

Alerjik rinit patofizyolojisinde oksidatif stres ve antioksidan faktörler

Oxidative stress and antioxidant factors in pathophysiology of allergic rhinitis

Dr. Ercan AKBAY,¹ Dr. Hamdi ARBAĞ,² Dr. Yavuz UYAR,² Dr. Kayhan ÖZTÜRK²

Amaç: Bu çalışmada, alerjik rinit etyopatogenezinde oksidatif stres ve antioksidanların rolü değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya klinik ve laboratuvar incelemeler sonucunda alerjik rinit tanısı konan 40 hasta (13 erkek, 27 kadın; ort. yaş 30±14; dağılım 4-63) alındı. Hastaların yakınma süresi ortalama 5.2±4.9 yıldır. Kan ve serum örneklerinde spektrofotometrik ölçümlerle enzimatik antioksidan olarak miyeloperoksidaz (MPO), non-enzimatik antioksidan olarak A ve E vitamini, oksidatif stres ürünü olan ve lipit peroksidasyonu sonucu oluşan metabolitlerden malondialdehit (MDA) ile oksidatif stres dengesini gösteren total antioksidan kapasiteye bakıldı. Sonuçlar, sağlıklı 40 bireyden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek; MPO, A ve E vitamini düzeyleri ve total antioksidan kapasite anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Bulgularımız, oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliklerin alerjik rinit etyopatogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan/metabolizma; oksidatif stres; rinit, alerjik, perennial/etyoloji.

Objectives: We evaluated the role of oxidative stress and antioxidants in the etiopathogenesis of allergic rhinitis.

Patients and Methods: The study included 40 patients (13 males, 27 females; mean age 30±14 years; range 4 to 63 years) with allergic rhinitis. The mean symptom duration was 5.2±4.9 years. Blood and serum samples were analyzed spectrophotometrically. Myeloperoxidase (MPO) activity and vitamins A and E were measured as enzymatic and non-enzymatic antioxidants, respectively. Oxidative stress was determined by the malondialdehyde (MDA) level. Total antioxidant capacity (TAC) was measured as the a total antioxidant activity against oxidative stress products. The results were compared with those of a control group consisting of 40 healthy individuals.

Results: Compared to the control group, the mean MDA level was significantly higher, and the mean MPO, vitamin A and E levels, and TAC were significantly lower in the patient group ($p<0.05$).

Conclusion: Our results suggest that imbalances between oxidative stress and antioxidant defence mechanisms may play a role in the etiopathogenesis of allergic rhinitis.

Key Words: Antioxidants/metabolism; oxidative stress; rhinitis, allergic, perennial/etiology.

- * 'Bingöl Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Department of Otolaryngology, Bingöl State Hospital), Bingöl; *Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı (Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Selçuk University), Konya, both in Turkey.
- * Dergiye geliş tarihi - 3 Ekim 2006 (Received - October 3, 2006). Düzeltme isteği - 31 Ekim 2006 (Request for revision - October 31, 2006). Yayın için kabul tarihi - 6 Kasım 2006 (Accepted for publication - November 6, 2006).
- * İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ercan Akbay, Bingöl Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 12000 Düzağaç, Bingöl, Turkey. Tel: +90 426 - 214 22 19 Faks (Fax) : +90 426 - 213 25 61 e-posta (e-mail): ercanakbay@yahoo.com
- * International Congress of Rhinology - Otolaryngology & Skull Base Surgery Current Concepts Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur, 31 Ağustos - 3 Eylül 2006, Atina (Presented at the International Congress of Rhinology - Otolaryngology & Skull Base Surgery, Current Concepts, August 31 - September 3, 2006, Athens, Greece).

Alerjik rinit IgE bağımlı, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı (konjesyon) ve kaşıntı ile karakterize bir enflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır.^[1-3] Patogenezine bakıldığında atopinin önemli rolünün olduğu göze çarpmaktadır. Alerjik rinite ek olarak, astımın ve atopik dermatitin etyolojisinde de atopi suçlanmaktadır.^[1]

Alerjik 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. Serbest oksijen radikalleri vücutta fizyolojik olarak oluşabilen ve eşlenmemiş bir elektron içeren reaktif moleküllerdir.^[4] Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulur.

