR	35
8. ÖZET	36
9. SUMMARY	37
10. KAYNAKLAR	39
11. TEŞEKKÜR	42

1. KISALTMALAR

SOR: Serbest Oksijen Radikali

EOM: Effüzyonlu Otitis Media

IDT: İntradermal Dilüsyonel Test

SET: Seri Son Nokta(Endpoint) Titrasyonu

RAST: Radioallergosorbent Test

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

SOD: Süperoksit Dismutaz

Trx: Tiyoredoksin

EC-SOD: Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz

FEV₁: Force Expiratuar Volume 1

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

EGFR: Endorowth Faktör Releasetelial G

FGF-2: Fibroblast Growth Faktör

NOS: Nitrik Oksit Sentetaz

NO: Nitrik Oksit

SND: Septum Nazale Deviasyonu

MDA: Malondialdehit

TAK: Total Antioksidan Kapasite

MPO: Myeloperoksidaz

L-NAME: L-nitro-arginino Methyl Ester

2. GİRİŞ

Allerjik rinit, nazal sekresyon ve nazal mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücre varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Bu hücrelerin immünolojik ya da nonimmünolojik olarak uyarılması, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimi ile sonlanır. SOR vücutta fizyolojik olarak oluşabilen ve eşlenmemiş bir elektron içeren reaktif moleküllerdir⁽¹⁾. Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulur.

Son yapılan çalışmalarda özellikle astım olmak üzere atopik dermatit ve allerjik rinit gibi çeşitli allerjik hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin etkili olduğu bildirilmektedir. Yine bu çalışmalarda vitamin E ve askorbik asit gibi egzojen antioksidan verilmesinin semptomlarda gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir⁽¹⁾.

Literatürde allerjik rinitli hastalarda antioksidan enzim aktiviteleri hakkında değişik sonuçlara rastlanmaktadır. Bu farklılıklar antioksidan savunma sistemlerinin allerjik rinitteki yeri konusunun henüz yeterince açıklığa kavuşmadığını ve bu konunun aydınlanmasının allerjik rinit tedavisinde yeni ufuklar açabileceğini düşündürmektedir.

Biz de bu çalışmamızda allerjik rinitli hastalar ile kontrol grubundaki hastalarda lipit peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit gibi oksidan ile enzimatik antioksidanlardan myeloperoksidaz, non-enzimatik antioksidanlardan A ve E vitaminleri ve iki grup arasında total antioksidan kapasite düzeylerini karşılaştırarak allerjik rinitte oksidatif stres ve antioksidanların rolünü tartıştık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. ALLERJİK RİNİT

3.1.1. Tanım

Allerji kelimesi Yunanca'dan köken alan, farklı tepki vermek anlamına gelen bir kelimedir. Bugün tıbbi olarak normalde zararsız olan maddelere karşı başka insanların göstermediği şekilde immün sistemin farklı ve aşırı reaksiyon göstermesi anlaşılır. Biyokimyasal açıdan ise genellikle zararsız bir protein maddesine karşı vücudun reaksiyon oluşturması, bu proteini düşman olarak algılayıp ona karşı mücadele etmesidir. Günümüzde toplumların %20'sinin allerjik olduğu ve bu oranın giderek arttığı düşünülmektedir⁽²⁾.

Alerjik rinit IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapsirik, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı (konjesyon) ve kaşıntı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır^(3,4,5).

Allerjik rinit hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen, semptomatik etkileri önemlidir ve bir çok hastanın hayat kalitesinde belirgin düşüşe neden olur. Yaşam kalitesi konusunda yapılan bir çok çalışma allerjik rinitin, non-allerjik bireylerle karşılaştırıldığında, sosyal ve fiziksel fonksiyonlar, enerji ve yorgunluk seviyeleri, uykusuzluk ve mental sağlık gibi neredeyse hayatın her alanında hastaların yaşam kalitesini belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir. Hatta alerjik riniti olan hastaların bir çoğunun astımı olan hastalardan bile daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, alerjik rinit uyku bozuklukları, yorgunluk ve özellikle çocuklarda önemli olan öğrenme problemlerine yol açabilir⁽³⁾.

3.1.2. Fizyopatoloji

Alerjik rinitin patogenezinine bakıldığında atopinin büyük rolünün olduğu göze çarpmaktadır. Alerjik rinite ek olarak, astımın ve atopik dermatitin etyolojisinde de atopi suçlanmaktadır⁽³⁾.

Atopik bünyeli (genetik bir özellik) bireylerde, IgE antikor üretimini içeren bir allerjik reaksiyon spesifik bir alerjene sensitizasyon ile başlar. Allerjik rinitte allerjen genellikle

havadaki partiküllerdir. Bu olay bir T-hücre, B-hücre ve plasma hücresi kaskadı ile başlar. Mediatörler, hücreler, vasküler yapı ve bezler arasında oluşan etkileşim klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır. Allerjik rinit mukozal inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Burada sırayla oluşan basamaklar şunlardır:

1. Antijen sunumu: Solunum mukozası değişen boyutlarda, pikogramdan nanogram boyutuna kadar polen, hayvan kepeği, ev akarı feçesi, ölüsü gibi birçok allerjene maruz kalmaktadır. Bu antijenler nazal mukozada antijen sunan hücreler (APC/ASH) tarafından alınarak proteolitik olarak 4-7 aminoasit uzunluğundaki peptidlere parçalanırlar.
2. T hücre farklılaşması: CD4 (Hepler T) aktive olarak, MCH II, CD 28-B7 arasındaki etkileşim sonucunda Th2 hücresini oluşturur. CD4 hücresi IL-2, IL-18 varlığında Th1, IL-4 varlığında ise Th2 hücresine farklılaşma gösterir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, Gm-CSF salgılar. Burada görüldüğü gibi IL-4 proatopik ortamı oluşturarak pozitif feedback etkisi oluşturmaktadır. Bu oluşumda sitokinler üç ana fonksiyonu yaparlar: a) atopi için uygun ortamın sağlanması, b) diğer immün yanıtların süpresyonu, c) B hücrelerinden IgE sentezinin stimülasyonudur.
3. Ig E sentezi: B hücresinden IgE salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL-4 ve CD40-CD40 ligandının oluşumudur. Bu uyarı gerçekleştiği zaman B hücresinden epsilon ağır zincir sentezi başlar. Bu olaya da IgE izotip değişimi adı verilir.
4. Mast hücre degranülasyonu: Ortamda olan allerjenin varlığında IgE molekülleri arasında köprüleşme oluşur. Bu köprüleşme sonucu hem mast hücrelerinden mediatör salınımı olurken hem de yeni mediatör sentezi başlar. Allerjenle karşılaşma sonrası 10-30 dakika içinde mast hücrelerinden mediatör salınımı

sonucu hapşırma, burun akıntısı ve burun kaşınması semptomları ile ortaya çıkan bu reaksiyon, erken faz allerjik yanıt adını alır⁽⁶⁾.

Geç faz reaksiyonunda ise en önemli görev alan hücreler eozinofillerdir. Aktive olan eozinofilden salınan sitokinler, kemokinler ve katyonlar bir yandan doku harabiyetine yol açarken, diğer yandan otokrin ve parakrin şekilde inflamasyonu artırmaktadır^(3,6). Geç faz reaksiyonlarında eozinofillerden salınan sitokinler serbest oksijen radikallerinin üretilmesinde major rol oynamaktadır⁽¹⁾. Oksidatif stres bu aşamadan sonra enflamasyonun artarak devam etmesinde major rol oynadığı düşünülmektedir^(1,3).

Astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi bir çok allerjik hastalıklarla oksidatif stresin ilgisini gösteren çok fazla delil vardır⁽¹⁾. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerine aşırı maruz kalmak oksidatif stresin ana belirleyicisidir ve DNA, lipid ve proteinlerde zarara yol açar. Oksidatif stres sadece enflamasyon sonucu gibi değil aynı zamanda çevresel hava kirliliğine aşırı maruziyet ve sigara dumanı sonucundan da kaynaklanır. Oksijen aerobik yaşam için gereklidir ancak buna zıt olarak atmosfer konsantrasyonunda bile toksik de olabilir. Bir çok enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonda, aerobik hücrelerde oksijen elektron alıcısı gibi sunulur; bunun yanında oksijene elektron eklenmesi toksik reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla sonuçlanabilir. Bütün organizmalar bu toksisitenin sonucuna karşı ortak bir antioksidan hücresel savunma geliştirmişlerdir. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar arasındaki bu denge *oksidatif stres* olarak adlandırılır. Oksidatif stres bir çok allerjik ve immunolojik bozuklukta meydana gelebilir.

Respiratuvar ve kardiyovasküler sistemin ana fonksiyonu, oksidatif fosforilasyon yoluyla aerobik enerji üretimi için kullanılacak oksijenin dağıtımını yapmaktır. Serbest oksijen radikallerinin üretilmesinde örneğin oksijene 1 elektron eklenmesiyle süperoksit, 2. bir elektron eklenmesiyle hidrojenperoksit, 3. bir elektron eklenmesiyle hidroksil radikali oluşur. Bu 3 ara ürün reaktif oksijen türleri olarak adlandırılır çünkü bunlar protein, lipid ve DNA gibi diğer moleküllerle reaksiyona girmeye hazırdırlar. Bütün türler içinde hidroksil

radikali en reaktif olanıdır. Oksijen 4. bir elektron daha aldığında suya dönüşür ve diğer moleküllerle reaksiyona girmesi çok güçtür. Diğer serbest oksijen radikalleri, ozon, basit oksijen, peroksinitrit, hipklorik asit, peroksil, alkoksil ve hidroperoksil serbest radikalleridir. Serbest radikal terimi en azından 1 adet çiftleşmemiş elektronu olan molekül anlamına gelmektedir. Oksijen (2 adet çiftleşmemiş elektron), süperoksit, hidroksil radikali ve nitrikoksit (her biri 1 adet çiftleşmemiş elektron içerir) serbest radikallere örnektirler. Hidrojen peroksid serbest radikal değildir çünkü bütün elektronları çiftleşmiştir^(1,7).

