

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖREK OTU VE NANE UÇUCU YAĞININ İNHALASYON
YOLU İLE SİNÜS MUKOZASINA ULAŞIM MİKTARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nurullah Türe

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖREK OTU VE NANE UÇUCU YAĞININ İNHALASYON
YOLU İLE SİNÜS MUKOZASINA ULAŞIM MİKTARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nurullah Türe

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Cemal Cingi

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Nurullah TÜRE' ye ait “Çörek otu ve nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılması” adlı çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Cemal CİNGİ Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hamdi ÇAKLI Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Fatih OĞHAN Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez hocam ve eğitim sorumlum olan Prof.Dr. Cemal CİNGİ başta olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Erkan N. ÖZÜDOĞRU'ya, Prof. Dr. Ş. Armağan İNCESULU'ya, Prof. Dr. H. ÇAKLI'ya, Doç. Dr. M. Kezban GÜRBÜZ'e, Yrd. Doç. Dr. Ercan KAYA'ya, Op. Dr. M. Özgür PINARBAŞLI'ya, kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma yardımları ve destekleri için teşekkür ederim. Anadolu Üniversitesi Farmakognozi Bilim dalından Prof.Dr.Fatih DEMİRCİ, Uzm. Biokim. Nursenem KARACA'ya ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Dr. Merve SEVİNÇ'e yardımları ve destekleri için ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Türe, N. Çörek otu ve nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Çörek otu ve nane yağı yurdumuzda çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Rinosinüzit ve alerjik rinit tedavisi bu kullanım alanları arasındadır. Bu çalışmada, çörek otu ve tıbbi nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılması hedeflendi. Toplam 18 adet rat, her grupta 6 adet rat olacak şekilde randomize 3 gruba ayrıldı. Grup 1; çörek otu uçucu yağ, grup 2; nane uçucu yağ grubu, grup 3; kontrol grubu olarak adlandırıldı. Çörek otu uçucu yağı; % 4 (h/h), nane uçucu yağı; % 1 (h/h) oranlarında kaynamış distile su ile karıştırılarak 20*20*25 santimetre ölçülerinde kapalı sistem cam fanus içerisine yerleştirildi. Grup 1 ve 2 kapalı sistem cam fanus içerisinde uçucu yağa 20’şer dakika inhalasyona maruz bırakıldı. Ratlar dekapite edilerek sinüs diseksiyonu yapıldı. Cam örneklem şisesi içerisindeki sinüs mukozasından uçucu bileşenlerin adsorpsiyonu için Tepe Boşluğu Katı Faz Mikroekstraksiyon (TB-KFME) yöntemi kullanıldı. Adsorbe edilen uçucu yağ bileşenleri GK-KS yöntemi ile tespit edildi. Çörek otu uçucu yağı inhalasyonuna maruz bırakılan ratların sinüs mukozasında *α-pinen* temel bileşen olarak tespit edildi. Nane uçucu yağı inhalasyonuna maruz bırakılan sıçanların sinüs mukozasında *1,8- sineol* temel bileşen olarak tespit edildi. Çörek otu ve nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile kullanımında sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılmasını amaçladığımız bu çalışmada, inhalasyon yolu ile kullanıldığında, her iki uçucu yağın, sinüs mukozasına ulaştığı gösterilmiştir. Topikal etkinliği bir çok klinik araştırmada gösterilmiş ve yıllardır tedavi alanında güvenle kullanılan ilaçlara benzer şekilde, antienfektif, antioksidan ve antiallerjik etkinliği gösterilmiş olan çörek otu ve nane uçucu yağının da topikal uygulama ile kullanımının tedavide başarılı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın bu konudaki yapılacak farmakolojik, toksikolojik ve sonrasında klinik çalışmalar için de öncülük edebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Çörek otu, nane, uçucu yağ, allerjik rinit

ABSTRACT

Türe, N. The investigation of the amount of black cumin and peppermint essential oils that can reach the sinusal mucosa via inhalation. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of ENT. Eskişehir, 2016. Cumin and peppermint essential oil were used for various purposes in our country. Treatments of rhinosinusitis and allergic rhinitis are among these purposes. In this study, we aimed to investigate the amount of black cumin and peppermint essential oil that can reach to sinusal mucosa via inhalation. Eighteen rats were randomized into 3 groups that contain 6 rats in each group. The first group; black cumin essential oil, the 2nd group; peppermint essential oil and the 3rd group is named as control group. Cumin essential oil is mixed with distilled water in the ratio of 4% (h/h) and peppermint essential oil is mixed with distilled water in the ratio of 1% (h/h). Afterwards they were stored in a closed glass lantern in the size of 20*20*25 cm. First and the 2nd groups were exposed to volatile oils in the aforementioned glass lanterns for 20 minutes. Afterwards rats were decapitated and subsequently sinus dissections were performed. Solid Phase Microextraction (SPME) method was implemented for adsorption of essential components stems from the sinusal mucosa in the glass sampling bottle. The essential oil components were detected by GK-KS method. α -pinen was detected as the main component in the sinusal mucosa of the rats that were exposed to cumin essential oil inhalation. 1,8- sineol was detected as the main component in the sinusal mucosa of rathat that were exposed to peppermint essential oil inhalation. It is shown that both of the essential oils reach to sinusal mucosa via inhalation in this study that we aimed to investigate the amount of cumin and peppermint essential oils via inhalation. In conclusion, cumin and peppermint essential oils have been already shown to be anti-infectious, antioxidant and antiallergic similar to the medications that have been already found to be topically effective in many clinical studies and safely implemented in treatment for years. Therefore, we think that their topical application might yield successful therapeutic results. It is expected that our study would facilitate further pharmacology, toxicology and clinicial studies.

Keywords: Cumin, peppermint, essential oil, allergic rhinitis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırılması	4
2.1.1. Allerjik Rinit	4
2.1.2. İnfeksiyöz Rinit	5
2.1.3. Hormonal Rinit	6
2.1.4. İlaça Bağlı Rinit	7
2.1.5. İdiyopatik Rinit	7
2.1.6. Mesleksel Rinit	7
2.2. Tanı	7
2.3. Tedavi	7
2.3.1. Mast Hücre Stabilizatörleri	8
2.3.2. Antikolinergik Ajanlar	8
2.3.3. Dekonjestanlar	9
2.3.4. Mukolitikler	9
2.3.5. Antihistaminikler	9
2.3.6. Topikal Antihistaminikler	9
2.3.7. Sistemik Kortikosteroidler	10
2.3.8. Nazal Kortikosteroidler	10

	Sayfa
2.3.9. Antilökotrienler	10
2.3.10. Kombine Tedavi	11
2.3.11. Anti-IgE	11
2.3.12. Nazal İrrigasyon	11
2.3.13. İmmünoterapi	12
2.3.14. İntranazal Fototerapi	12
2.3.15. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler	13
2.4. İlaç Uygulama Yolları	13
2.5. Buğu Tedavisi	14
2.6. Nigella Sativa	15
2.6.1. Nigella Sativa'nın Genel Özellikleri	15
2.6.2. Nigella Sativa'nın Bitki Sistematiğindeki Yeri	16
2.6.3. Nigella Sativa'nın Kimyasal İçeriği	16
2.6.4. Nigella Sativa'nın Antibakteriyel ve Antiallerjik Etkileri	17
2.6.5. Nigella Sativa Yan Etkiler	18
2.7. Mentha Piperita	19
2.7.1. Mentha Piperita'nın Genel Özellikleri	19
2.7.2. Mentha Piperita'nın Bitki Sistematiğindeki Yeri	20
2.7.3. Mentha Piperita'nın Kimyasal İçeriği	20
2.7.4. Mentha Piperita'nın Antibakteriyel ve Antiallerjik Etkileri	21
2.7.5. Mentha Piperita Yan Etkiler	22
2.8. Uçucu Yağ	22
2.9. Sıçanlarda Nazal Anatomi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Hayvanları	25
3.2. Uçucu Yağlar	25
3.3. İnhalasyon Öncesi Uçucu Yağ Bileşenlerinin Analizi	27
3.3.1. Gaz kromatografisi/Kütle spektrometresi	27
3.3.2. Gaz kromatografisi/Alev İyonizasyon Dedektörü	28
3.3.3. Tepe Boşluğu-Katı Faz Mikroekstraksiyon	28
3.4. Çalışma Grupları	28
3.5. Deney Sonrası Uçucu Yağ Bileşenlerinin Analizi	32