Alerjik rinitin geç fazında görev alan önemli hücreler eozinofillerdir. Aktive olan eozinofilden salınan sitokinler, kemokinler ve katyonlar bir yandan doku harabiyetine yol açarken, diğer yandan otokrin ve parakrin şekilde enflamasyonu artırmaktadır.^[1,5] Geç faz reaksiyonlarında eozinofillerden salınan sitokinler serbest oksijen radikallerinin üretilmesinde majör rol oynamaktadır.^[4] Oksidatif stresin bu aşamadan sonra enflamasyonun artarak devam etmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^[1,4]

Astım ve atopik dermatit gibi bir çok alerjik hastalıklarla oksidatif stresin ilgisini gösteren çalışmalar vardır.^[4] Reaktif oksijen ve nitrojen türlerine aşırı maruz kalmak oksidatif stresin ana belirleyicisidir ve DNA, lipid ve proteinlerde zarara yol açar.

Alerjik bir hastalık olan astımda serbest oksijen radikalleri hava yolu düz kasları ve müsün sekresyonunu üzerine etkilidir. Serbest oksijen radikalleri akciğerde β -adrenerjik fonksiyonu azaltmakta ve hava yolu kaslarını da kontraksiyonu indükleyen asetilkoline duyarlı hale getirmektedir. Hidrojen peroksit trakeal miyositlerde "mitogen-activated kinaz"ı aktive eder ve trakeal düz kasları kontraksiyon yapmak üzere uyarır. Son olarak SOR'nin müsün sekresyonunu stimüle ettiği bildirilmiştir.^[4,6] Enflamasyon ve serbest oksijen radikalleri arasındaki ilişki, akciğer hasarını devam ettiren pozitif bir geribildirime neden olabilir. TNF- α (Tümör nekroz faktör alfa), heparin bağlı EGFR (Epidermal büyüme faktörü re-

septörü, FGF-2 (Fibroblast büyüme faktörü-2, anjiyotensin-II, serotonin ve trombin gibi sayısız sitokinler hücre kültürlerinde serbest oksijen radikallerinde artışa neden olan oksidazı aktive eder. Bu serbest oksijen radikallerinin hedefi açık değildir ancak reseptör kinaz, fosfataz, fosfolipitler veya nonreseptör tirozin kinaz, mitogen-activated protein kinazi içerebilir.

Serbest oksijen radikallerine karşı primer savunma enzimatik ve non-enzimatik olarak iki altgruba ayrılan endojenaz antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD) ailesi, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve tiyoredoksini içermektedir.

Antioksidan savunmanın non-enzimatik kategorisi glutatyon, askorbik asit, urat, α -tokoferol, bilirubin ve lipoik asit gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler içermektedir. Bu antioksidanların konsantrasyonları subseleller ve anatomik yerleşimine bağlı olarak değişmektedir.

Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar arasındaki denge oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres bir çok alerjik ve immünolojik bozuklukta meydana gelebilir. Oksidatif stresin alerjik rinitteki rolü tam olarak çalışılmamıştır ancak astımdakine benzer şekilde olduğu düşünülmektedir.^[4] Tozlara maruz kalan alerjik rinitlilerde hidrojen peroksit üretmek üzere nazal eozinofili indüklenir.

Alerjik hastalıklarda oksidatif stresin tedavisi için iki strateji düşünülmektedir:

1. Serbest oksijen radikallerine maruziyeti azaltmak ve antioksidan savunmayı güçlendirmek.

2. Pulmoner enflamatuvar hücrelerin aktivitesini zayıflatmak yoluyla astım alevlenmesini azaltmak.

Nitrit ve ozon gibi çevresel oksidanlara maruziyeti azaltmayı gösteren birkaç çalışma vardır.^[4] Alerjik bozukluklarda katalitik antioksidanların rolü daha fazla çalışma gerektirir. Bununla birlikte astım ve alerjik rinit gibi alerjik bozuklukların nedeni multifaktöriyeldir. Oksidatif stresin blokajı maalesef olası mümkün olmayan bronkokonstrüksiyonun komplet çözümüne sebep olur ancak ilave tedavi gerektirebilir.^[4]

Son yapılan çalışmalarda özellikle astım olmak üzere atopik dermatit ve alerjik rinit gibi çeşitli alerjik hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin etkili olduğu bildirilmektedir. Yine bu çalışmalarda vita-

min E ve askorbik asit gibi egzogen antioksidan verilmesinin semptomlarda gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir.^[4]