Normal metabolik düzen reaktif oksijen türlerinin büyük bölümünü oluşturur. Mitokondrial transport zinciri en büyük katkıyı sağlar. Örneğin mitokondride elektronları %1-3 ü süperoksida dönüştüğü hesaplanmaktadır. Ek olarak süperoksidin büyük kaynağını sitokrom p450 ve endoplazmik retikulumdaki b5 enzim ailesinin membran oksidazı ve fagositik hücrelerin indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz enzimleri sağlamaktadır. Hidrojen peroksid, süperoksidin dismutasyonu ile meydana gelir ancak peroksizomlarda glikolat oksidaz yoluyla da oluşabilir. Ksantin dehidrogenaz (Ksantin oksidaz olarak bilinir), aldehid oksidaz, dihidrorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz ve triptofan dioksijenaz gibi solubl enzimler de serbest oksijen radikalleri oluşturabilirler. Hava kirliliği ve sigara dumanına aşırı maruz kalmak hava yollarında hidrojen peroksid ve süperoksida maruziyeti artırmaktadır. Çevresel oksidanların diğer kaynakları ozon içeren hava kirliliğidir. İyonize radyasyon laboratuvar ortamında reaktif oksijen türlerinin üretiminde etkili bir metot olmasına karşın *invivo* olarak minör katkıda bulunmaktadır. Reaktif oksijen türleri *intra* ve *ekstrasellüler* olarak her yerde vardır ve *endojenaz* ve *ekzojenaz* kaynakları çok fazladır.

Serbest radikallerin direkt ölçümünde Elektron Spin Resonance tek metoddur, fakat birçok reaktif oksijen türlerinin değişici doğası onların *invivo* ölçümünü zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda ekshal edilen havanın biriktirilmesi ve analizine olanak sağlanması allerjik respiratuvar bozukluklarda nitrik oksid ve hidrojen peroksidin direkt olarak

değerlendirilmesine izin vermiştir. Bununla beraber bir çok araştırmacı serbest oksijen radikallerinin değerlendirilmesinde indirekt ölçümlere güvenmektedir. SOR tarafından zarar verilmiş ürünlerin ölçümü bunların indirekt ölçümünde kullanılan en yaygın tekniktir. Bu zarar görmüş ürünler *footprints* olarak adlandırılır. Ancak bu footprintsler her bir özel serbest oksijen radikalleri için spesifik değildir. Birçok oksidatif footprints lipid, DNA ve proteinler gibi organik moleküller ve SOR arasındaki non-enzimatik reaksiyonların sonucu olarak düşünülür. Örneğin serbest oksijen radikalleri proteinlerin karbonil formunu atake eder ve nitrojen türleriyle reaksiyona girer ve sonra tirozini nitrotirozine çevirir. SOR lipitleri ethane ve isoprostaneye serbestlemek üzere reaksiyona girer. SOR, 8-oxo-2-deoksiguanosin gibi DNA temel çift yapılarla reaksiyona girebilir. Footprint reaksiyonlarının diğer örnekleri süperoksid tarafından sitokrom c nin indirgenmesini içermektedir ki bu glutatyonun oksidasyonuna ve absorban spektrumunda değişime sebep olmaktadır^(1,7).

Reaktantlar moleküllere sinyal gönderdiklerinde bu footprint reaksiyonları derhal sonuçlanabilir. Örneğin nitrik oksid hızlıca süperoksitle reaksiyona girerek peroksinitrite, peroksil radikalleri alkil peroksinitrit formuna, hidroksil radikalleri nitrit formuna dönüşür. Bu reaksiyonlar nitrik oksit konsantrasyonlarını azaltabilir ve bu suretle biyovarlığını azaltır.

Serbest oksijen radikallerine karşı primer savunma enzimatik ve non-enzimatik olarak 2 subgruba ayrılan endojenaz antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD) ailesini, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve tiyoredoksini içermektedir. Dahası her bir enzim ailesinin onların primer dağılımlarından kaynaklanan farklı izozimleri vardır. Örneğin SOD enziminin sitozolik (SOD1), mitokondrial (SOD2) ve ekstrasellüler (SOD3) olmak üzere 3, tiyoredoksin enziminin sitozolik (Trx1) ve mitokondriyal (Trx2) olmak üzere 2 tipi vardır. Ekstrasellüler SOD (EC-SOD) enzimi primer SOD enzimidir ve akciğerde yoğun olarak bulunur. Elektron mikroskopik immunositokimyasal olarak EC-SOD enzimi tip 1 kollejen zengin alanlarda, düz kas hücrelerinin yüzeyinde ve vasküler düz kas hücreleri ve havayolları ile ilişkili ekstrasellüler

matrikste görüldüğü ortaya çıkmıştır. EC-SOD enziminin hava yolları ve hava yolu düz kaslarının etrafında belirgin bulunuşu bu enzimin astım gibi allerjik hava yolu hastalıklarında rol oynayabileceğini göstermektedir⁽¹⁾.

Antioksidan savunmanın non-enzimatik kategorisi glutasyon, askorbik asit, ürat, α - tokoferol, bilirubin ve lipoik asit gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikleri içermektedir. Bu antioksidanların konsantrasyonları subselüler ve anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Örneğin glutasyon plazmaya oranla solunum yolları epitel hattında 100 kat daha konsantre olmaktadır. Antioksidanlarla ilişkili aralarında albumin gibi okside olabilen tiyol grupları içeren proteinler ve transferin gibi serbest metalleri bağlayan proteinler olarak yüksek molekül ağırlıklı yapılar da bulunmaktadır. Albumin ve transferin serumda yüksek konsantrasyonda ancak havayolları sekresyonlarında daha düşük oranda bulunmuştur. Havayolu antioksidan savunması ve serbest oksijen radikalleri bu kompozisyonu subsellüler ve anatomik lokalizasyonun her ikisine de bağlıdır.

Bir çok gözlem oksidatif stresin astımın patogenezinde rol oynadığını göstermiştir⁽¹⁾. SOR'ların direkt ölçümlerinin zorluğuna karşılık astımlı hastalarda yapılan son çalışmalar ekshale edilen gazlarda hidrojen peroksit ve nitrik oksit düzeylerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca SOR üretimindeki bu artış FEV1 ile ters ilişkili olarak artmaktadır. Bu artışın kaynağı havayolu inflamatuvar hücreleridir. Örneğin astımlı hastalarda havayolu makrofajları kontrol grubundan daha fazla süperoksit üretmektedir. Kan eosinofil ve monositleri de astımlı hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha fazla serbest oksijen radikalleri üretmektedirler. Astım eksezerbasyonları esnasında serbest oksijen radikallerindeki artış endojenaz antioksidan savunmayı aşabilir. Havayolu glutasyonu astımlı hastalarda artmasına rağmen redükte glutasyonun okside glutatyona oranı da artmaktadır. Redükte glutatyondaki bu artış adaptif bir cevabı göstermektedir. Bununla birlikte askorbik asit ve α -tokoferol gibi diğer havayolu antioksidanları azalmakta ve astmalı hastaların firçalama ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde SOD aktivitesi azalmaktadır. Birkaç çalışma düşük kan ve dietteki antioksidan

düzeylerinin asthma için risk olabileceğini göstermiştir, bununla birlikte diyete askorbat gibi vitaminlerin eklenmesi yararlı bulunmamıştır.

Astımda serbest oksijen radikalleri havayolu düz kasları ve müsin sekresyonu üzerine etkilidir. SOR akciğerde β -adrenerjik fonksiyonu azaltmakta ve havayolu kaslarını da kontraksiyonu indükleyen asetilkoline duyarlı hale getirmektedir. Hidrojen peroksit trakeal miyositlerde mitogen-activated kinazı aktive eder ve trakeal düz kasları kontraksiyon yapmak üzere uyarır. Son olarak SOR'un müsin sekresyonunu stimule ettiği rapor edilmiştir^(1,9). İnflamasyon ve serbest oksijen radikalleri arasındaki ilişki akciğer hasarını devam ettiren pozitif bir feedback kurabilir. TNF- α , heparin bağlı EGFR, FGF-2, Angiotensin-II, Serotonin ve Trombin gibi sayısız sitokinler hücre kültürlerinde serbest oksijen radikallerinde artışa sebep olan oksiadazı aktive eder. Bu serbest oksijen radikallerinin hedefi açık değildir ancak reseptör kinaz, fosfataz, fosfolipitler veya nonreseptör tirozin kinaz, mitogen-activated protein kinazı içerebilir.

SOR'ların diğer bir hedefi nitrik oksit olabilir. Örneğin astımlı hastaların steroidle suprese olabilen ekshale nitrik oksit düzeylerinde artış gözlenmiştir. Akciğerde nitrik oksitlerin rolü karıştırılır çünkü nitrik oksit sentetazın (NOSs) 3 farklı kaynağı vardır. NOS I (nNOS veya nöronal NOS) düz kaslarda non-adrenerjik sinir uçlarında bulunur ve nitrik oksit bağımlı bronkodilatasyona sebep olabilir. NOS III (ekstrasellüler NOS) primer olarak endotelde bulunur ve vazodilatasyona aracılık eder. NOS II (indüklenebilir NOS) inflamatuvar ve epitelial hücre tiplerinde geniş çeşitlilikte bulunabilir. nNOS ve ekstrasellüler NOS ların herikisi de yapısal olarak aktiftirler. Bununla birlikte astımı uyaran ve ekshale nitrik oksit düzeylerinin yükselişinden sorumlu olan indüklenebilir NOS (NOS II) primer olarak indüklenmesi gerekir. Astımda nitrik oksitin rolünün kanıtı tam değil, bununla birlikte astımda nitrik oksit ile ilişkili önemli bronkorelaksasyonun bulunmayışı bronşial düz kaslarda sinyal yolunun zayıflamış olabileceğini göstermiştir. İnflamasyon esnasında serbest oksijen radikallerinin üretimindeki artışla beraberliği bu zayıflamanın kaynağı olabilir.

Nitrik oksit sinyalinin zayıflamasında diğer serbest oksijen radikalleriyle nitrik oksidin reaksiyonunun rolü olabilir. Örneğin nitrik oksit hızlıca süperoksit ile reaksiyona girip peroksinitrit formuna dönüşür. Peroksinitrit formasyonu inflamasyon esnasında artar ve bu form mikroplara karşı toksiktir, ancak peroksinitrit havayolu aşırı cevaplılığına da sebep olabilir. Muhtemelen peroksinitrit formasyonu düz kasların bronkodilatasyonu için mevcut nitrik oksit miktarını azaltacaktır. Peroksinitritin iki rolünden biri inflamasyon ve infeksiyonun lehine olan yönü, fakat diğer taraftan nitrik oksidin azalması ile gereken sinyal mediatör etkisini kırıcı yönüdür ki bu etki istenmez. Nitrik oksit sinyalini koruyan 2 önemli yol vardır. Birincisi nitrik oksidin, S-nitroglutasyon gibi daha stabil türlerine değişmesidir. İkincisi ise ekstrasellüler boşlukta antioksidan enzim konsantrasyonunun yüksek oluşu tarafından serbest oksijen radikallerinin lokal konsantrasyonunun azaltılmasıdır. Astımda havayolu düz kas gevşemesine büyük katkıda bulunması muhtemel S-nitrosoglutasyonu gösteren son çalışmalar mevcuttur. SOD enzim ailesi nitrik oksit aktivitesini korumada kritik öneme sahiptir. Gerçekten EC-SOD, havayolu düz kasları ve pulmoner damarların herikisinde de bolca bulunur ve vasoregülasyon kadar düz kas bronkodilatasyonunda mediatör olan bu nitrik oksidin korunmasında bir mekanizma olabilir.