	Sayfa
3.6. Uçucu Yağ Bileşenlerinin Değerlendirilmesi	33
3.7. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Sıvı Fazdaki Uçucu Yağların Kimyasal Bileşimi	35
4.2. Deney Öncesi Gaz Fazına Geçen Uçucu Yağ Bileşenlerin Tespiti	37
4.3. İnhalasyon Sonrası Uçucu Yağ Bileşenleri	39
4.4. İnhalasyon Öncesi ve Sonrası Uçucu Yağ Bileşenlerinin Karşılaştırılması	40
4.4.1. Çörek Otu Uçucu Yağı	40
4.4.2. Nane Uçucu Yağı	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİD	Alev İyonlaşma Dedektörü
AR	Allerjik Rinit
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
COX	Siklooksijenaz
GK/AİD	Gaz Kromatografi/ Alev İyonlaşma Dedektörü
GK	Gaz Kromatografi
GK-KS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
KS	Kütle Spektrometresi
KFME	Katı-Faz Mikroekstraksiyon
LO	Lipooksijenaz
LT	Lökotrienler
MP	Mentha Piperita
NS	Nigella Sativa
PG	Prostaglandinler
RS	Rinosinüzit
RRI	Bağıl Alıkonma İndeksi
SD	Standart Sapma
TQ	Timokinon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1 Nigella Sativa Bitkisi Ve Morfolojik Özellikleri	15
2.2 Nigella Sativa Uçucu Yağında Bulunan Bazı Bileşenler	17
2.3 Mentha Piperita Bitkisi Ve Morfolojik Özellikleri	19
2.4 Mentha Piperita Uçucu Yağında Bulunan Bazı Bileşenler	21
2.5 Rat Paranasal Sinüs Anatomisi	24
3.1 <i>Mentha Piperita</i> Uçucu Yağı	25
3.2 <i>Nigella Sativa</i> Tohumları	26
3.3 Soxhlet Aparentinde Petrol Eteri Ekstraksiyonu	26
3.4 Hidrodistilasyonla Uçucu Yağ Eldesi	27
3.5 Çörek Otu Uçucu Yağ Grubu- Grup 1	29
3.6 Nane Uçucu Yağ Grubu- Grup 2	30
3.7 Kontrol Grubu- Grup 3	30
3.8 Pentotal Enjeksiyonunu Takiben Ratlara Sinüs Diseksiyonu	31
3.9 Alınan Sinüs Dokusu Cam Şişeye Konuldu. Parafilm İle Tepe Boşluğu Oluşturulduktan Sonra Alüminyum Folyo İle Kaplandı	31
3.10 Manuel KFME Kullanılarak Uçucu Bileşenleri Adsorpsiyonu	33
3.11 Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Analizi-Uçucu Bileşenlerin Desorpsiyonu	33

TABLULAR

	Sayfa
2.1 Allerjik Rinit Tedavisinde Kullanılan Farmakoterapi Seçenekleri	8
2.2 Nigella Sativa Taksonomik Sınıflandırılması	16
2.3 Mentha Piperita Taksonomik Sınıflandırılması	20
4.1 Sıvı Fazdaki Çörek Otu Uçucu Yağının Kimyasal Bileşimi	35
4.2 Sıvı Fazdaki Nane Uçucu Yağının Kimyasal Bileşimi	36
4.3 Çörek Otu Uçucu Yağının Gaz Fazına Geçen Kimyasal Bileşenleri	37
4.4 Nane Uçucu Yağının Gaz Fazına Geçen Kimyasal Bileşenleri	38
4.5 Deney Sonrası 5 Farklı Rat Sinüs Mukoza Dokusundan Gaz Fazına Geçen Çörek Otu Uçucu Yağ Bileşenleri	39
4.6 Deney Sonrası 5 Farklı Rat Sinüs Mukoza Dokusundan Gaz Fazına Geçen Nane Uçucu Yağ Bileşenleri	40
4.7 Çörek Otu Uçucu Yağının Deney Öncesi Ve Sonrası Gaz Fazındaki Bileşenlerinin Karşılaştırılması	41
4.8 Nane Uçucu Yağının Deney Öncesi Ve Sonrası Gaz Fazındaki Bileşenlerinin Karşılaştırılması	42

1. GİRİŞ

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının en basit formu ve en sık görüleni kabul edilen rinit, nazal mukozanın inflamasyonudur [1]. Etiyolojide en sık enfeksiyöz olmayan formu Allerjik Rinit'tir [2].

Allerjik Rinit (AR) burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomlara neden olan inflamatuvar bir hastalıktır ve tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilediği tahmin edilmektedir [1]. AR tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde sık görülen, yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen, gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan bir hastalıktır [2]. Ülkemizde allerjik rinitin sıklığının ve bölgesel değişimlerinin araştırıldığı, kırk dört merkezde 4125 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada, AR sıklığı %23.1, doktor tanımlı allerjik rinit sıklığı %20.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en düşük sıklığın Doğu Anadolu Bölgesinde (%16.1), en yüksek sıklığın Marmara Bölgesinde (%27.5) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, AR sıklığının kentsel bölgelerde (%23.8) kırsal bölgelerden (%18.4) daha sık olduğu bildirilmiştir [3].

AR görülme sıklığının yüksek, komorbidite ve komplikasyonlarının sık olması nedeniyle genel bir sağlık sorunu oluşturmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. AR, etkilediği anatomik bölge nedeniyle birçok komorbiditeye ve komplikasyona neden olabilmektedir. Ayrıca efüzyonlu otitis media, kronik rinosinüzit, gastroözefageal reflü allerjik rinite eşlik edebilir [2].

AR ve rinosinüzitler (RS) sık sık birlikte görülen ve birbirlerine zemin hazırlayabilen sorunlardır. Yapılan bir çalışmada akut rinosinüzitli hastaların %43'ünde semptomların mevsimsel olduğu ve bu hastaların %25'inde allerjinin olduğu bildirilmiştir [4].

Rinit tedavisinde uzun tedavi süreleri ve karşılaşılan antibiyotik dirençli enfeksiyonlar, kullanılan sentetik ilaçların yan etkileri konusunda artan endişe yeni ilaçların geliştirilmesini önemli kılmıştır. Bu nedenlerle hedefe yönelik ilaç tasarımları gündeme gelmiş ve topikal ilaç kullanımı konusunda araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

Bitkiler çağlar boyunca hastalıkların sağaltımında veya hastalıklardan korunma amacıyla halk arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel fitoterapotik yaklaşımlarla elde edilen bilgi birikimi, moleküler araştırmaların katkısı ile günümüzde yeni kimyasal farmasötiklerin keşfine olanak sağlamıştır. Bu çalışmaların bir başka önemi ise dışa bağımlı hammadde ihtiyacını azaltarak, yöresel bitki ve bitkisel ürünlerle topikal tedavi sağlanması ile ülke ekonomisine katkı sağlamak olacaktır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980 yılında tıbbî bitkileri “bir veya daha fazla organıyla tedavi edici veya hastalıkları önleyici olabilen veya herhangi bir kimyasal farmasötik sentezin öncüsü olabilen bitki çeşidi” olarak tanımlamıştır [5].