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

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

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Aralık 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğinde alerjik rinit tanısı konulan 40 hasta (13 erkek, 27 kadın; ort. yaş 30±14; dağılım 4-63) ve 40 kontrol birey (20 erkek, 20 kadın; ort. yaş 26±13; dağılım 5-56) çalışmaya alındı. Alerjik rinit tanısı öykü, fizik muayene (anterior rinoskopi, nazal endoskopi, otoskopi, orofarenks ve tüm mukozal yapıların muayenesi) ve laboratuvar testleri (Prick testi ve total IgE) esas alınarak konuldu. Kontrol grubu, burunla ilgili yakınması olmayan, burun tıkanıklığına neden olabilecek herhangi bir nazal patoloji (ileri derecede nazal septal deviasyon, konka hipertrofisi ve nazal polip gibi) saptanmayan bireylerden seçildi.

Alerjik rinit tanısı konulan hastalarda, hastaların yakınmaları yanında öykülerindeki semptomların başlama yaşı, semptomları başlatan ve agreve eden faktörler, ilaç ve besin alerjisi, nazal ve paranazal bölgeyi içeren bir cerrahi geçirip geçirmediği, aile öyküsü, evde hayvan besleme, yaşadığı ortam ve meslek gibi bulgular sorgulandı. Fizik muayenede septum, konka ve nazal mukozanın dikkatli bir muayenesini içeren anterior rinoskopik bakı yapıldı. Elde edilen veriler muayene kartlarına işlendi. Hasta grubunda öykü ve fizik muayene sonrasında yedi 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 dört hafta içinde nazal steroid ve antihistaminik almış olanlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubunun herhangi bir sistemik hastalığının bulunmamasına dikkat edildi. Öykü ve fizik muayenelerinde atopi ve alerjiye ait sistemik, lokal muayene bulguları ve şikayetleri olmayan bireylerden oluşturuldu.

Her iki gruptan alınan üçer adet 4 cc EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) konulan kandan ve ikişer adet 4 cc serum örneklerinden biyokimyasal ölçümlerle oksidatif streste antioksidan olarak görev alan enzimlerden miyeloperoksidaz (MPO) ve oksidatif stres ürünü olan ve lipit 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.

Miyeloperoksidaz, MDA ve TAK, manuel olarak hazırlandı ve UV marka spektrofotometre cihazında ölçümleri yapıldı. A ve E vitaminleri ise Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) cihazında otomatik olarak ölçüldü. Bireysel farklılıklardan kaynaklanabilecek hataları önlemek için test ve ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Numune alımlarının ve ölçümlerin günün aynı saatlerinde yapılmasına özen gösterildi. Çalışmaya katılanlara testin nasıl yapılacağı, amacı ve sonuçları hakkında bilgi verilerek izinleri alındı.

Total IgE seviyeleri ise mikrobiyoloji laboratuvarında BN-II ProSpect System cihazında N Latex IgE mono ticari kitleri kullanılarak nefelometrik 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 SPSS paket programı 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.

BULGULAR

Hastalardan 4'üne (%10) daha önceden burun ve paranazal bölgeye cerrahi tedavi uygulanmış olup

bunlardan biri septoplasti, üçü ise fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahiydi. Hasta grubunda sadece sekiz (%20) kişide alerjik rinit aile öyküsü vardı.

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 IU/mL arasında (ort.: 173.24 ± 103.40) ve 40 hastanın yedisinde (%17.5) değerler 100 IU/mL'nin altında, 33'ünde (%82.5) ise 100 IU/mL'nin üzerindeydi.

Alerjik rinit ön tanısı konulan hasta grubunda yapılan epidermal Prick testi sonuçları anlamlı olarak alerjiyi desteklemekteydi. Yedi grup alerjene karşı tüm hastaların en az bir gruba karşı alerjik olduğu görüldü. Testte pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Histamin ile aynı reaksiyonu veren alerjen dört pozitif, serum fizyolojikle aynı reaksiyonu veren alerjen ise negatif olarak değerlendirildi. Aradaki reaksiyonlara ise 0 ile 4 pozitif arasında değerler atandı.