Oksidatif stresin allerjik rinitteki rolü tam olarak çalışılmamış ancak astımdakine benzer şekilde olduğu zannedilmektedir⁽¹⁾. Tozlara maruz kalan allerjik rinitlerde hidrojen peroksit üretmek üzere nazal eozinofili indüklenir. Ozona maruz kalmak antijen ekserbasyonuna, rinite, hapşırma ve nazal sekresyona sebep olur. Çocuklarda çevresel ozona ilk maruz kalmak allerjik rinit olmadan nazal lökosit ve eozinofillerde artışa neden olur. Bununla birlikte kademeli olarak maruz kalmak nazal inflamasyonla ilişkili korele değildir. Polen allerjili erişkinlerde rinit semptomlarında ozon konsantrasyonunun etkisi güçlüdür.

Ciltteki allerjik bozuklukların rolü tam olarak çalışılmamış ancak ürtikerli hastalarda kanda vitamin E, katalaz ve glutasyon peroksidaz düzeyleri artmıştır. Bununla birlikte artmış

SOD aktivitesi de bulunur. Dahası ciddi atopik dermatitli hastalarda periferik kan monositlerinin süperoksit sekrete ettikleri gösterilmiştir^(1,7).

Allerjik hastalıklarda oksidatif stresin tedavisi için 2 strateji düşünülmektedir: serbest oksijen radikallerine maruziyeti azaltmak ve antioksidan savunmayı güçlendirmek. Pulmoner inflamatuvar hücrelerin aktivitesini zayıflatmak yoluyla astma ekserbasyonunu azaltmaya yönelik, nitrit ve ozon gibi çevresel oksidanlara maruziyeti azaltmayı gösteren birkaç çalışma vardır⁽¹⁾. Allerjik bozukluklarda katalitik antioksidanların rolü daha fazla çalışma gerektirir. Bununla birlikte astım ve allerjik rinit gibi allerjik bozuklukların sebebi multifaktöriyeldir. Oksidatif stresin blokajı maalesef olası mümkün olmayan bronkokonstrüksiyonun komplet çözümüne sebep olur ancak ilave tedavi gerektirebilir^(1,8).

3.1.3. Klinik ve Semptomatoloji

Allerjik rinit klinik olarak nazal mukozanın alerjenle karşılaşmasından sonra ortaya çıkan, enflamasyonun neden olduğu burnun semptomatik bir hastalığı olarak tanımlanabilir⁽⁹⁾.

Hastaların şikayetleri, burun tıkanıklığı, konjesyon, rinore, geniz akıntısı, nazal/oküler/palatal kaşıntı, anosmi, hapşırma, sinüs ağrısı ve baş ağrısıdır. Nazal mukoza anterior rinoskopik muayenede genellikle mavimsi, soluk bir renk alır ve ödemlidir (Şekil 1); bunun yanında eritem de görülebilir. Berrak su kıvamında rinore sıklıkla mevcuttur. Konkalar genellikle ödemlidir. Nazal vasküler konjesyona bağlı olarak alt göz kapağı çevresinde venöz staz nedeni ile “allerjik shiner” belirtisi ortaya çıkar⁽⁹⁾.



Şekil 1: Allerjik rinitte mukoza soluk ve su gibi akıntı mevcuttur⁽²⁾

Alerjik rinit mevsimsel ve perrenial olarak sınıflandırılabilir. İsminden anlaşılacağı gibi, mevsimsel alerjik rinit semptomları, hastanın alerjik olduğu polenleri yaymaya başlayan bitkilere bağlı olarak bazı mevsimlerde oluşur veya şiddetlenir. Ağaçlar baharda, çimler geç baharda ve yazda, yabancı otlar ve mantarlar sonbaharda tomurcuklanır. Mevsimsel rinitin karakteristik bulguları, hapsirme, seröz burun akıntısı, burun, kulak ve gözlerde kaşıntı, sulu ve kızamık gözler ve nazal konjesyondur. Semptomlar genellikle sabahları ve daha çok polenin daha geniş bir alana yayılabildiği kuru ve rüzgarlı havalarda şiddetlenir.

Perrenial alerjik rinit semptomları, şiddet olarak dalgalanmalar gösterebilse de, genellikle mevsim değişikliklerinden etkilenmez. Karakteristik semptomlar, nazal konjesyon, tıkanıklık ve post-nazal akıntıdır. Hapşırık ve burun akıntısı daha nadir görülür. Hayvan alerjileri dışında göz semptomları pek görülmez. Mevsimsel polenler herhangi bir semptomun şiddetlenmesine yol açabilir. Perrenial alerjik rinite yol açabilecek potansiyel alerjenler, kapalı ortamlardaki inhalan maddeler, özellikle ev tozu akarları, hayvan tüyleri, mantar sporları ve hamam böcekleridir. Bazı mesleki alerjenler de perrenial alerjik rinite yol açabilse de genellikle her ortamda sabit olarak bulunmadıkları için çalışma ortamına bağlıdırlar. Besinsel alerjenlerde perrenial alerjik rinite katkıda bulunabilirler. Alerjik çocuklarda, solunum yolları enfeksiyonları insidansı artar, şiddetleri alerjik rinit tarafından aggrave edilebilir ve özellikle rinosinüzit ve EOM gibi komplikasyonlar gelişebilir. Sigara dumanı, kimyasal uçucular ve havadaki kirlilik de semptomları artırabilir⁽³⁾.

Allerjik rinitte tanı koyarken mutlaka kişinin atopik olup olmadığını, atopik ise neden olan alerjeni saptamalıdır. Bunları saptamak için anamnez, fizik muayene ve tamamlayıcı laboratuvar testlerinden oluşan temel bir klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Genetik faktörler bir bireyin sensitize olma ve IgE antikorlarını üretme eğilimini belirler (atopi). Ailede alerji, egzema veya astım hikayesi bu olasılığı kuvvetlendirir. Ailesinde alerji hikayesi olan çocukların kendilerinde %50'nin üzerinde alerji gelişme ihtimali vardır^(3,9).

Sadece bir ebeveynde veya kardeşte alerji olması durumunda, bu oran düşer ancak istatistiksel olarak hala kayda değer düzeyde etkilidir.

Anamnezle semptomların mevsimsel mi veya perrenial mi olduğunu saptamalıdır. Semptomlar arasında seröz ve sulu burun akıntısı, nazal konjesyon, postnazal akıntı ve burun, boğaz ve gözlerin kaşınması bulunur. Persistan semptomlar ev içinde bir alerjene devamlı karşılaşmayı düşündürür. Mevsimsel semptomlar veya belirgin bir alerjene (mesela evdeki kediye) sonrası her zaman sabit olarak alerjik reaksiyonların gelişmesi olayın alerjik olma ihtimalini kuvvetlendirir. Özellikle antihistaminik ve intranazal steroid kullanımı sonrası semptomların azalması alerji ihtimalini artırır. Ancak intranazal veya oral dekonjestan kullanımı hem alerjik hem non-alerjik semptomları iyileştirdiğinde, alerjik rinit tanısında önemi fazla yoktur. Belirgin bir besin tüketimi sonrası veya bir böcek tarafından sokulma sonrası anafilaktik reaksiyon öyküsü hastanın atopik olma ihtimalini artırır.

Hastalar semptomlarının şiddeti, progresyonu, tipi, süresi ve başlangıcı açısından sorgulanmalıdır. Mevsimler ile olan ilişki önemlidir, Mevsimsel semptomlar genellikle bir polen veya mantar alerjisini düşündürür. Ancak sıcak iklimlerde mevsimsel ayrımları daha zordur. Perrenial semptomlar genellikle ev tozu akarları, mantarlar veya hayvanlar gibi ajanlara alerji olduğunu gösterir. Eğer semptomlar geceleri daha fazla oluyorsa, bu hastaların hayvan tüyü veya ev tozu akarlarına alerjisi olduğunu işaretçisidir.

Çocuklarda, alerjik “morlukların” (gözlerin altında karanlık çizgiler), yüz buruşturma, ağız solunumu, ve “nazal selamlama”(burnun tip bölgesine el ile sürekli sürtme hareketi yapma) sık görülen fizik muayene bulgularıdır. Ek olarak, bu yaş grubunda, eşlik eden EOM bulunması da bir olasılıktır.

3.1.4. Tanıda Özel Testler

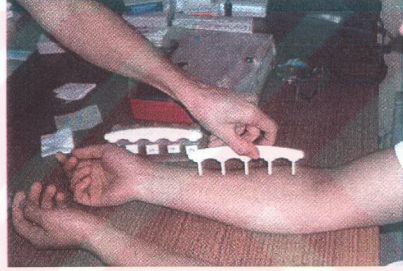
3.1.4.1. Alerji testleri – Alerji testleri atopik hastalığın delillerini bulmak için yapılır.

Aynı zamanda atopi nedeni olan alerjende saptanabilir ki bu da hekime spesifik tedavi

önerilerinde bulunabilme imkanı sunar. Alerjen hassasiyetini saptama ve şiddetini ölçme de iki majör yöntem vardır: deri testleri ve in vitro serum tahlilleri

3.1.4.2. Deri testleri – Deri testleri epikutanöz, intradermal, veya her ikisinin bir kombinasyonu şeklinde olabilir.

a. Deri prick testi – Deri prick testi epikutanöz olarak en sık kullanılan testtir. Genel olarak, çabuk, güvenli, ekonomik ve spesifiktir (Şekil 2a). Yeni multitest sistemlerinin bulunmasıyla yapılması kolay ve basit bir poliklinik prosedürü olmuştur ve aynı zamanda test prosedüründe kurumlar arası birlik de sağlar (Şekil 2b). Test sonucu şüpheli gelirse genelde intradermal testlere başvurulur.