Dünya Sağlık Örgütünün, yayınladığı araştırmaya göre, tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır [6].

Ülkemizde 400 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, alternatif ve tamamlayıcı tedavinin kullanım oranı 38% olarak bildirilmiştir. Bitkisel tedavinin (30.5%) ile en sık başvuru yardımı yöntem olduğu saptanmıştır [7].

Son yıllarda bitkisel tedavi kullanım oranları ve hastaların konu hakkında doktorlardan bilgi talepleri artmıştır. Bunun sonucu olarak bitkisel ürünlerle tedavi konusunda randomize kontrollü çalışmaların sayısında artış görülmektedir [8].

Bitkilerde, farmakolojik etki oluşturan bileşiklere ‘etken madde’ ismi verilmektedir. Etken maddeler, kimyasal yapılarına göre, glikozitler, alkaloidler, sabit yağlar, reçineli bileşikler, vitaminler, antibiyotikler, uçucu yağlar olarak sınıflandırılmaktadır [9].

Bitkilerden elde edilen uçucu yağlar günümüzde parfümlerde, gıda koruyucularında, farmasötiklerde ve insektisitlerde, aromaterapi ve fitoterapi uygulamalarında kullanım alanı bulmuştur [10].

Bitkilerden elde edilen bazı uçucu yağların, antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antialerjik, antiinflamatuvar, analjezik etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [11,12].

Aromaterapi, bitkilerden elde edilen uçucu yağların masaj, banyo, buğu gibi farklı kullanım metodları ile yapılan tedaviye verilen isimdir [13].

Ülkemizde, geleneksel olarak rinosinüzit tedavisinde ve allerjik rinitin semptomlarının kontrolünde “buğu” tedavisi uzun yıllardır kullanılmaktadır. Buğu tedavisi, kaynamış su içerisine uçucu yağ bileşenlerinin konularak, çıkan buharı

burundan nefes alıp, ağızdan vererek su buharı içindeki uçucu yağların solunum havası içinde burun boşluğuna orofarenks ve alt solunum yollarına ulaşmasının sağlanması şeklindedir [14]. Solunan bu maddelerin ekspirasyon sırasında sinüs mukozası ile temas ettiği de varsayılabilir. Lokal olarak uygulanan farklı uçucu yağların inhalasyon yolu ile terapötik etki göstermesi öngörülmekte, ve yöresel olarak farklı bitkiler uygulanmaktadır.

Yurdumuzda nane, çörekotu, biberiye, narenciye ve kekik uçucu yağları farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Halk kullanımının yanısıra, bu konuda yapılmış bilimsel çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürde nane ile ilgili yapılan çalışmalarda, nazal mukoza mast hücrelerinden histamin salgılamını büyük ölçüde engelleyerek antialerjik ve gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı orta düzeyde antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [15,16].

Çörek otu ile yapılan çalışmalarda ise, Rinosinüzit geliştirilen ve nazal mukozada hasar oluşturulan tavşanlarda antioksidan özelliği sayesinde ise bu mukozal hasarın normale döndüğü, antimikrobiyal etkiye sahip olduğu, ve alerjik hastalıkların tedavisinde etkili bir yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [17-19].

Literatürde çörek otu ve nane uçucu yağıyla ilgili, çok fazla sayıda deneysel çalışma yapılmasına rağmen, inhalasyon yolu ile kullanımını inceleyen herhangi bir in vitro çalışmaya rastlanılmamıştır. Bizde bu noktadan hareketle hedefe yönelik ilaç tasarımının ilk adımı olarak, antialerjik ve antibakteriyel etkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiş nane ve çörek otunun, terapötik etkisinden sorumlu uçucu bileşenlerinin inhalasyon yolu ile sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırılması

Rinit, burun akıntısı, geniz akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı ve kaşıntı gibi semptomlarla kendini gösteren nazal mukozanın inflamasyonudur [1].

Rinitler, etyolojilerine göre allerjik, enfeksiyöz, mesleksi, hormonal, ilaç nedeni, idiyopatik altgruplarına ayrılmıştır [20].

2.1.1. Allerjik Rinit

Allerjik rinit inhale edilen allerjene karşı gelişen İmmünglobülin E (IgE) aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olarak tanınlanır [1]. Bu reaksiyon sonucunda oluşan mediatörler, hücreler, vasküler yapı, bezler arasında oluşan etkileşim klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır [21-22].

AR tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilediği tahmin edilmektedir [1]. Ülkemizde allerjik rinitin sıklığının ve bölgesel değişimlerinin araştırıldığı bir çalışmada, kırk dört merkezde 16- 54 yaş grubundan 4125 kişi araştırılmıştır. Allerjik rinit sıklığı %23.1 rapor edilmiştir [3]. Yöremizde yapılan bir çalışmada ise, Eskişehir'de allerjik rinit sıklığı %10.0 olarak saptanmıştır [23].

Allerjik rinitte, allerjen maruziyeti sonrasında mukozada inflamasyon ortaya çıkar. Bu inflamasyonda eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfositler ve bu hücrelerden salgılanan mediyatörler sorumludur. Sonuçta ortaya çıkan inflamasyon klinik bulgularla korelasyon gösterir [1].

Hapşırık, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı allerjik rinitte en sık görülen birincil semptomlardır. Birçok hasta buna ek olarak kulak ve damak kaşıntısı da tarifler. Semptomlar belli aylarda olabildiği gibi yıl boyu da sürebilir. Gözlerde kızarıklık, kaşıntı, sulanma ve fotofobi tabloya eşlik edebilir. Allerjik rinitli hastaları genellikle en fazla rahatsız eden semptom burun tıkanıklığıdır [2].

Allerjik rinitte ana semptomlar dışında bazı sekonder semptomlar da görülebilir. Bunlar daha çok komorbid hastalıklarla ve allerjik inflamasyonun olası sistemik etkileriyle ilgilidir. Rinitle birlikte en sık görülen komorbid hastalık rinosinüzittir. Sinüzit gelişiminden, nazal konjesyonun sinüslerin drenajını engelleyerek sinüs havalanmasını bozması ve bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırması sorumlu tutulmaktadır. Östaki borusu ve orta kulak mukozasının inflamasyonuna bağlı kulakta ağrı ve işitme kaybı gelişebilir. Yutkunma sırasında

kulaklarda çıtırtı sesi duyulabilir [24-26].

AR nazal muayene bulguları, konkalar ödemli, soluk, hafif morumsu renktedir. Mukozanın üzerinde, normale göre artmış, su gibi seröz akıntı görülür. Mukozal venlerdeki konjesyon mukozanın morumsu görünmesine neden olur [25,27].

AR, semptom sıklığına göre intermittan allerjik rinit ve persistan allerjik rinit olarak sınıflandırılmıştır [1].

Persistan allerjik rinit, rinit semptomlarının haftada dört günden fazla olması ve ard arda dört hafta sürmesi, intermittan allerjik rinit ise semptomların haftada dört günden az olması veya ard arda dört haftadan az sürmesi olarak tanımlanmıştır [28].

AR, semptom şiddetine göre hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırılmıştır. Hafif allerjik rinitte rinit semptomları vardır ama rahatsız edici değildir [2].