Mantarlardan epidermofiton, trikofiton, kladosporium ve alternaria türlerinden oluşan alerjen grubunda en az birine karşı 40 hastadan 21'inde (%52.5) Prick testi pozitif bulundu. Yine hamamböceği, sivrisinek ve atsineğinden oluşan böcek panelinde ise 40 alerjik hastanın 27'sinde (%67.5) test pozitif bulundu. Gıda panelinde ise kırmızıbiber, karabiber, çikolata, sarmısak, tavuk eti, kahve, portakal, çay, kayısı, çilek, ceviz, kavun, elma, badem, domates, fasulye, zeytin, soğan, yumurta ve patates alerjenlerine bakıldı ve bu grupta yine 27 hastada (%67.5) test pozitif bulundu. D. farinae ve D. pteronyssinus akarlarını (mite) içeren ev tozu panelinde 14 hastada (%35) test pozitif. Buğday, çavdar, mısır, arpa, pirinç, ayçiçeği, yulaf ve fındıktan oluşan tahıl polenleri panelinde 12 hastada (%30); yapışkan otu, sinir otu, kuzu kulağı, İngiliz çimi, çayır kelp kuyruğundan oluşan çim panelinde ise yine 12 hastada (%30) alerji tespit edildi. Zeytin ağacı, karaağaç ve cevizden oluşan ağaç paneli grubunda ise 25 hastada (%62.5) test pozitif olarak değerlendirildi.

Hasta grubunda bireylerin yaşadığı ortamlar apartman dairesi ya da müstakil ev, şehir merkezi ya da köy olup olmadığı sorgulandı. Kırk hastadan 29'u (%72.5) şehir merkezinde ve apartmanda, dördü (%10) şehir merkezinde ancak müstakil evde, yedisini (%17.5) ise köyde ve müstakil evde yaşamaktaydı. Şehirde ve apartmanda yaşayan 29 hastanın total

IgE düzeyleri (169.63) köyde ve müstakil evde yaşayan yedi hasta (209.31) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise bu bulgular öyküde sorgulanmadı.

Hasta grubunda lipit peroksidasyon ürünü ve oksidan olan MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine antioksidan bir molekül olan MPO ve non-enzimatik birer antioksidan olan A ve E vitamin düzeyleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşüktü. Total antioksidan kapasitenin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo I).

Hasta grubundakiler kendi arasında öykü ve fizik muayene bulgularına göre mevsimsel ve perenneal alerjik rinit olarak iki gruba ayrıldı. Yirmi beş hastada (%62.5) mevsimsel, 15 hastada (%37.5) ise perenneal alerjik rinit vardı. Bu bulgu çalışmanın ilkbahar ayına rastlaması sonucu başvuran hastaların mevsimsel alerjik rinit ağırlıklı olabileceğini düşündürülebilir. Perenneal ve mevsimsel alerjik riniti 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 II).

TARTIŞMA

Alerjik hastalıkların etyopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.^[7] Ancak mevcut bilgiler ışığında alerjik rinitin, nazal sekresyon ve nazal mukozada artmış eozinofil, bazofil ve mast hücre varlığı ile karakterize immünopatolojik bir bozukluk olduğu açıktır. Birçok alerjik hastalığın altında yatan bu durum alerjene organizmanın aşırı yanıtı olarak değerlendirilmektedir.^[1] 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 sonlanır.^[4,8] Son yapılan çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin bu enflamatuvar yanıtta rol aldığı bildirilmektedir.^[4] Yine bu çalışmalarda diyet ile antioksidan alınmasının çevresel kirletici maddelerin okside edici etkisini azalttığı ve bu maddelerin zarar vermeden vücuttan atılmasını sağladığına dair bulgular vardır.

Serbest oksijen radikalleri, vücutta fizyolojik olarak oluşabilen ve eşlenmemiş bir elektron içeren re-

TABLO I
HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Karşılaştırılan parametre	Karşılaştırılan grup	Ortalama±SS	<i>p</i>
MDA	Hasta grubu (n=40)	5.230±1.719	0.003
	Kontrol grubu (n=40)	4.057±1.747	
MPO	Hasta grubu (n=40)	1.246±0.491	0.017
	Kontrol grubu (n=40)	1.693±0.681	
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	

SS: Standart sapma.