Şekil 2: a) Tekli Prick testinin b) Multi Prick testin yapılması⁽²⁾

b. intradermal testler – intradermal testler, kantitatif 1:5 seri dilüsyonlar kullanılarak yapıldığında, bir çok KBB hekiminin kullandığı metoddur. Bu tip teste, **intradermal dilüsyonel test (IDT)** denir. Eskiden seri son nokta (endpoint) titrasyonu (SET) olarak adlandırılan bu test, alerjen hassasiyetinin kantitatif saptanmasında mükemmel etkinliğe sahiptir. Bu test aynı zamanda uygun maliyetlidir ve güvenli immünoterapi hazırlanmasında da yardımcıdır. Bugün, bir çok KBB hekimi skin prick testini intradermal test öncesi bir tarama testi olarak kullanmaktadır.

3.1.4.3. In vitro testler – Alerjen spesifik serum IgE testi atopik alerjinin saptanmasında basit ve doğru sonuç veren bir metoddur ve yeni teknolojilerin ortaya çıkması ile in vitro testler deri testleri ile etkinlik açısından yarışabilir hale gelmişlerdir. İn vitro testler, güvenli,

spesifik, uygun maliyetli, tekrarlanabilirler bununla birlikte anti-histaminikler ve diğere ilaçlar test sonucunu etkilemezler. Çabuk ve basittirler bu yüzden çocuklarda ve anksiyeteli hastalarda tercih edilirler.

Orijinal in vitro testi olan RAST testi (radioallergosorbent testi) řu an kullanılmamasına rağmen, bugün ismi hala IgE spesifik serum testini tanımlamak için kullanılır. Ancak bugün kullanılan in vitro tahlillerin hepsi birbirinin aynı değildir. Yeni testler, daha hızlı, daha güvenli, daha verimli olma eğilimindedir. immünoCap bu yeni teknolojilerin Amerika Birleşik Devletlerinde ve tüm dünyada en sık kullanılan örneğidir. Ancak bu kullanıcıları laboratuvarlarında hangi testin kullanılması gerektiğini sorgulamaya iter çünkü farklı yöntemlerin sonuçları da belirgin biçimde farklıdır. Güvenli olmayan bir tahlil düzeneginin kullanılması hem atopinin saptanmasını hemde uygun tedavi seçimini zorlaştırır.

İn vitro testler söz konusu olduğunda, eğer tarama olarak 10-12 adet en sık görülen, polenler, mantarlar, toz akarları, ve hayvan tüyleri gibi inhalan alerjenler test için kullanılırsa maliyet açısından ekonomiktirler. Çocuklarda sıklıkla alerjiye neden olabilecek besin maddeleri de listeye eklenebilir ve çıkarılabilir. Eğer bu ilk testler negatif ise daha ileri tetkike gerek yoktur. Eğer tarama testi pozitif ise ve immunoterapi kullanımı düşünülüyor ise, ek alerji testlerine başvurulabilir.

3. MATERYAL VE METOT

Aralık 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğinde allerjik rinit tanısı konulan 40 hasta ve 40 kontrol grubu çalışmaya alındı. Allerjik rinit tanısı anemnez, fizik muayene (anterior rinoskopi, nazal endoskopi, otoskopi, orofarenks ve tüm mukozal yapıların muayenesi)ve laboratuar testleri(Prick testi ve total IgE) esas alınarak konuldu. Kontrol grubu, burunla ilgili şikayeti olmayan, fizik muayene bulgularına göre herhangi bir nazal patoloji (ileri derecede SND, konka hipertrofisi ve nazal polip gibi) saptanmayan bireylerden seçildi.

Allerjik rinit tanısında hastaların şikayetleri, başlama yaşı, başlatan ve aigre ve eden faktörler, ilaç ve besin alerjisi hikayesi, nazal ve paranazal bölgeyi içeren bir cerrahi geçirip geçirmediği, aile hikayesi, evde hayvan besleme, yaşadığı ortam ve meslek gibi anemnez bulguları sorgulandı. Fizik muayenede septum, konka ve nazal mukazanın dikkatli bir muayenesini içeren anterior rinoskobik bakı yapıldı. Elde edilen veriler Tablo 1’de gösterilen muayene kartlarına işlendi. Hasta grubunda anemnez ve fizik muayene sonrasında 7 adet standart aeroallerjen (çim polenleri, tahıl polenleri, ağaç polenleri, ev tozları, küf mantarları, böcekler, gıdalar) kullanılarak Prick testi ve total IgE testleri ile tanı doğrulandı.

Test öncesinde tüm olguların ayrıntılı Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun muayeneleri yapıldı. İleri derecede deviasyonu olanlar, nazal polipozis ve konka hipertrofisi olanlar ile enfeksiyon bulgusu olanlar, son 4 hafta içinde nazal steroid ve antihistaminik almış olanlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubunun herhangi bir sistemik hastalığının bulunmamasına dikkat edildi. Anemnez ve fizik muayenede atopi ve allerjiye ait bulguları olmayan, sistemik ve lokal allerjik bulgular açısından sorgulanarak herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu.

ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adı-Soyadı:

Yaş:

Telefon:

Cinsiyet:

Meslek:

No:

Semptomlar:

Süresi

Ciddiyeti

- Burun tıkanıklığı
Burun akıntısı
Hapşırık
Baş ağrısı
Postnazal akıntı
Koku alma bozukluğu
Burun kaşınması
Damak kaşınması
Boğaz kaşınması
Göz kaşınması
Gözde kızarıklık
Gözde sulanma

- Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli
 Hafif Orta Şiddetli

Burun tıkanıklığı ayrıntısı:

Burun akıntısının detayı:

Öykü: Şikayetlerin başlama yaşı:

Şikayetin başlangıcı ile ilişkili hadiseler: ev değişikliği iklim değişikliği hayvan besleme

Ayrıntı:

semptomlar yıl boyu sürüyor

mevsimsel: ilkbahar sonbahar yaz kış yaz bazı aylar

Şikayetleri artıran faktörler: gıda ev tozu mesleki çevre hayvan çiçek deterjanlar

Ayrıntı:

Semptomların gün içindeki dağılımı: sabah öğle akşam gece gün boyu nonspesifik

Sigara(aktif) Sigara(pasif) ekzema Dermatoloji konsül:

Konjunktivit Göz konsül: Astım ataçığı geçirmiş Göğüs konsül:

Astım tedavisi almış Aspirin alerjisi NSAİ alerjisi Diğer ilaç alerjileri

Anne, baba, kardeş, çocuk allerjik rinit öyküsü Sistemik hast.

İkamet

Apart.dairesi Müstakil il, ilçe Köy

Hayvan besleme

Tür

süre

Ayrıntı:

Fizik Muayene: Anterior rinoskopi

Nazal rijit endoskopi

Burun

Mukoza:

Sekresyon:

Konkalar:

Septum:

Nazal kavite (polip yerleşim yeri, sağ orta mea v.s) :

Diğer KBB muayenesi: Allerjik selam Dennie-Morgan çizgileri Atopik yüz

Labaratuar:

Deri prick test

otlar-tahıllar

akdeniz otları

ağaçlar I ağaçlar II

Total IgE

Eozinofili

Genetik :

Daha önce yapılmış tedaviler:

Farmakolojik tedavi

Nazal steroid

Sist. antihist

Nazal antihist

Nazal dekonjes

Sist. Dekon

Kromolin Na

İmmünoterapi

Cerrahi (adeti)

FESS

Septoplasti

Konka cerrahisi

Sonuç:

Allerjik orjinli Nonallerjik orjinli Enflamatuvar

Kullandığı ilaçlar

Tablo 1: Allerjik Rinitli Hastaların Değerlendirilme Kriterleri

Her iki gruptan alınan 3'er adet 4 cc EDTA'lı kandan ve ve 2'ser adet 4 cc serum örneklerinden biyokimyasal ölçümlerle oksidatif strese antioksidan olarak görev alan enzimlerden Myeloperoksidaz(MPO) ve oksidatif stres ürünü olan ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan metabolitlerden Malondialdehit (MDA) gibi oksidasyon göstergelerine ve non-enzimatik antioksidan olarak A ve E vitamini ile oksidatif stresin dengesini gösteren total antioksidan kapasiteye (TAK) bakıldı.

Myeloperoksidaz, MDA ve TAK, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda aşağıda belirtilen yöntemlerle hazırlandı ve UV marka spektrofotometre cihazında ölçümleri yapıldı. A ve E vitaminleri ise yine aynı laboratuvarıda HPLC cihazında otomatik olarak ölçüldü. Bireysel farklılıklardan kaynaklanabilecek hataları önlemek için test ve ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Numune alınması ve ölçümlerin günün aynı saatlerinde yapılmasına özen gösterildi.

Çalışmaya katılanlara testin nasıl yapılacağı, amacı ve sonuçları hakkında bilgi verilerek izinleri alındı.

Alınan numuneler taze olarak biyokimya laboratuvarında manuel olarak çalışıldı. Numunelerde MDA, Myeloperoksidaz, Total Anti Oksidan Kapasite, Vitamin A ve E düzeyleri aşağıdaki yöntemlerle belirlendi.

Malondialdehit düzeyleri lipid peroksidasyonu indeksindeki gibi tiyobarbitürik asit reaksiyonu tarafından belirlendi. Prensip olarak MDA ile tiyobarbitürik asidin etkileşiminden meydana gelen pembe rengin ölçümüne dayanmaktadır. Alınan örnek, asetik asit, tiyobarbitürik asit ve H₂O sırasıyla tüpe kondu. Su banyosunda 30 dakika 95°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüpe butanol-bridine (15:1) solüsyonu eklendi. Tüpler 10 dakika 4000 rpm'de santrifüje edildi. Butanol üst tabakası 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. 2.093 ile 5.793 mmol/mL arası değerler normal, 5.793 mmol/mL nin üzerindeki değerler artmış oksidan olarak değerlendirildi.

Myeloperoksidaz düzeylerinin ölçümü için alınan kan örneklerinde lökositler üzerine çalışıldı. Bunun için periferik kandaki kırmızı hücreler hipotonik bir çözelti ile hemolize edildikten sonra santrifüj edilerek lökositler ayrıştırıldı. Ayıraç olarak retikülosit salin çözeltisi ve hemoliz solüsyonu kullanıldı: 1-Retikülosit Salin Çözeltisi: NaCl 0,90 gr, KCl 1,85 gr, MgCl₂.6.H₂O 7,10 gr kimyasallar bir litrelik balon jöjeye alınarak distile su ile bir litreye tamamlanarak hazırlandı. 2-Hemoliz Solüsyonu: 131 mM NH₄Cl 7,14 gr ve 0,9 mM NH₄HCO₃ 7,10 gr tartıldıktan sonra bir balon jöjeye alınarak distile su ile bir litreye tamamlanarak hazırlandı.