2.1.2. İnfeksiyöz Rinit

İnfeksiyöz rinit için artık günümüzde rinosinüzit terimi kullanılmaktadır. Çünkü nazal mukoza ile sinüsler devamlılık göstermekte ve nazal mukozada inflamasyon görülen durumlarda sıklıkla sinüslerin mukoz membranları da etkilenmektedir [1].

Rinosinüzitler akut, subakut ve kronik olmak üzere başlıca 3 gruba ayrılmaktadır. Akut rinosinüzitler 1 gün ile 30 gün arası süren enfeksiyonlardır. Subakut rinosinüzitler 30 gün ile 3 ay arası devam etmektedir. Subakut rinosinüzitte enfeksiyon halen geri dönüşümlüdür ve medikal tedavi ile iyileşmesi mümkündür. Üç aydan (12 hafta) uzun süren enfeksiyonlar kronik rinosinüzit olarak adlandırılır [29].

Rinosinüzit patogenezinin temelini mukoza, silya, mukus tabakasının oluşturduğu fonksiyonel ünite ve ostiomeatal kompleks oluşturur. Her iki ünite fizyolojik olarak birbiri ile iç içe olduğundan herhangi birinde gelişecek patolojik durum rinosinüzite yol açabilmektedir. Hem ostiomeatal kompleks tıkanıklığı hem de yetersiz mukosilyer aktivite sekresyon stazına, mukozal hiperplaziye ve ödeme yol açmakta, bunun sonucunda sinüs boşluğunda enfeksiyon için uygun olan asidik ve anaerobik ortam oluşmaktadır [30].

Bu değişikliklere neden olabilen faktörler iki grupta incelenebilir: sistemik ve lokal faktörler. Sistemik faktörler arasında alerji, immun yetmezlikler, mukosilyer

disfonksiyon hastalıklar yer almaktadır. Lokal faktörler arasında ise yapısal anormallikler, adenoid hipertrofisi ve enfeksiyonlar, travma ve iritanlar sayılabilir [29].

AR ve RS sık sık birlikte görülen ve birbirlerine zemin hazırlayabilen sorunlardır. Yapılan bir çalışmada akut rinosinüzitli hastaların %43'ünde semptomların mevsimsel olduğu ve bu hastaların %25'inde allerjinin olduğu bildirilmiştir [4]. Bir çalışmada ise, akut sinüzitli hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksek oranda pozitif allerjik deri testi sonuçları saptandığı bildirilmiştir [31]. Bu çalışmalar, allerjinin rinosinüzite predispozan olabileceğini düşündürmektedir. Allerjik rinit özellikle mukozal ödem ve mekanik obstruksiyon oluşturarak rinosinüzite predispozan olabileceği bildirilmiştir [32].

Rinosinüzitin klinik prezentasyonunda burun tıkanıklığı, nazal veya postnazal purulan akıntı ve fasiyal ağrı üç temel semptom ve bulgudur. Bunların dışında baş ağrısı, dental ağrı, öksürük, kulakta ağrı-basınç-dolgunluk görülebilir [29].

Erişkinlerde en sık bakteriyel rinosinüzit etkenleri; *Streptokokus pneumonia*, *Hemofilus influenza*, *Moraksella kataralis* ve *Staf. Aureustur* [33].

Çocuklarda ise en sık bakteriyel etkenler *Streptokokus pneumonia*, *Hemofilus influenza* ve *beta hemolitik streptokoktur* [34].

Komplikasyonsuz ve ilk defa ilaç kullanacak bir hastada birinci derece tedavi için amoksisilin ilk sırayı almaktadır [35,36].

Amoksisilin alerjisi varsa trimetoprim sulfometoksazol veya makrolidler amoksisiline alternatif gösterilir [36].

Son yıllarda yapılan çalışmalarla toplumumuzda *S.Pneumonia*'nın penisilin direncinin araştırıldığı bir çalışma' da ise yedi yıllık takip sürecinde süreçte, orta derece direnç %12'lerden %27'e, yüksek düzey direnç ise %0'dan %4'lere ulaşmış olduğu bildirilmiştir [37].

2.1.3. Hormonal Rinit

Gebeliğin son altı haftasında enfeksiyon ve allerji olmaksızın gelişen ve doğumu takiben iki hafta içinde düzelen nazal konjesyon olarak tanımlanmıştır [38].

2.1.4. İlaça Bağlı Rinit

Nazal mukoza epitelinde erozyon ve silya kaybı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nazal mukozada ödemin eşlik ettiği, topikal nazal dekonjestanların uzun süreli kullanımı sonucunda reaksiyonel olarak burun tıkanıklığının geliştiği durum olarak tanımlanmıştır [39].

2.1.5. İdiyopatik Rinit

Allerji deri testlerinin negatif olduğu bir grup nonatopik, nonallerjik rinit hastasında, nazal mukozada eozinofiller ve mast hücrelerinin arttığı gösterilmiştir Bu kişilerin termoregülatuar sistemlerinde bozukluk vardır [40]. Birincil semptomları burun tıkanıklığı ve burun akıntısıdır [41].

2.1.6. Mesleksel Rinit

Belirli iş ortamındaki nedenlerin veya durumların sorumlu olduğu ve rinit semptomlarının eşlik ettiği burnun inflamatuvar hastalığıdır. Etyolojik ajanlar arasında; odun tozu, lateks, tahıllar, akarlar ve kimyasallar sayılabilir [42].

2.2. Tanı

Allerjik rinitte tanı öykü, ayrıntılı fizik muayene ve yardımcı laboratuvar testlerine dayanır. Öykü gerektiğinde tek başına tanı koydurabilir ve oldukça önemlidir. İyi bir öykü ile allerji semptomlarını başlatan etkenler (çevresel allerjenler, mesleki maruziyet), mevsimsel farklar, eşlik eden diğer hastalıklara ait semptomlar (otit, sinüzit, astım gibi), tedaviye yanıt ve ailede atopinin varlığı belirlenebilir. AR öyküsü olan her hastada özellikle üst solunum yolu olmak üzere allerjiden etkilenebilecek tüm organ sistemlerinin fizik muayenesi yapılmalıdır. Her hastada nazal konjesyon, hapşırma, burun akıntısı; boğaz semptomları (ağrı, kuruluk ve postnazal akıntı); öksürük; gözlerde kızarıklık, yaşarma ve kaşıntı; ses değişikliği; horlama; sinüsler üzerinde ağrı; kulak ağrısı, tıkanıklığı veya işitmede azalma; burun, göz veya boğazda kaşıntı gibi semptomlar araştırılmalı ve kaydedilmelidir [43].

2.3. Tedavi

AR tedavisinde yaklaşımın basamak şeklinde yapılması ve tercihin semptomların şiddetine ve özelliğine göre düzenlenmesi önerilir. Allerjik rinitin basamak tedavisine göre allerjenlerden korunmayla semptom kontrolünün sağlanamadığı durumda ilaç tedavisi kullanılır ve intranazal kortikosteroidler ve oral

antihistaminikler ilk tercih edilen ilaçlardır [44,45]. Bu iki ilaçla semptom kontrolünün sağlanamadığı olgularda lökotrien reseptör antagonistleri tedaviye eklenebilmektedir. İntranazal kortikosteroidler allerjik rinit tedavisinde en etkili ilaç kabul edilmekle birlikte, burnun tamamen tıkalı olduğu olgularda kullanılamamaktadır [44,46].

Benzer şekilde nazal kurutlanma ve epistaksis yan etkisine yol açmış olgularda da intranazal kortikosteroidlere devam edilememektedir. Yeni kuşak H1 antihistaminiklerle aritmojenik etkiler ve kardiyotoksisite görülebilmektedir [47].