aktif moleküllerdir.^[4] Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından nötralize edilerek dengede tutulur. Bu dengenin SOR lehine bozulması protein, lipit, nükleik asit gibi önemli moleküllerde yıkıcı reaksiyonları başlatabilir.^[4,8] Oksidan/antioksidan dengedeki, oksidanlar lehine bir bozulma direkt olarak üst ve alt hava yolu epitel hücreleri üzerinde hasara neden olabilir. Serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizma hücre zarlarında bulunan lipitle-

rin peroksidasyona uğramasıdır.^[8] Lipit peroksidasyonundaki artış serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Malondialdehit, lipit peroksidasyonu yıkım ürünlerinden biridir. Bu molekül oksijen redüksiyonu yaparak süperoksit anyon ve hidrojen peroksit oluşumuna neden olur, bu ürünler de hücre ve dokulara hasarlayıcı etki yapar.^[4] Çalışmamızda alerjik rinitte MDA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

TABLO II
MEVSİMSSEL VE PERENNEAL ALERJİK RİNİTTE TOTAL IgE, OKSİDAN
VE ANTİOKSİDAN DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Karşılaştırılan parametre	Sınıflama	Ortalama±SS	<i>p</i>
Total IgE	Hasta grubu (n=25)	158.30±1.719	0.234
	Kontrol grubu (n=15)	198.14±1.747	
MDA	Hasta grubu (n=25)	5.1360±1.552	0.682
	Kontrol grubu (n=15)	5.3873±2.016	
MPO	Hasta grubu (n=25)	1.769±0.683	0.372
	Kontrol grubu (n=15)	1.567±0.681	
Vitamin A	Hasta grubu (n=25)	1.443±1.091	0.816
	Kontrol grubu (n=15)	1.314±1.941	
Vitamin E	Hasta grubu (n=25)	8.774±10.885	0.800
	Kontrol grubu (n=15)	8.063±6.768	
TAK	Hasta grubu (n=25)	1.153±0.401	0.342
	Kontrol grubu (n=15)	1.025±0.410	

SS: Standart sapma.

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

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, serbest oksijen radikallerinin en güçlü savunma mekanizmalarından biri olan mukosilyer transport sisteminin karmaşık bir regülasyonunun olduğunu göstermiştir.^[4,9] Endojen nitrik oksit (NO) üretimi, alerjik rinitli hastaların burun silyalı epitelinde nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından üretilir.

Alberty ve ark.^[9] endojen NO'nun nazal mukozanın asetilkolinle stimüle edilen silyer aktivitesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada insan nazal mukozanın kültürü invitro NO üretmek üzere TNF- α ve bakteriyel lipopolisakaritlerle inkübe edilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak NOS ekspresyonu gösterilmiş, silyer hareket frekansı bilgisayarlı fotoelektrik teknik kullanılarak silyalı epitelin faz kontrast mikroskopisi ile belirlenmiştir. Stimülasyon deneyleri invitro olarak asetilkolin ve bir NOS inhibitörü olan N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) ile yapılmıştır.^[10] Sonuç olarak, başlangıçta TNF- α ve bakteriyel lipopolisakaritlerle NOS upregülasyonu yapılmış ve bu immünohistokimyasal olarak gözlenmiştir. Deneysel olarak L-NAME ile endojen NO üretiminin inhibisyonu temel silyer hareket frekansında belirgin düşüşe neden olmuştur. Endojen NO üretiminin blokajından önce ve sonrasında uygulanan 1/10000 mol/L asetilkolin temel silyer frekans üzerinde önemli bir farklılık oluşturmamıştır. Sonuç olarak bu çalışma göstermiş ki temel silyer hareket frekansı endojenaz NO üretimine bağlıdır, ancak kolinerjik silyer stimülasyonun boyutu endojenaz NO üretiminden bağımsızdır.