EDTA'lı tüplere alınan 2 ml tam kan soğutmalı santrifüjde (24⁰C) 10 dakika hücreleri 2500 rpm'de döndürülerek plazma atıldı. Çökelen kan hücreleri üzerine 1× retikülosit salin çözeltisi konularak karıştırıldı. 10 dakika 2500 rpm de santrifüj edildikten sonra üst faz atıldı. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Çöken hücreler üzerine hemoliz solüsyonu (taze hazırlanır) konularak eritrositlerin parçalanması için 10 dakika beklenir ve edilerek hemolizat atıldı. Tüpün dibindeki lökositler içinde kırmızı hücreler kalmış ise işlem tekrarlandı. Elde edilen lökositler 3 mL Na-K fosfat tamponu (pH 7,4) ile homojenize edilerek lökosit süspansiyonu oluşturuldu. Aşağıdaki tabloya göre lökosit süspansiyonun MPO aktivitesi ölçüldü. Tam kan sayımı Sysmex XT 2000İ cihazı ile analiz edildi. Sonuçlar Ux10⁶ olarak hesaplandı.

µL hücre		
	KÖR	ÖRNEK
Tampon (0,5 M Na-KPO ₄ pH=7)	0,2 ml	0,2 ml
%30 H ₂ O ₂ (1:10 Sulandırılır)	0,09 ml	0,09 ml
Distile su	0,1 ml	0,1 ml
O-Dianozidin (Metanol içinde % 1'lik Hazırlanır)	1,6 ml	1,3 ml
Örnek	–	0,3 ml

Tablo 2: MPO çalışma koşulları

Tablodaki şekilde pipetleme yapıldıktan sonra tüpler 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra her tüpe 0,2 ml 3 M HCl pipetlendikten sonra spektrofotometrede 410 nm dalga boyunda absorpsanları okundu.

Vitamin A ve E rutin biyokimya laboratuvarında HPLC ile çalışıldı. Vitamin A için 1.05 ile 2.45 umol/L arası değerler normal, 1.05 umol/L nin altındaki değerler düşük olarak değerlendirildi. Vitamin E için ise 11.6 ile 46.4 umol/L arasındaki değerler normal olarak değerlendirildi.

Total Antioksidan Kapasite ise yukarıdaki bahsedilen oksidan moleküllerle anti oksidan enzimlerin ortak reaksiyonu sonucunda elde edilen bir parametre olup 1.49 ile 1.97 mmol.Eq/L arasındaki değerler normal aralıkta olup oksidanlarla antioksidanların dengede olduğunu göstermektedir. Düşük değerler oksidan moleküllerin baskın olduğunu ve yüksek değerler ise antioksidanların baskın olduğunu göstermektedir.

Total IgE seviyeleri ise mikrobiyoloji laboratuvarında BN-II ProSpect System cihazında N Latex IgE mono ticari kitleri kullanılarak nefrometrik yöntemlerle titrasyon yapılarak ölçüldü. 0-100 IU/mL arası değerler normal, 100 IU/mL üzerindeki değerler anlamlı olarak yüksek kabul edildi.

İstatistiksel analiz, fakültemiz Tıbbi İstatistik Bilim Dalı'nda bilgisayar ortamında paket program kullanılarak yapıldı. Kontrol grubu ve hasta grubu verilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için **Student t** testi kullanıldı, **p<0.05** istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubu 4-63 yaşları arasında (ortalama yaş $30,38 \pm 14,43$), kontrol grubu ise 5-56 yaşları arasında (ortalama yaş $25,85 \pm 12,75$) olup hasta grubundakilerin 13'ü (%32,5) erkek ve 27'si (%67,5) kadın, kontrol grubundakilerin ise 20'si (%50) erkek ve 20'si (%50) kadın idi. Hasta grubunda şikayet süresi en kısa 1 yıl, en uzun 23 yıl (ortalama $5,20 \pm 4,87$) idi. Hasta grubunun özellikleri Tablo 3'te ve kontrol grubunun özellikleri de Tablo 4'te gösterilmektedir.

Hastalardan 4(%10) tanesine daha önceden burun ve paranazal bölgeye cerrahi tedavi uygulanmış hasta olup bunlardan bir tanesi Septoplasti, üç tanesine ise Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi idi. Hasta grubunda sadece 8(%20) tanesinde allerjik rinit aile hikayesi mevcut idi.

Hasta grubunda tanıyı doğrulamak amacıyla epidermal Prick testi ve total IgE düzeylerine de bakıldı. Hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubunda bu parametrelere bakılmadı. Hasta grubunda total IgE değerleri 19-448 μmL arasında (ort.: $173,24 \pm 103,40$) ve 40 hastanın 7(%17,5)'sinde değerler 100 μmL 'nin altında, 33(%82,5)'ünde ise 100 μmL 'nin üzerindeydi (Tablo 5).

Allerjik rinit ön tanısı konulan hasta grubunda yapılan epidermal uygulanan Prick testi sonuçları anlamlı olarak alerjiyi desteklemekteydi. Yedi grup alerjene karşı tüm hastaların en az 1 gruba karşı allerjik olduğu görüldü (Tablo 6). Testte pozitif kontrol olarak Histamin, negatif kontrol olarak Serum Fizyolojik kullanıldı. Histamin ile aynı reaksiyonu veren alerjen 4 pozitif, Serum Fizyolojik ile aynı reaksiyonu veren alerjen ise negatif olarak değerlendirildi. Aradaki reaksiyonlara ise 0 ile 4 pozitif arasında değerler atandı.

Mantarlardan Epidermofiton, Tricofiton, Cladosporium ve Alternaria türlerinden oluşan alerjen grubunda en az bir mantara karşı 40 hastadan 21(%52,5)'inde prick testi pozitif bulundu. Yine hamamböceği, sivrisinek ve atsineğinden oluşan böcek panelinde ise 40 allerjik hastanın 27(%67,5)'sinde test pozitif bulundu. Gıda panelinde ise kırmızı biber, karabiber,

İSİM	ÇİNS	YAŞ	MESLEK	ALİE	APRT	MÜS	ŞEH	KÖY	ŞİK	MEVS	PERR	CER	TİGE	MDA	MPO	VİTA	VİTE	TAK
SD	2	17	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	1	1	0	0	146	4,95	1,735	0,3	0,6	0,97
Y1	1	21	ÖĞRENCİ	0	0	1	1	1	3	1	0	1	181	5,12	2,37	0,8	0,7	0,92
ZD	2	34	EH	0	1	1	1	1	9	0	1	0	127	4,71	1,806	0,9	0,9	0,92
SK	2	24	MEMUR	1	1	1	1	1	2	1	0	0	188	5,25	0,894	1,1	1	1,15
NY	2	35	EH	0	1	1	1	1	1	1	0	0	158	5,24	2,571	1,8	1,1	1,26
AS	2	40	EH	0	1	1	1	1	5	1	0	0	158	5,24	2,571	3,5	0,9	0,9
YS	1	63	ÇİFTÇİ	0	1	1	1	1	23	1	0	0	295	8,16	2,551	1	1,1	1,1
NY	2	46	EH	1	1	1	1	1	8	1	0	0	188	5,12	1,251	0,78	1,2	1,02
TT	1	22	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	10	1	0	0	175	5,85	1,809	0,15	2,1	1,13
ZM	2	33	EH	0	1	1	1	1	20	1	0	0	125	1,95	1,376	1,25	3,6	2,51
MT	2	63	EH	0	1	1	1	1	1	0	1	0	117	1,24	2,591	0,7	13,9	1,15
ZP	2	7	ÇOCUK	0	1	1	1	1	1	0	1	0	117	1,24	2,591	0,7	13,9	1,15
MÇ	2	16	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	4	0	0	0	156	0,95	0,776	0,8	9,6	0,83
FD	2	52	EH	0	0	1	1	1	8	0	1	0	191	6,65	0,984	0,5	10,6	0,95
SK	2	35	EH	0	1	1	1	1	2	1	0	0	448	1,84	2,571	1,01	10,1	0,83
YA	1	4	ÇOCUK	1	1	1	1	1	1	1	0	0	149	5,3	1,108	0,8	0,5	0,96
ST	2	17	EH	0	1	1	1	1	1	0	1	0	116	5,18	2,571	0,3	0,9	0,97
AB	2	14	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	3	0	1	0	125	4,54	0,905	8,2	0,5	0,91
HG	2	25	EH	0	1	1	1	1	10	1	0	1	119	4,89	0,757	0,4	11,8	1,01
MA	2	25	EH	0	0	1	1	1	10	1	0	0	35	5,41	2,29	2,2	24,4	1,12
NH	2	28	EH	0	1	1	1	1	5	1	0	0	19	5,24	1,237	3,6	40,3	0,66
NN	1	39	ÇİFTÇİ	0	1	1	1	1	9	1	0	0	194	5,01	0,722	3,4	2,5	0,58
VU	1	42	MEMUR	1	1	1	1	1	82	1	0	0	82	4,42	2,158	2,9	31,1	1,01
AK	1	32	MEMUR	0	1	1	1	1	34	1	0	0	334	5,71	2,189	2,1	1,3	1,21
EU	2	17	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	7	1	0	0	191	5,3	2	0,8	0,8	1,01
MB	1	11	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	8	1	0	0	125	7,21	1,237	0,6	0,9	0,97
ST	2	44	EH	1	1	1	1	1	1	1	0	0	89	5,01	2,591	0,58	10,2	1,15
HO	2	43	EH	0	1	1	1	1	3	1	0	0	79	6,89	2,389	0,58	11,5	1,24
FY	2	45	EH	0	1	1	1	1	3	0	1	1	125	4,25	1,237	0,55	8,9	0,86
HAT	1	22	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	3	0	1	1	145	6,75	0,884	0,68	15,24	1,26
EK	2	22	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	10	0	1	0	124	9,42	0,905	1,25	6,4	0,87
NK	2	40	EH	0	1	1	1	1	5	1	0	1	133	6,24	1,108	0,91	9,68	0,66
AS	1	32	EH	0	0	1	1	1	1	0	1	0	131	5,46	1,376	2,05	5,23	1,35
SB	2	49	EH	1	1	1	1	1	6	1	0	0	131	5,46	1,376	2,05	5,23	1,35
RS	1	35	MEMUR	1	1	1	1	1	4	1	0	0	265	3,28	1,237	1,01	9,54	1,42
EU	2	28	EH	1	1	1	1	1	1	1	0	0	359	6,13	2,571	0,8	11,24	1,68
HT	1	9	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	3	1	0	1	407	4,66	1,389	0,61	10,2	0,65
BK	2	15	ÖĞRENCİ	0	1	1	1	1	1	1	0	0	403	6,35	2,533	0,98	3,9	0,24
MD	1	27	MEMUR	0	1	1	1	1	2	1	0	0	31	6,17	1,692	1,25	25,4	2,01