Allerjik rinitin farmakoterapisinde intranazal kortikosteroidler, oral antihistaminikler ve seçilmiş olgularda lökotrien reseptör antagonistleri en sık tercih edilen ilaçlardır. Bu ilaçların çeşitli nedenlerle kullanılamadığı, etkin olmadığı, yan etkiye yol açtığı ya da tercih edilmediği durumlarda yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Tablo 1).

Tablo 2.1 Allerjik rinit tedavisinde kullanılan farmakoterapi seçenekleri

Mast Hücre Stabilizatörleri	Antikolinergik İlaçlar
Dekonjestanlar	Mukolitikler
Antihistaminikler	Topikal Antihistaminikler
Sistemik Kortikosteroidler	Nazal Kortikosteroidler
Antilökotrienler	İntranazal fototerapi
Anti-IgE	Tamamlayıcı veya Alternatif tedavi
Nazal İrrigasyon	Spesifik İmmünoterapi

2.3.1. Mast Hücre Stabilizatörleri

Mast hücre stabilizatörleri (kromolin sodyum), mast hücrelerinin degranülasyonunu engelleyerek, erken faz allerjik reaksiyonda histamin ve diğer mediyatörlerin salınımını inhibe eder. Bu nedenle allerjik rinitli hastalarda degranülasyon oluşuktan sonra, yani semptomların önlenmesinde işe yaramaz. Allerjenle temas öncesinde alındığı zaman etkili olmaktadır [45,46].

2.3.2. Antikolinergik Ajanlar

İpratropium bromür ve metiskopolamin allerjik rinit tedavisinde kullanılan

topikal antikolinergik ajanlardır . İntranazal ipratropium bromür, özellikle burun akıntısının şiddetli olduğu rinitlerde faydalıdır. İpratropium bromürün perennial allerjik rinit ve nonallerjik vazomotor rinitteki burun tıkanıklığına, irritasyon ve hapşırık üzerine etkisi yoktur [48-50].

Günde iki veya üç kez kullanım gerekliliği tedaviye uyum gücünü ile sonuçlanabilir [49,50]. Üç haftayı aşan uzun süreli kullanımlarında etkinlik ve güvenilirlikleri net değildir. Bu nedenle kısa süreliğine kullanılmalıdır [44,51].

2.3.3. Dekonjestanlar

Dekonjestanlar, allerjik rinittin geç fazındaki nazal ödemini azaltmada faydalıdır. Alfa adrenerjik reseptörler üzerinden etkilerini göstererek vazokonstriksiyona yol açar. Hem allerjik rinit hem de non-allerjik rinitteki nazal obstruksiyonun tedavisinde kısa sürede oldukça etkilidir [52].

Sadece nazal konjesyonu ön planda olan allerjik rinitli hastalarda son derece etkili ilaçlar olmasına rağmen, rinitis medikamentoza yan etkisi dolayısıyla, ihtiyaç halinde çok kısa süreli kullanılabilir. Oral formları için bahsedilen yan etkiler, topikal formları için de geçerlidir [48].

2.3.4. Mukolitikler

Guaifenesin gibi mukolitik ajanlarla mukus tabakanın inceltmesi sağlanabilir. Nazal hava yoluna etkileriyle ilgili yeterli klinik çalışma mevcut olmadığından etkinliği hakkında sınırlı bilgi mevcuttur [48].

2.3.5. Antihistaminikler

Antihistaminler H1 reseptörlerinin inaktif şekliyle birleşerek (karşı agonist) histamin salınımını engeller. Bu yüzden en iyi sonuç allerjene maruz kalınmadan, histamin salınmadan önce profilaktik olarak düzenli kullanıldığında alınır [1].

Oral antihistaminler histaminin neden olduğu burun, damak, boğaz, göz kaşıntısı, akıntısı, hapşırık üzerine oldukça etkilidir; ancak burun tıkanıklığı üzerine olan etkileri steroidler veya nazal dekonjestanlar kadar güçlü değildir [53].

2.3.6. Topikal Antihistaminikler

Topikal ikinci kuşak antihistaminiklerin oral antihistaminiklerle etkinliği benzerdir. Dolayısıyla hafif- orta şiddetli semptomlarının düzeltilmesinde birinci

basamak tedavi olarak kullanılabilir [54].

Oral antihistaminiklerle karşılaştırıldıklarında intranazal antihistaminikler hedef bölgede daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve sistemik alınmadıkları içinde yan etkileri daha az olmaktadır [44,55].

2.3.7. Sistemik Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, intranazal yolla tolere edilemediklerinde ya da burnun tam tikalı olması nedeniyle kullanılamaması gibi durumlarda, allerjik rinit tedavisinde nadiren oral ya da intramusküler yollarla da kullanılabilir [47].

Oral ya da intramusküler kortikosteroidlerin iyi bilinen yan etkilerinden dolayı uzun dönem kullanımından kaçınılmalıdır [44,49].

2.3.8. Nazal Kortikosteroidler

Nazal kortikosteroidler halen hem allerjik hem de nonallerjik rinit tedavisinde kullanılan en güçlü ilaçlardır [20,44]. Nazal kortikosteroidler, allerjik rinit tedavisinde tek başına kullanılabilen en etkin ilaçlardır ve birçok çalışma grubu tarafından orta-ağır veya persistan allerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilir [43].

İntranazal kortikosteroidler, burun tıkanıklığının majör semptom olduğu durumlarda kullanılacak ilk ilaçtır [56]. İntranazal kortikosteroidler, burun tıkanıklığıyla birlikte diğer burun semptomlarını da düzeltir ve inflamatuvar mediyatörleri azaltır [57].

Güncel veriler, nazal kortikosteroidler arasındaki farmakodinamik ve farmakokinetik özellik farklılıklarına rağmen allerjik rinit belirtilerini düzeltmede birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını göstermektedir. Çok sayıda iyi düzenlenmiş kontrollü çalışmanın verilerine göre bütün nazal kortikosteroidler hem mevsimsel, hem de perennial allerjik rinit üzerine etkilidir [58].

2.3.9. Antilökotrienler

Lökotrienlerin inhibisyonu ilk önceleri astım tedavisi için bir seçenek olarak sunulmuştur. Son zamanlarda allerjik rinit de dahil olmak üzere diğer allerjik hastalıkların tedavi stratejisi içinde yer almaya başlamışlardır [59,60].

Lökotrien antagonistleri oral yoldan çok hızlı absorbe edilir, plazma proteinlerine bağlanma oranları çok yüksektir. Genellikle iyi tolere edilirler ve yan

etki profili düşük ajanlardır [61].

Montelukastın etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, persistan alerjik riniti olan 46 olguda montelukastın plaseboya göre yaşam kalitesi ve rinokonjonktivit yaşam kalitesi sorgulamalarında belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir [62].

2.3.10. Kombine Tedavi

Antilökotrien ile antihistamin kombinasyonunun monoterapiye göre additif etkilerinin olabileceği bildirilmiştir [63].

Montelukast ve antihistamin kombinasyon tedavisinin nazal mometazon ile karşılaştırıldığında etkinliğinin benzer olduğu, nazal flutikazon propionat ile yapılan çalışmalarda ise nazal flutikazon propionatın bu kombinasyona oranla daha etkin olduğu gösterilmiştir [64].

Randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü 275 hasta üzerinde yapılan çalışmada, alerjik rinit semptomlarını kontrol altına almakta, lökotrien-antihistaminik kombinasyonun, tek başına antihistaminiklere göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir [65].

2.3.11. Anti-IgE

Geleneksel tedaviye dirençli klinik tablonun düzeltilmesinde IgE blokerleri en yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [44]. Rekombinant, monoklonal, humanize IgG1 antikoru yapısındadır [66].