Alerjik hastalıkların patogenezinde rol oynayan SOR'nin zararlı etkilerinin ortaya çıkmasında hava kirliliğinin de etkisinin olduğu gösterilmiştir.^[4,7] Son zamanlarda ekshale edilen havanın biriktirilmesi ve analizine olanak sağlanması alerjik respiratuvar bozukluklarda NO ve hidrojen peroksidin direkt olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.^[8,11,12] İnsan nazal mukozasının kolinerjik silyer uyarımında SOR'nin etkisini araştırmak için invitro yapılan bir çalışmada alerjik rinitli hastaların burun silyalı respiratuvar epitelinde NOS tarafından endojenaz NO üretiminin olduğu gösterilmiştir.^[13]

Deneysel olarak endojenaz SOR üretiminin inhibisyonu sonrasında asetilkolinle uyarımda temel si-

liyer hareket frekansında belirgin düşüşün olduğu gözlenmiştir.^[4,9,10] Alerjik rinitteki mukosilyer transportun bozulmasında ve konjesyonla birlikte seröz akıntının meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülmekle birlikte bu konuda çok fazla çalışma bulunmamaktadır.^[8]

Serbest oksijen radikallerinin vücutta detoksifiye edilmesi eksternal ve internal antioksidanlarla gerçekleşmektedir. Antioksidan sistem, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, miyeloperoksidaz 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 glutatyon (GSH) üst solunum yolları epitelinde yüksek miktarda bulunurken alerjik hastalıklarda düzeyi düşük bulunmuştur.^[4,14] Bu hastalara aerosol formunda glutatyon verilmesi ile hastaların burun tıkanıklığı, kaşıntı ve hapşırma gibi yakınmalarında belirgin düzelme tespit edilmiştir.^[14,15]

Bu bağlamda alerjik rinitte oksidatif stres mekanizmasının etkili olduğu bildirilmektedir. Alerjik rinitli hastalarda antioksidanların tedavi amacıyla verilmesi gündeme gelmiştir. Çalışmamızda lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın yüksek ve antioksidan enzimlerden MPO'nun düşük bulunması, alerjik rinitin patogenezinde oksidanların rolünün olduğu görüşünü güçlendirmektedir.

Diyet ile antioksidan alınmasının çevresel kirlenici maddelerin tetiklediği serbest oksijen türlerinin üretimini azalttığı ve bu maddelerin zarar vermeden vücuttan atılmasını sağladığı gösterilmiştir.^[16-19] Çalışmalarda askorbik asit, E vitamini, A vitamini, β -karoten ve iz elementlerden selenyum, manganez, magnezyum ve diğer aminoasitler verilerek alerjik semptomlarda düzelme gözlemlendiği bildirilmektedir.^[16,18]

Endüstriyel toplumda yaşayan insanlar hava kirliliğine yoğun olarak maruz kalır. Bu kirlenici kronik pürülan sinüzite neden olabilen lokal irritasyon, sinüs ve burunda enflamatuvar reaksiyonuna yol açabilir.^[1] Koruyucu olarak diyetle çeşitli antioksidanların alınmasının faydalarını gösteren yayınlar vardır.^[18] Bu antioksidanlar 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 bir saat sonra ve 24 saat sonra olmak üzere iki kez solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Vitamin C verilen grupta tedaviden bir saat sonra plaseboya oranla FEV1 düzeylerinde önemli artış tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada bronş hiperaktivitesine bakılırken alerjik rinit semptomları değerlendirilmeye alınmamıştır. Bizim çalışmamızda vitamin A ve E düzeylerinde alerjik rinitli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük gözlemlendi ancak çalışmamızda vitamin tedavisi ve sonuçları değerlendirilmedi.

Yüksek doz vitamin E verilerek yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü, mevsimsel alerjik riniti olan 112 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların bir kısmına antialerjik tedavinin yanında günde 800 mg E vitamini verilmiş, plasebo grubuna ise sadece antialerjik tedavi verilmiştir. Hastaların günlük burun ve göz ile ilgili semptomları skorlanmıştır. Burun semptomlarının skorlanmasında hapşırma, burun kaşınması, 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.^[17] Bu çalışma, antioksidanların alerjik semptomların gerilemesinde antialerjik tedavinin etkisini güçlendirdiğini göstermektedir.