Tablo 3: Hasta grubunda yaş, cinsiyet, yaşadığı çevre, total IGE, MDA, Myeloperoxidaz, Total Anti Oksidan Kapasite, Vitamin A ve E değerleri

ALİE HK: Alie hikayesi; APRT: Apatıranı Dairesi; MÜS: Mıskası Ev; ŞEH: Şehir; ŞİK:ŞİRE: Şikaye şikası; MEVS: Mevsim; PERR: Permal; CER: Cerrahi Oksidatif (FRESS vs); TİGE: Total IGE; MDA: Malondialdehid; MPO: Myeloperoxidaz; VİTA: Vitamin A; VİTE: Vitamin E; TAK: Total Antiosidan Kapasite

ISIM	CINS	YAŞ	MESLEK	AİLE HİK	APRT	MÜS	ŞEH	KÖY	ŞİK SÜRE	MEVS	PERR	CER	TİGE	MDA	MPO	VIT A	VIT E	TAK
İK	1	56	ÇİFTÇİ						5,01	1,808	2,1		11,2					1,51
HE	1	32	MEMUR						3,25	1,376	1,5		13,5					1,63
OK	1	25	MEMUR						4,25	0,806	1,3		15,8					1,87
FD	2	18	EH						1,29	0,954	2,1		16					1,45
LA	1	46	MEMUR						6,35	1,571	3,4		51,2					0,98
NU	1	32	EH						4,58	1,251	1,6		16,5					1,52
BU	1	17	OGRENCİ						5,64	0,591	2,4		14,8					1,36
MT	1	14	OGRENCİ						7,84	1,251	2,1		13,5					1,25
BK	1	32	ÇİFTÇİ						1,35	0,806	1,93		36,2					1,14
AE	1	25	OGRENCİ						4,15	1,376	1,8		53,1					1,78
OK	1	16	İSÇİ						3,19	1,251	2,1		24,5					1,79
NS	1	5	ÇOCUK						2,98	0,959	1,2		18,4					1,64
DD	2	9	OGRENCİ						5,26	1,251	0,9		16,9					1,35
NK	2	15	OGRENCİ						3,97	0,894	1,8		36,7					1,25
AB	2	27	MEMUR						4,21	2,571	1,31		23,5					1,42
AY	2	24	MEMUR						3,58	1,108	0,82		12,4					1,78
FA	1	30	MEMUR						2,59	1,571	1,5		11,2					2,01
MV	2	15	OGRENCİ						1,25	0,905	1,12		10					0,78
TA	2	32	EH						0,65	0,757	2,13		28,1					1,48
DS	2	30	EH						4,87	1,29	0,98		54,1					1,84
SS	1	33	İSÇİ						5,42	1,297	1,23		9,8					1,75
DG	2	25	MEMUR						3,54	0,722	0,88		6,8					1,49
MMA	1	15	OGRENCİ						3,85	2,128	1,33		45,1					0,53
CY	1	28	İSÇİ						2,95	1,189	1,64		19,4					5,63
AT	1	49	ÇİFTÇİ						3,45	2,001	1,87		11,2					3,25
ST	2	46	EH						2,96	1,237	3,56		18,5					1,24
BT	1	10	OGRENCİ						3,57	2,591	2,51		15,4					1,2
AS	2	8	OGRENCİ						4,26	1,290	4,58		12,4					1,53
AP	2	19	OGRENCİ						3,01	1,237	8,24		19,8					2,54
SK	1	15	OGRENCİ						4,51	1,376	1,37		17,8					2,01
GO	2	39	EH						2,69	0,894	2,6		23,4					1,96
ZC	2	47	EH						3,01	0,108	1,5		56,4					1,45
SK	2	19	OGRENCİ						4,51	0,806	1,47		16,4					1,01
MA	1	18	OGRENCİ						5,08	1,376	0,96		12,6					1,2
SS	2	16	OGRENCİ						3,18	1,237	1,98		34,5					1,84
EA	1	28	İSÇİ						6,65	0,571	6,25		11,5					1,27
AD	1	26	MEMUR						5,89	1,399	2,01		65,8					3,65
SK	2	27	MEMUR						3,51	1,237	1,65		48,7					2,89
SS	2	34	MEMUR						9,58	1,576	2,08		12,5					1,15
NS	2	12	OGRENCİ						4,51	1,251	1,25		34,8					4,25

Tablo 4: Kontrol grubunda yaş, cinsiyet, meslek, MDA, Myeloperoksidaz, Total Anni Oksidan Kapasite, Vitamin A ve E değerleri

ALIE HİK: Aile Hıyayesi, APRT: Apatrtman Daresi, MÜS: Mıstaklı Ev, ŞEH: Şehir, ŞİK SÜRE: Şikayet Süresi, MEVS: Mevsimsel, PERR: Perenatal, CER: Cerrahi Oykıba(FESS vs), TİGE: Total İge, MDA: Malondialdehit, MPO: Myeloperoksidaz, VIT A: Vitamin A, VIT E: Vitamin E, TAK: Total Antioksidan Kapasite

Total IgE Değer Aralığı	Hasta Sayısı
0-50 iu/mL	4
50-100 iu/mL	3
100-150 iu/mL	14
150-200 iu/mL	10
200-250 iu/mL	1
250-300 iu/mL	3
300-.. iu/mL	5
Toplam	40

Tablo 5: Hastaların total IgE düzeylerinin dağılımı

çikolata, sarımsak, tavuk eti, kahve, portakal, çay, kayısı, çilek, ceviz, kavun, elma, badem, domates, fasülye, zeytin, soğan, yumurta ve patates alerjenlerine bakıldı ve bu grupta yine 27(%67,5) hastada test pozitif bulundu. D.Farinae ve D.Pteronyssinus Mite'larını içeren ev tozu panelinde 14(%35) hastada test pozitif idi. Buğday, çavdar, mısır, arpa, pirinç, ayçiçeği, yulaf ve fındıktan oluşan tahıl polenleri panelinde 12(%30) hastada, yapışkan otu, sinir otu, kuzu kulağı, İngiliz çimi, çayır kelp kuyruğundan oluşan çim panelinde ise yine 12(%30) hastada alerji tespit edildi. Zeytin ağacı, karaağaç, Walnut cevizinden oluşan ağaç paneli grubunda ise 25(%62,5) hastada test pozitif olarak değerlendirildi.

Hasta grubunda bireylerin yaşadığı ortamlar apartman dairesi yada müstakil ev, şehir merkezi yada köy olup olmadığı sorgulandı. Kırk hastadan 29(%72,5) tanesi şehir merkezinde ve apartmanda, 4(%10) tanesi şehir merkezinde ancak müstakil evde, 7(%17,5) tanesi ise köyde ve müstakil evde yaşamaktaydı. Şehirde ve apartmanda yaşayan 29 hastanın total IgE düzeyleri(ort.:169,63) köyde ve müstakil evde yaşayan 7 hasta(ort.:209,31) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı($p<0,05$). Kontrol grubunda ise bu bulgular anamnezde sorgulanmadı.

Hasta grubunda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Yine antioksidan bir molekül olan MPO ve non-enzimatik birer antioksidan olan A ve E vitamin düzeyleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük

idi. Total antioksidan kapasitenin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$)(Tablo 7).

	MANTARLAR	BÖCEKLER	GIDALAR	EV TOZU	TAHİL	ÇİM	AĞAÇ
S D		++	+++	+	+++	++	+++
Y T	++	+	++	+	++	+	+++
Z D	+	+	+++	++	+		+
S K	+		+	+		+	++
N Y		++	++		++		+
A S	+	+			+		
Y Y			++				
N Y		++				+	++
T T	+		+	+	+		
Z M		+	+++				+
MT	++			++	++		+++
Z P		+	+			++	
MÇ	++	+	+++				++
F D			++	+	+		
S K	+	+					+
Y A			+			+	++
Ş T	++	+	++	+	++		
A B	+						+
M G		++	+				+
H A		+	++	+++	+	+++	+
H K		++	+				
N N			+++	+			+++
V U	+	+					
A K		+					
E U	+		+			+	++
M B		+	+++				
S T	+		++	+	++	+	+++
H Ö	+	+	+				
F Y	++	++	+				+
H A T		+		+			
E K	+		+				+++
N K	++	+	+++	++			+
A S		++	++				+++
Ş B	++	+	+		++	++	+
M A	+	++		+			
R S	++		+			+	++
F U		+		++			
H T		+	+		+	++	+
B K	+						
M D		+					++
	21	27	27	14	12	12	25

Tablo 6: Allerjik rinitli hastalarda allerjen gruplarına göre Prick testi analizi.

Hasta grubundakiler kendi arasında anamnez ve fizik muayene bulgularına göre mevsimsel ve perenneal allerjik rinit olarak iki gruba ayrıldı. Yirmibeş(%62,5) hastada mevsimsel, 15(%37,5) hastada ise perenneal allerjik rinit mevcuttu. Bu bulgu çalışmanın yapıldığı zaman olarak ilkbahar ayına rastlaması sonucu başvuran hastaların mevsimsel allerjik rinit ağırlıklı olabileceğini düşündürülebilir. Perenneal ve mevsimsel allerik rinit olan

hastalar arasında total IgE, MDA, MPO, vitamin A, vitamin E ve total antioksidan kapasite karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Karşılaştırılan Parametre	Karşılaştırılan Grup	Ortalama Değer	Standart Sapma	P
MDA	Hasta Grubu (n=40)	5,230	1,719	0,003
	Kontrol Grubu (n=40)	4,057	1,747	
MPO	Hasta Grubu (n=40)	1,693	0,681	0,017
	Kontrol Grubu (n=40)	1,246	0,491	
Vitamin A	Hasta Grubu (n=40)	1,395	1,445	0,037
	Kontrol Grubu (n=40)	2,079	1,435	
Vitamin E	Hasta Grubu (n=40)	8,507	9,459	0,014
	Kontrol Grubu (n=40)	23,610	14,963	
TAK	Hasta Grubu (n=40)	1,105	0,404	0,012
	Kontrol Grubu (n=40)	1,793	0,959	

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında oksidan ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Sınıflama	Ortalama	Standart Sapma	P
Total IgE	Mevsimsel (n=25)	158,30	106,056	0,234
	perenneal (n=15)	198,14	97,166	
MDA	Mevsimsel (n=25)	5,1360	1,552	0,682
	perenneal (n=15)	5,3873	2,016	
MPO	Mevsimsel (n=25)	1,769	0,683	0,372
	perenneal (n=15)	1,567	0,681	
Vitamin A	Mevsimsel (n=25)	1,443	1,091	0,816
	perenneal (n=15)	1,314	1,941	
Vitamin E	Mevsimsel (n=25)	8,774	10,885	0,800
	perenneal (n=15)	8,063	6,768	
TAK	Mevsimsel (n=25)	1,153	0,401	0,342
	perenneal (n=15)	1,025	0,410	

Tablo 8: Mevsimsel ve perenneal alirjik rinitte IgE, oksidan ve antioksidan değerler

5. TARTIŞMA

Allerjik hastalıkların etyopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır⁽¹⁰⁾. Ancak mevcut bilgiler ışığında allerjik rinitin, nazal sekresyon ve nazal mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücre varlığı ile karakterize immünopatolojik bir bozukluk olduğu açıktır. Bir çok allerjik hastalığın altında yatan bu durum allerjene organizmanın aşırı cevabı olarak değerlendirilmektedir⁽³⁾. Nazal mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücrelerin immünolojik ya da non-immünolojik olarak uyarılması, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimi ile sonuçlanır^(1,7). Son yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin bu inflamatuvar yanıtta rol aldığı bildirilmektedir⁽¹⁾. Yine bu çalışmalarda diet ile antioksidan alınmasının çevresel kirlenici maddelerin okside edici etkisini azalttığı ve bu maddelerin zarar vermeden vücuttan atılmasını sağladığına dair bulgular mevcuttur.