Anti-IgE antikoru (omalizumab), IgE'ye bağlanıp serbest IgE kompleksleri oluşturur. Dolayısıyla IgE'nin mast hücreleri ve bazofille etkileşimini engeller ve dolaşımında serbest IgE düzeylerini düşürür [67].

Böylece mast hücrelerinin aktivasyonu ve duyarlılığı azalmış, eozinofil salınımı ve aktivasyonu azaltılmış olur [44].

2.3.12. Nazal İrrigasyon

Mukozal staz, infeksiyon ve sekresyonların kalınlaşması mukosilyer aktiviteyi engeller. Koyulaşmış mukusun ve debrisin çıkartılması mukosilyer klerensin normalleşmesine yardımcı olur. İzotonik veya hipertonic salin solüsyonlarıyla nazal irrigasyon kabuklanmaları, debrisi temizler. Aynı zamanda mukusu inceltip, sekresyonların klerensini artırır. İzotonik salin solüsyonları mukosilyer klerensi daha çok mekanik temizleme yoluyla artırır Hipertonik salin

solüsyonları ise ödemi azaltır, mukosilyer klerensi siliyer atım frekansını stimüle ederek, mukusu inceltir, inflamasyonu süprese ederek artırır [68].

Nazal irrigasyon oral antihistaminikler başta olmak üzere ilaç gereksinimini azaltır, antibiyotiklere direnç gelişiminin minimize edilmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir [68]. Allerjik rinitli hastalarda izotonik salin solüsyonlarıyla irrigasyonun histamin ve LTC₄ seviyelerini azalttığını göstermişlerdir [69]. Allerjik rinitte nazal irrigasyon ister izotonik, ister hipertonic salin solüsyonlarıyla yapılsın, bu yöntem yan etkisi olmayan, ucuz ve akıllıca bir uygulamadır [70].

2.3.13. İmmünoterapi

İmmünoterapi allerjen maddenin hastaya gittikçe artan dozlarda uygulanması yoluyla semptom ve ilaç kullanımında düzelmeye ve uzun süreli tolerans sağlamak amacıyla yapılır. İmmünoterapinin etkili olabilmesi için hasta seçiminde özenli ve dikkatli olmak gereklidir. Gereken önlemler altında immünoterapi güvenli bir tedavi yöntemidir [2].

Mevsimsel allerjik riniti olanlarda subkütan immünoterapiyle plasebo kullanımının karşılaştırıldığı metaanaliz sonucunda subkütan immünoterapi uygulanan grupta plasebo kullanan gruba kıyasla mevsimsel semptomların daha fazla düzeldiği ve kurtarıcı ilaç kullanımına ihtiyacının daha az olduğu bildirilmiştir [71].

Sublingual immünoterapi ise allerjen ekstresinin hastanın kendisi veya ebeveyni tarafından dil altına uygulanması ve burada 1-2 dakika tutulduktan sonra yutulması prensibine dayanır. Çalışmalarda ilk yıllarda immünoterapi sublingual damla şeklinde uygulanırken daha sonraları sublingual ağızda eriyen allerjen tabletleri de kullanılmaya başlanmıştır [72].

Bir metaanaliz çalışmasında, sublingual immünoterapi ile rinit semptomlarında ve ilaç kullanımında plaseboya kıyasla daha belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir [73].

2.3.14. İntranazal Fototerapi

Gebe ve emzirme dönemlerinde, böbrek ve kalp yetmezliği olan ya da ilaç almayı kabul etmeyen allerjik rinitli hastalarda alternatif tedavi yöntemidir [74].

Bir çalışmada, intranazal fototerapinin kısa dönem allerjik rinit semptom ve

muayene bulgularında düzelme sağladığı, hastaların yaşam kalitesi skorlarında olumlu yönde etkileyen bir tedavi yöntemi olduğu, uzun dönemde yeterli yanıt alınmadığı, diğer tedavilerden yetrli yanıt alınamayan hastalarda denenebileceği bildirilmiştir [75].

2.3.15. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

Akupunktur

Allerjik rinitte akupunktur ile tedavinin immünolojik olarak Th1 ve Th2 kaynaklı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliği düzelttiği bildirilmiştir [76].

Fakat çift-kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmalar olmadığı için tedavi protokollerinde henüz yer almayıp, alternatif tamamlayıcı tıp uygulamaları arasındadır [1].

Bitkisel İlaçlar

Bitkisel ilaçlar, bir çok hastalıkta olduğu gibi allerjik rinit tedavisinde de denenmiş ve semptomlar üzerine üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin çörek otunun, allerjik reaksiyonlarda görev alan en önemli sitokinlerden biri olan IL-5 miktarında azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir [77]. Başka bir çalışmada ise nanenin, nazal mukoza mast hücrelerinden histamin salgılamını büyük ölçüde engelleyerek antiallerjik etkisi bildirilmiştir. [15]. Yayınlanan güncel klavuzlarda, kesin tavsiye etmeyi sağlayacak düzeyde randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma olmadığı gözlenmiştir [1].

2.4. İlaç Uygulama Yolları

Sistemik olarak verilen ilaçların, verilme amacı dışındaki olası yan etkileri konusundaki artan endişeler, topikal ilaç kullanımını öne çıkarmış ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

İlaçların ağız yoluyla verilmesi (oral uygulama) sistemik uygulama açısından en doğal ve uygulaması en kolay ilaç verme yöntemidir. Ancak, nazal uygulamaya göre bazı dezavantajları vardır. Oral yoldan alınarak kan dolaşımına giren ilaçların sistemik dolaşıma geçmeden önce portal ven içerisinde karaciğerden geçerken yıkıcı enzimler tarafından metabolize edilmeleri (ilk geçiş etkisi) ilaçların etkisinin önemli

ölçüde azalmasına yol açar. Bu nedenlerden dolayı ilaçların nazal yolla uygulanması aynı ilaçların oral uygulanmasıyla karşılaştırıldığında önemli üstünlükler sağlar.

Nazal yol; yaygın damar ağı, geniş absorpsiyon alanı, çabuk etki sağlaması, doz aşımının düşük olması, gastrointestinal sistemde metabolize olan ilaçlar için alternatif yol olması gibi avantajlara sahiptir [78]. Dezavantajları, uygulanan ilaçların nazal mukozaya irritasyon oluşturma olasılığı, nazal boşluğu etkileyen patolojik durumların ilaç absorpsiyonu etkileyebilmesi, nazal boşluğa ilaç uygulama hacminin küçük olması olarak bildirilmiştir [79,80].

Topikal tedavi araçları, rinit tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Lokal etki amacıyla kullanılan nazal yol, sistemik komplikasyonları azaltarak, hedef organa, sinonazal boşluklara daha fazla miktarda ilacı doğrudan iletir ve tedaviye cevap vermeyen veya oral ve intravenöz tedaviyi tolere edemeyen mevcut kronik hastalar için iyi bir alternatif olarak gözükmektedir.

2.5. Buğu Tedavisi

Aromaterapi, bitkilerden elde edilen uçucu yağların tedavi amacı ile masaj, banyo ve buğu yoluyla uygulamasıdır. Buğu tedavisi özellikle bitkilerden elde edilen uçucu yağların kaynar su içine konularak inhalasyon yolu ile kullanımınıdır [14]. Rinit semptomlarını kontrol altına almak amacı ile ülkemizde uçucu yağlar, buğu yöntemi ile uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Yirminci yüzyılın başlarında üst solunum yollarını ilgilendiren sorunlarda mentollü buharlar inhale edilmiştir [81]. Günümüzde allerjik rinit hastalarının tedavisinde nazal yol önemli bir yer tutar. Özellikle dekonjestanlar, antihistaminikler ve kortikosteroidler başarılı uygulamalar arasındadır.