Antioksidan bir molekül olan glutatyonla ilgili yapılan bir çalışmada, orta ve ılımlı astımı olan hastaların salyalarında glutatyon konsantrasyonunda artma gözlemlendiği bildirilmektedir.^[10] 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 kompensatuvar olarak yükseldiği düşünülmektedir.^[12,14]

Giron-Caro ve ark.^[20] 3-15 yaşları arasında zeytin ve ot polenlerine karşı duyarlı astım ve rinitli 35 çocuk ile yaptıkları bir çalışmada, 1 IU/ml'den 1000

IU/ml'ye artan dozlarda üç ay boyunca saptanan alerjenleri içeren depo ekstreler vermişlerdir. 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 olgularda 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 korelasyon varken, tedavi sonrasında bu korelasyonun kaybolduğu gözlenmiştir. Çalışmada geçen melatoninin spesifik ve non-spesifik immün yanıtta endojen opioidlerle beraber immün modülatör rolü oynadığı, bunun yanında mevsimsel ve günlük bir ritim gösterdiği varsayımından yola çıkılmıştır. İmmünoterapinin sonucunda değişen immün mekanizmaların muhtemel immünmodülatör olan β -endorfin (endojen opioid) ve melatonin düzeylerine etkisi çalışılmıştır.^[19,21]

Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında alerjik hastalıkların etyopatogenezinde her ne şekilde olursa olsun SOR'nin ve oksidatif stresin büyük rolünün olduğu tartışmasız bir gerçektir. Ancak bizim çalışmamıza ve bu konuda yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, alerjik rinit başta olmak üzere tüm alerjik hastalıklarla oksidatif stresin arasındaki ilişkinin, kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışmada, alerjik rinit tanısı konulan hasta grubunda 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 noktada alerjik rinitle oksidatif stres ve antioksidanların ilişkisi olduğu görülmektedir, ancak patofizyoloji ve tedavide antioksidanların kullanımına yönelik ileri çalışmalar yapılması, alerjik rinit başta olmak üzere tüm alerjik hastalıkların tedavisi konusunda yeni ufuklar açabilir.

KAYNAKLAR

1. Lalwani AK, (editor). Current diagnosis & treatment in otolaryngology-head and neck surgery. New York: McGraw-Hill; 2004. Cingi C, Üre B. Nonalerjik ve al-

- lerjik rinit. Çeviri editörü: Cingi C. Current otorinolaringoloji-Baş ve boyun cerrahisi tanı ve tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s. 278.
2. Uzun H. Rinit. In: Çelik O, editör. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 378.
 3. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:478-518.
 4. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:349-56.
 5. Yücel ÖT. Alerjik rinit fizyopatolojisi. In: Önerci M, editör. Alerjik rinosinüzitler. Ankara: Türkiye Eğitim ve Sağlık Vakfı Yayınevi; 2002. s. 116-22.
 6. Lee KJ, (editör). Essential otolaryngology head & neck surgery. McGraw-Hill; 1991. Özdek A. Burun ve paranasal sinüsler. Çeviri editörü: Önerci M, Korkmaz H. Essential otolaryngology baş ve boyun cerrahisi. 8. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s. 702.
 7. Keleş N. Alerjik rinit. In: Koç C, editör. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s. 515-36.
 8. Friedman AD, Shah JB, Takouides TG, Haddad J Jr. The role of free radicals in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1055-7.
 9. Alberty J, August C, Stoll W, Rudack C. The effect of endogenous nitric oxide on cholinergic ciliary stimulation of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 2004; 114:1642-7.
 10. Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy* 2003; 58:885-92.
 11. 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;59:752-6.
 12. Daya H, Qian W, McClean P, Haight J, Zamel N, Papsin BC, et al. Nasal nitric oxide in children: a novel measurement technique and normal values. *Laryngoscope* 2002;112:1831-5.
 13. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001;22:19-32.
 14. Testa B, Mesolella M, Testa D, Giuliano A, Costa G, Maione F, et al. Glutathione in the upper respiratory tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:117-9.
 15. 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 Immunol* 2004;92:459-63.
 16. Podoshin L, Gertner R, Fradis M. Treatment of perennial allergic rhinitis with ascorbic acid solution. *Ear Nose Throat J* 1991;70:54-5.
 17. Shahar E, Hassoun G, Pollack S. Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:654-8.
 18. Bucca C, Rolla G, Oliva A, Farina JC. Effect of vitamin C on histamine bronchial responsiveness of patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;65:311-4.
 19. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:239-41.
 20. Giron-Caro F, Munoz-Hoyos A, Ruiz-Cosano C, Bonillo-Perales A, Molina-Carballo A, Escames G, et al. Melatonin and beta-endorphin changes in children sensitized to olive and grass pollen after treatment with specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:91-6.
 21. Cavallo A. Melatonin and human puberty: current perspectives. *J Pineal Res* 1993;15:115-21.