SOR, vücutta fizyolojik olarak oluşabilen ve eşlenmemiş bir elektron içeren reaktif moleküllerdir⁽¹⁾. Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulur. Bu dengenin SOR lehine bozulması protein, lipid, nükleik asit gibi önemli moleküllerde yıkıcı reaksiyonları başlatabilir^(1,7). Oksidan/antioksidan dengedeki, oksidanlar lehine bir bozulma direkt olarak üst ve alt hava yolu epitel hücreleri üzerinde hasara neden olabilir. SOR'a bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır⁽⁷⁾. Lipid peroksidasyonundaki artış serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden biri malondialdehittir (MDA). Bu molekül oksijen redüksiyonu yaparak süperoksit anyon ve hidrojen peroksit oluşumuna neden olur, bu ürünler de hücre ve dokulara hasarlayıcı etki yaparlar⁽¹⁾. Çalışmamızda allerjik rinitte MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yaptığımız çalışmada enzimatik ve non-enzimatik antioksidan düzeylerini düşük bulduk. Bu sonuçlar total antioksidan kapasitenin düşük çıkmasının da anlamını vurgulamaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin en güçlü savunma mekanizmalarından biri olan mukosillier transport sistemi üzerinde kompleks bir regülasyonunun olduğunu göstermiştir^(1,11). Endojenez nitrik oksit üretimi nitrik oksit sentetaz tarafından allerjik rinitli hastaların nazal silyalı respiratuvar epitelinde üretilir.

Alberty ve arkadaşları nazal mukozanın asetilkolinle stimule edilen sillier aktivitesi üzerine endojenez nitrik oksitin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada insan nazal mukozanın kültürü in vitro nitrikoksit üretmek üzere TNF- α ve bakteriyel lipopolisakaritlerle inkübe edilmiştir. İmmunohistokimyasal olarak nitrik oksit sentetaz ekspresyonu gösterilmiş, sillier hareket frekansı komputere fotoelektrik teknik kullanılarak silyalı epitelin faz kontrast mikroskopisi ile belirlenmiştir. Stimulasyon deneyleri invitro olarak asetilkolin ve bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan N(G)-nitro-l-arginine methyl ester (L-NAME) ile yapılmıştır^(11,12). Sonuç olarak; başlangıçta TNF- α ve bakteriyel lipopolisakaritlerle nitrik oksit sentetaz upregülasyonu yapılmış ve bu immunohistokimyasal olarak gözlenmiştir. Deneysel olarak L-NAME ile endojenez NO üretiminin inhibisyonu temel sillier hareket frekansında belirgin düşüşe sebep olmuştur. Endojenez NO üretiminin blokajından önce ve sonrasında uygulanan 1/10000 mol/L asetilkolin temel sillier frekans üzerinde önemli bir farklılık oluşturmamıştır. Sonuç olarak bu çalışma göstermiş ki temel sillier hareket frekansı endojenez NO üretimine bağlıdır ancak kolinerjik silyer stimulasyonun boyutu endojenez NO üretiminden bağımsızdır.

Allerjik hastalıkların patogenezinde rol oynayan serbest oksijen radikallerinin zararlı etkilerinin ortaya çıkmasında hava kirliliğinin de etkisinin olduğu gösterilmiştir^(1,10). Son zamanlarda ekshale edilen havanın biriktirilmesi ve analizine⁽¹³⁾ olanak sağlanması allerjik

respiratuvar bozukluklarda nitrik oksit^(1,7) ve hidrojen peroksidin direkt olarak değerlendirilmesini sağlamıştır⁽¹⁴⁾. İnsan nazal mukozasının kolinerjik sillier uyarımında serbest oksijen radikallerinin etkisini araştırmak için invitro yapılan bir çalışmada allerjik rinitli hastaların nazal sillialı respiratuvar epitelinde nitrik oksit sentetaz tarafından endogenez nitrik oksit üretiminin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Deneysel olarak endojenez SOR üretimini inhibisyonu sonrasında asetilkolinle uyarımda temel sillier hareket frekansında belirgin düşüşün olduğu gözlenmiştir^(1,11,12). Allerjik rinitteki mukosillier transportun bozulmasında ve konjesyonla birlikte seröz akıntının meydana gelmesinde etkili olduğu düşünölmekle birlikte bu konuda çok fazla çalışma bulunmamaktadır⁽⁷⁾.

Serbest oksijen radikallerinin vücutta detoksifiye edilmesi eksternal ve internal antioksidanlar ile gerçekleşmektedir. Antioksidan sistem, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutasyon peroksidaz, myeloperoksidaz(MPO) gibi antioksidan enzimleri ve askorbik asit(Vitamin C), tokoferoller(Vitamin E) ve karoten(Vitamin A) gibi antioksidan molekülleri içerir. Bu enzimlerin aktiviteleri hücrelerin serbest radikallere maruziyetinin derecesini yansıtabilir. Dolayısıyla, onların vücuttaki aktivitelerinin belirlenmesi doku dejenerasyonu hakkında önemli bilgiler verebilir.

Bir antioksidan olan Glutation (GSH) üst solunum yolları epitelinde yüksek miktarda bulunurken allerjik hastalıklarda düzeyi düşük olarak bulunmuştur^(1,16). Bu hastalara aerosol formunda Glutation^(16,17) verilmesi ile hastaların burun tıkanıklığı, kaşıntı ve hapşırma gibi şikayetlerinde belirgin düzelme tespit edilmiştir.

Bu bağlamda allerjik rinitte oksidatif stress mekanizmasının etkili olduğu bildirilmektedir. Allerjik rinitli hastalarda antioksidanların tedavi amacıyla verilmesi gündeme gelmiştir. Çalışmamızda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın yüksek ve antioksidan

enzimlerden MPO, Katalaz'ın düşük bulunması allerjik rinitin patojenezinde oksidanların rolünün olduğu görüşünü güçlendirmektedir.

Diet ile antioksidan alınmasının çevresel kirletici maddelerin tetiklediği serbest oksijen türlerinin üretimini azalttığı ve bu maddelerin zarar vermeden vücuttan atılmasını sağladığı gösterilmiştir^(18,19,20). Yapılan çalışmalarda ascorbik asit, E vitamini, A vitamini, β-karoten ve iz elementlerden selenyum, manganez, magnezyum ve diğer aminoasitler verilerek allerjik semptomlarda düzelme gözlendiği bildirilmektedir^(18,20).

Endüstriyel toplumda yaşayan insanlar hava kirliliğine yoğun olarak maruz kalır. Bu kirleticiler kronik pürülan sinüzite neden olabilen lokal iritasyon, sinüs ve burnun inflamatuvar reaksiyonuna sebep olur⁽³⁾. Koruyucu olarak dietle çeşitli antioksidanların alınmasının faydalarını gösteren yayınlar mevcuttur⁽²⁰⁾. Bu antioksidanlar B vitaminleri, vitamin C, vitamin A, β-karoten, vitamin E ve iz elementlerden selenyum, manganez, magnezyum ve diğer aminoasitlerdir. Vitamin C ile 16 kişi üzerinde yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada histamin ile bronkokonstrüksiyon yapılan hastaların bir kısmına 2 gr vitamin C verildikten 1 saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere 2 kez solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Vitamin C verilen grupta tedaviden 1 saat sonra plaseboya oranla FEV1 düzeylerinde önemli artış tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada bronş hiperaktivitesine bakılırken allerjik rinit semptomları değerlendirilmeye alınmamıştır. Bizim çalışmamızda Vitamin A ve E düzeylerinde allerjik rinitli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gözlendi ancak hastalara tedavi verip sonuçlarını değerlendirmedik.

Yüksek doz vitamin E verilerek yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü, mevsimsel allerjik riniti olan 112 hastayı içeren bir çalışmada hastaların bir kısmına antiallerjik tedavinin yanında günde 800 mg E vitamini verilmiş, plasebo grubuna ise sadece antiallerjik tedavi verilmiştir. Hastaların günlük nazal ve göz semptomları kayıt edilerek skorlanmıştır. Burun semptomlarının skorlanmasında hapşırma, burun kaşıntısı, tıkanıklık,

burun akıntısı; göz semptom ve bulgularının skorlanmasında ise göz yaşarması, kaşıntı, kızarıklık, gözde şişme esas alınmıştır. E vitamini alan hasta grubunda kontrol grubuna göre burun semptomlarında düzelme görülürken, göz semptomlarında belirgin düzelme tespit edilmemiştir. E vitamini alan grupta total semptom skorlarında belirgin azalma saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Bu çalışma, antioksidanların allerjik semptomların gerilemesinde antiallerjik tedavinin etkisini güçlendirdiğini göstermektedir.

Antioksidan bir molekül olan glutatyonla ilgili yapılan bir çalışmada orta ve ılımlı astımı olan hastaların salyalarında glutatyon konsantrasyonunda artma gözleendiği bildirilmektedir⁽¹²⁾. Çalışmaya dahil edilen 20 ılımlı, 19 orta-persistan ve 15 sağlıklı sigara içmeyen ve non-atopik hastadan alınan salyanın spektrofotometrik olarak incelenmesinde total glutatyonun normal değerlerin üstüne çıktığı tespit edilmiştir. Bu artışın uzun dönem oksidatif yanıtı kompanstuvur olarak yükseldiği düşünülmektedir^(14,16).