2.6. Nigella Sativa

2.6.1. Nigella Sativa'nın Genel Özellikleri

Nigella sativa (NS), yurdumuzda çörek otu olarak bilinen, halkımızca tanınan ve tohumları yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Çörek otu Ranunculaceae familyasından, 20-30 cm yükseklikte, tohumları, siyah renkli 1.5-2 mm uzunlukta olup lezzeti acımsıdır (Şekil 2.1) [9]. Anavatanı Doğu Akdeniz ülkeleri, Doğu ve Güney Avrupa'dır. Ülkemizde Afyon, Burdur, Isparta'da tohum elde etmek için ticari amaçla ekilmektedir [82].



Şekil 2.1 Nigella sativa bitkisi ve morfolojik özellikleri [83]

2.6.2. *Nigella Sativa*'nın Bitki Sistematiğindeki Yeri

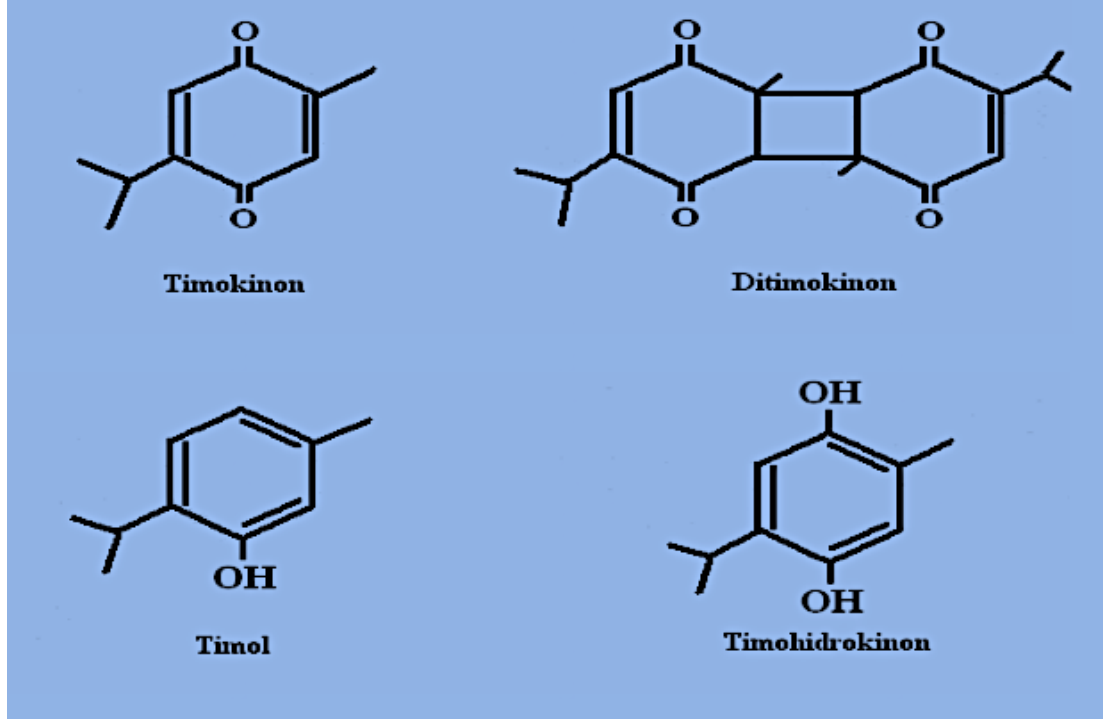
Tablo 2.2 *Nigella sativa* taksonomik sınıflandırılması [84]

Alem	Plantae
Alt alem	Tracheobionta
Şube	Magnoliophyta
Sınıf	Magnoliopsida
Alt sınıf	Magnoliidae
Takım	Ranunculales
Familya	Ranunculaceae
Cins	<i>Nigella</i>
Tür	<i>Nigella sativa</i> L.

2.6.3. *Nigella Sativa*'nın Kimyasal İçeriği

Nigella Sativa tohumlarının kimyasal bileşimi yetiştiği coğrafi bölgeye, iklime, ve bitkinin hasat mevsimine göre küçük değişiklikler gösterir. Tohumlar ortalama %36-38 sabit yağ, protein, karbonhidrat, saponin, alkoloit ve %0,4-2,5 oranında uçucu yağ içermektedir [85,86].

Farklı bir çalışmalarda, çörek otu uçucu yağ miktarı % 0.01-0.1 arasında değiştiği ve ana bileşenlerini (Şekil 2.2) p-simen, timokinon, ditimokinon, timohidrokinon, β -pinen ve timol oluşturduğu saptanmıştır [87,88].



Şekil 2.2 Nigella Sativa uçucu yağında bulunan bazı bileşenler

NS'nın, biyolojik aktivitesi uçucu yağının içerisinde bulunan timokinona dayandırılmaktadır [89].

2.6.4. Nigella Sativa'nın Antibakteriyel ve Antiallerjik Etkileri

N. sativa'nın metanollü sulu ekstresinin *Streptococcus mutans* gelişimini önlediği, bununla birlikte *S.mutans*'ın düz yüzeyli hücrelere adhezyon yaparak yaşayabilirliğini de engellediği tespit edilmiştir. Böylece bitki ekstresinin diş çürümelere ve plaklarını önleyebildiği de bildirilmiştir [90].

Uçucu yağ içerisinde bulunan *Ditimokinon*, Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiş ve *Nigella sativa*'nın dietileter ekstresi ise, Gram-pozitif bakteri olan *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif bakteriler olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon göstermiştir [91]. *N. sativa* uçucu yağının *P. aeruginosa* gibi gram (+) ve gram (-) bakterilerin gelişmesini önlediği tespit edilmiştir [92].

İnflamasyon, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) olmak üzere başlıca iki enzim tarafından düzenlenir. Bunlardan COX yolunda prostoglandinler (PG) sentezlenirken LO yolunda ise, lökotrienler (LT) sentezlenir. Bu biyolojik maddeler organizmada allerji ve inflamasyonun aracılığı olarak görev alırlar. Yapılan

bir çalışmada, Timokinon'un kalsiyum iyonoforu ile uyarılan rat peritoneal lökositlerindeki araşidonik metabolizmasının hem COX hem de LO yollarını inhibe ederek antiinflamatuvar etkisini gösterdiği bildirilmiştir [93,94].

Ovalalbümin ile duyarlı hale getirilen ratlara, timokinon uygulanmış ve BAL (Bronkoalveolar lavaj) sıvısındaki lökosit, eozinofil, total hücre sayıları değerlendirilmiştir. Timokinon ile bulunan sonuçlar bir lökotrien antogonisti olan Montelukast' ın 6.6 mg/kg doz ile bulunan sonuçlara yaklaşık değerler bulunmuştur. Tüm bu bulgular astım semptomlarının oluşmasında rolü olan lökotrienlere karşı Timokinonun baskılayıcı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir [95].

Çörek otu mast hücrelerinden histamin salımını engellemektedir. Deneysel çalışmalarda, çörek otu etken maddesinin infeksiyondan 6 saat sonra , lenfosit sayısında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmektedir [96].

Nigella sativa sulu ekstresi, kobay nefes borusu üzerinde gevşetici ve antihistaminik etkiler göstermiştir [97].

Nigella sativa tohumunun uçucu yağından izole edilen Ditimokinon bileşiğinin, bronşiyal astımlı olan bazı hastalara oral yolla verildiğinde bu hastaların çoğunda semptomları bastırıldığı görülmüştür [91].