Caro ve arkadaşları, 3-15 yaşları arasında zeytin ve ot polenlerine karşı duyarlı astım ve rinitle 35 çocuk ile yaptıkları bir çalışmada, 1 IU/ml'den 1000 IU/ml'ye artan dozlarda 3 ay boyunca identifiye allerjenleri içeren depo extreler vermişlerdir⁽²¹⁾. Tedaviden önce ve sonra hastaların semptomları, melatonin, β -endorfin, IgG4, total ve spesifik IgE düzeyleri değerlendirilmiştir. Bütün çocukların semptomlarında belirgin düzelme görülmüş ancak ortalama IgE düzeylerinde önemli düşüş görülmemesine rağmen bazı vakalarda ciddi düşüş gözlenmiştir. Spesifik IgE ve IgG4 düzeyleri değişmemiştir. Aynı zamanda melatonin ve β -endorfin düzeylerinde önemli düşüşler tespit edilmiştir. Melatonin ve β -endorfin ile β -endorfin ile IgG4 arasında tedavi öncesinde koelasyon mevcut iken tedavi sonrasında bu koelasyonun kaybolduğu gözlenmiştir. Çalışmada geçen melatoninin spesifik ve non-spesifik immün cevapta endojen opioidlerle beraber immün modülatör rol oynadığı ve mevsimsel ve sirkaiden bir ritim gösterdiği varsayımından yola çıkılmış. İmmunoterapinin sonucunda değişen immün mekanizmaların muhtemel immünomodülatör olan β -endorfin (endojen opioid) ve melatonin düzeylerine etkisi çalışılmıştır^(21,22).

Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında allerjik hastalıkların etyopatogenezinde her ne şekilde olursa olsun serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin büyük rolünün olduğu tartışmasız bir gerçektir. Ancak bizim çalışmamız ve diğer bu konuda yapılan çalışmalar allerjik rinit başta olmak üzere tüm allerjik hastalıklarda oksidatif stresin uzun bir süre daha güncelliğini kaybetmeyeceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, allerjik rinit tanısı alan hasta popülasyonunda kontrol grubuna göre MDA gibi oksidatif stres ürününün arttığı, bunun aksine vitamin A ve E gibi non-enzimatik antioksidanların ve MPO gibi enzimatik antioksidanların azaldığı, buna paralel olarak total antioksidan aktivitenin de azaldığı tespit edildi.

Bu bağlamda allerjik rinitte oksidatif stres ve antioksidanların ilişkisinin olduğu, ancak patofizyolojisi ve tedavide antioksidanların kullanımına yönelik ileri çalışmalar yapılması, allerjik rinit başta olmak üzere tüm allerjik hastalıkların tedavisi konusunda yeni ufuklar açabilir.

7. ÖZET

Bu çalışmada, allerjik rinitin etyopatogenezinde oksidatif stres ve antioksidanların etkisi değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar inceleme sonucunda allerjik rinit tanısı konulan 40 hasta ve hiçbir şikayeti olmayan sağlıklı 40 birey kontrol grubu olarak seçildi. Hasta ve kontrol grubu son 4 haftada nazal ve sistemik steroid, antihistaminik ve kromolin sodyum kullanmayan bireylerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden alınan kandan ve serum örneklerinden spektrofotometrik ölçümlerle enzimatik antioksidan olarak Myeloperoksidaz(MPO) ve non-enzimatik antioksidan olarak A ve E vitamini, oksidatif stres ürünü olan ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan metabolitlerden Malondialdehit (MDA) ile oksidatif stresin dengesini gösteren total antioksidan kapasiteye (TAK) bakıldı.

Hasta grubu 4-63 yaşları arasında (ortalama yaş $30,38 \pm 14,43$), kontrol grubu ise 5-56 yaşları arasında (ortalama yaş $25,85 \pm 12,75$) olup hasta grubundakilerin 13'ü (%32,5) erkek ve 27'si (%67,5) kadın, kontrol grubundakilerin ise 20'si (%50) erkek ve 20'si (%50) kadın idi. Hasta grubunda şikayet süresi en kısa 1 yıl, en uzun 23 yıl(ortalama $5,20 \pm 4,87$) idi.

Allerjik hasta grubunda ($5,23 \pm 1,71$) kontrol grubuna ($4,05 \pm 1,74$) oranla MDA düzeylerinde önemli oranda yükseklik tespit edildi. Hasta grubunda vitamin A ($1,39 \pm 1,44$), vitamin E ($8,50 \pm 9,45$) ve MPO ($1,69 \pm 0,68$) düzeylerinde ise yine kontrol grubuna (sırasıyla $2,07 \pm 1,43$; $23,61 \pm 14,96$; $1,24 \pm 0,49$) oranla istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görüldü. Total antioksidan kapasite değerleri ise bunlara paralel olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Sonuç olarak, allerjik rinitin etyopatogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte serbest oksijen radikallerinin ve antioksidan savunma mekanizmasının rolü üzerinde durulmakta, ancak bu konuda yeterli çalışma olmaması daha ileri araştırmaların yapılmasının gerekli olacağını düşündürmektedir.

8. SUMMARY

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANTS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

In this study, the effects of oxidative stress and antioxidants were evaluated in ethiopathogenesis of allergic rhinitis. In the end of the clinical and laboratory examination, 40 patients with allergic rhinitis and 40 healthy individuals without complaint were selected as the control group. Study and control groups were constituted from individuals that did not use nasal and systemic steroid, antihistaminic or cromolyn sodium in the last 4 weeks. Blood and serum samples taken from the study and control groups were spectrophotometrically analysed and enzymatic antioxidant Myeloperoxidase (MPO), non-enzymatic antioxidant A and E vitamins, oxidative stress product Malondialdehyde (MDA) (which is a metabolite formed from lipid peroxidation), total antioxidant capacity (TAC) (which shows the balance of the oxidative stress) levels were measured.

Patient group age range was 4-63 (mean age $30,38 \pm 14,43$), the control group age range was 5-56 (mean age $25,85 \pm 12,75$). In patient group 13 patients were male (%32.5) and 27 patients were female (%67.5). In control group 20 patients were male (%50) and 20 patients were female (%50). In patient group, complaint time range was from 1 year to 23 years (mean time $5,20 \pm 4,87$).

MDA level in allergic patient ($5,23 \pm 1,71$) group was significantly higher than in control group ($4,05 \pm 1,74$). Vitamin A ($1,39 \pm 1,44$), vitamin E ($8,50 \pm 9,45$) and MPO ($1,69 \pm 0,68$) levels in patient group were statistically significantly lower than in control group (in turn in order $2,07 \pm 1,43$; $23,61 \pm 14,96$; $1,24 \pm 0,49$). Total antioxidant capacity levels were low as parallelly these findings.

As a result, ethyopathogenesis of allergic rhinitis unclear, however, the role of free oxygen radicals and antioxidant defence mechanisms are considered, but lack of sufficient investigations about this subject reveals that more further studies are needed to be performed.



10. KAYNAKLAR

1. Bowler R, Crapo JD. Oxidatif stress in allergic respiratory diseases. *J. Allergy Clin Immunol* 2002;110:349-356
2. Onerci M. Allerji Nedir? Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım 2005;1:7.
3. Cingi C, Üre B. Nonalerjik ve Alerjik Rinit. In: Cingi C, çeviri editörü. *Current Otorinolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi Tanı ve Tedavi*. Editor:Lalwani AK: Ankara:Güneş Kitabevi:2005. s.278.
4. Uzun H. Rinit. In: Çelik O, editor. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s.378.
5. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.
6. Yücel ÖT. Allerjik rinit fizyopatolojisi. In: Onerci M, editör. *Allerjik rinosinüzitler*. Ankara:Türkiye Eğitim ve Sağlık Vakfı yayınevi: 2002. s.116-122.
7. Friedman AD, Shah JB, Takoudes TG, Haddad J JR. The role of free radicals in chronic rhinosinusitis. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1055-1057.
8. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head And Neck Surg* 1996;114:239-241.
9. Ozdek A. Burun ve Paranasal sinüsler. Onerci M, çeviri editörü. *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi* 8. baskı'da. Editor:Lee KJ: Ankara:Güneş Kitabevi: 2004. s.702.
10. Keleş N. Allerjik Rinit. Koç C, editor. *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi'nde*. Ankara:Güneş Kitabevi: 2004. s.515.

11. Albery J, August C, Stoll W, Rudack C. The effect of endogenous nitric oxide on cholinergic ciliary stimulation of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 2004;114:1642-1647.
12. Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: The effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy* 2003;58:885-892.
13. Roberts G, Hurley C, Bush A, Lack G. Longitudinal study of grass pollen exposure, symptoms, and exhaled nitric oxide in childhood seasonal allergic asthma. *Thorax* 2004;59:752-756.
14. Daya H, Qian W, McClean P, Haight J, Zamel N, Papsin BC, Forte V. Nasal nitric oxide in children: A novel measurement technique and normal values. *Laryngoscope* 2002;112:1831-1835.
15. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Nitric oxide in the nasal airway: A new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001;2:1932.
16. Testa B, Mesolella M, Testa D, Giuliano A, Costa G, Maione F. Glutathione in the upper respiratory tract. *Ann Otol Rhinol and Laryngol* 1995;104:117-116.
17. Beier J, Beeh KM, Semmler D, Beike N, Buhl R. Increased concentrations of glutathione in induced sputum of patients with mild or moderate allergic asthma. *Ann Allergy Asthma And Immunol* 2004;92:459-463.
18. Podoshin L, Gertner R, Fradis M. Treatment of perennial allergic rhinitis with ascorbic acid solution. *Ear Nose and Throat J* 1991;70:54-55.
19. Shahar E, Hassoun G, Pollack S. Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma And Immunol* 2004;92:654-658.
20. Bucca C, Rolla G, Oliva A, Farina JC. Effect of vitamin C on histamine bronchial responsiveness of patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;65:311-314.

21. Caro FG, Hoyos AM, Cosano CR, Perales AB, Carballo AM. Melatonin and β -Endorphin Changes in Children Sensitized to Olive and Grass Pollen after Treatment with Specific Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:91-96.
22. Cavallo A: Melatonin and human puberty: Current perspectives. *J Pineal Res* 1993;15:115-121.



11. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Sedat Abuşoğlu'na, yazımı ve dökümü esnasında yardımlarından dolayı KBB Anabilimdalı Asistanı Dr. Mutlu Duran'a, ayrıca Halk Sağlığı Anabilim Dalından Doç.Dr. Tahir Kemal Şahin'e teşekkür ederim.