Nigella sativa tohumlarının hidrofilik ve yağ özütlerinin, antijenle uyarılmış periferik mononükleer kan hücrelerindeki sitokin üretimi üzerine etkilerini incelemek üzere yapılan çalışmada, hem yağ hem de hidrofilik özütün, allerjik reaksiyonlarda görev alan en önemli sitokinlerden biri olan IL-5 miktarında azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir [77].

2.6.5. *Nigella Sativa* Yan Etkiler

Yapılan çalışmalarda çörek otunun rastlanılmış ciddi bir yan etkisi tespit edilememiştir. Yan etkiler ancak kullanılması tavsiye edilmeyen oksidasyona uğrayarak doymamış yağ oranı azalmış ürünlerde açığa çıkabilir [98].

Bir çalışmada ise TQ'un irritan ve allerjik kontakt dermatit yapıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir [99,100].

Çörek otu yağının gebelikte kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır [101].

2.7. Mentha Piperita

2.7.1. Mentha Piperita'nın Genel Özellikleri

Nane, Mentha türlerine verilen genel bir isim olup, (Şekil 2.3) [102]. nemli ve sulak yerlerde yetişen, kokulu aromatik bir bitkidir [103]. Mentha Labiatae familyasından olup, ilaç, çay, gıda ve parfümeri sanayinde kullanılmaktadır [104]. Nane uçucu yağı, dünya uçucu yağ ticaretinde narenciye uçucu yağından sonra ikinci sırada gelmektedir [105].

Mentha türlerinde uçucu yağlar bitkinin toprak üzerindeki yaprak ve saplarındaki trizomlarda bulunur [106].



Şekil 2.3 Mentha Piperita bitkisi ve morfolojik özellikleri [107]

2.7.2. *Mentha Piperita*'nın Bitki Sistematikindeki Yeri

Tablo 2.3 *Mentha piperita* taksonomik sınıflandırılması [108]

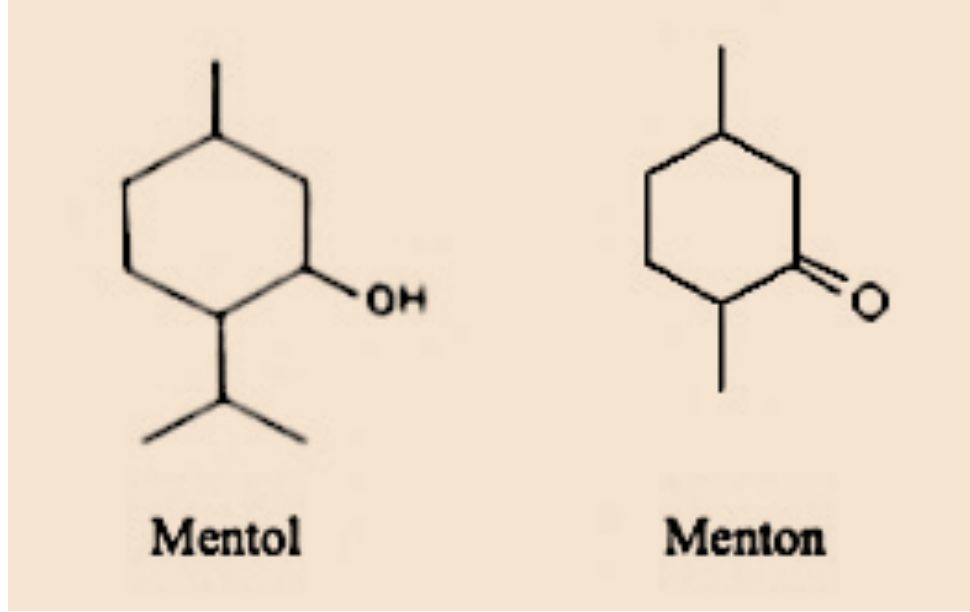
Alem	Plantae
Alt alem	<i>Tracheobionta</i>
Şube	<i>Magnoliophyta</i>
Sınıf	<i>Magnoliopsida</i>
Alt Sınıf	<i>Asteridae</i>
Takım	<i>Lamiales</i>
Familya	<i>Lamiaceae</i>
Cins	<i>Mentha</i>
Tür	<i>Mentha x piperita</i> L.

2.7.3. *Mentha Piperita*'nın Kimyasal İçeriği

Mentha Piperita (MP)'nin kimyasal bileşiminde, flavonoidler, kafeik asit, sinamik asit gibi fenolik maddeler ve uçucu yağ saptanmıştır [109].

Mentha'da uçucu yağın kompozisyonu ekolojik koşullar, çeşit ve biçim zamanlarına göre değişmektedir [110].

M. piperita bitkisine ait uçucu yağda başlıca bileşen mentol (%35) ve menton (%28) olmak üzere diğer bileşikler izomenton, mentil asetat, α -pinen, β -pinen, kafur, limonen, linalol ve piperiton olarak bildirilmiştir (Şekil 2.4) [111].



Şekil 2.4 Mentha Piperita uçucu yağında bulunan bazı bileşenler [109]

Diğer bir çalışmada ise, MP bitkisinden elde edilen uçucu yağın Gaz Kromatografi (GK) ve Gaz Kromatografi/Kütle Spektrometre (GK-KS) ile analiz edildiğinde nane uçucu yağında 26 bileşik belirlenmiş olup ve ana bileşenlerin α -terpinen (%19.7), izomenton (%10.3), transkarveol (%14.5), piperiton oksit (%19.3) ve β -karyofillen (%7.6) olduğunu tespit etmişlerdir [112].

2.7.4. Mentha Piperita'nın Antibakteriyel ve Antiallerjik Etkileri

Nane ekstrelerinin; Streptococcus aureus, Serratia marcescens, E.coli ve Mycobacterium avium karşı bakteriyostatik etkileri vardır [113].

Solunum yolu patojeni Chlamydia pneumoniae'ye karşı yedi nane çay ekstresinin etkileri in vitro olarak incelenmiştir. Seçilen yedi çay ekstresinden 250 $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyondaki ekstre C.pneumoniae'ye karşı büyüme inhibisyonu % 20.7 ile % 69.5 arasında değişen oranlarda aktif olmuştur. Bu çalışma, nane çayı tüketiminin akut solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki olumlu sağlık etkilerini desteklemektedir [114].

M. piperita'dan elde edilen uçucu yağın Salmonella enteritidis ve Staphylococcus aureus bakterileri üzerindeki antimikrobiyal etkisini incelemişlerdir. Uçucu yağın belli oranlarda eklenmesinden sonra bakterilerde azalmalar görülmüştür. Ayrıca bu azalmaların sadece konsantrasyona değil sıcaklığa da bağlı olduğu çeşitli sıcaklık değerlerinde de denenerek belirlenmiştir [115].

Nane yağı ve mentolün, gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivitesi tespit edilmiştir [16].

Nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile verilmesi dissemine ve infiltratif tüberküloz vakalarında çoklu ilaç terapisi ile beraber etkili bulunmuştur [116].

Nane yaprağının %50 etanol ile ekstre edildiği bir çalışmada, nazal mukoza mast hücrelerinden histamin salgılamasını büyük ölçüde engelleyerek antiallerjik etkisi bildirilmiştir [15].

2.7.5. Mentha Piperita Yan Etkiler

Mentha piperita yağı ve içeriğindeki mentol kontakt hassasiyet geliştirebilir. Gebelik ve emzirmede uygun veri bulunmamaktadır. Genel tıbbi uygulamalara uygun olarak, nane yağı doktora sormadan gebelik veya emzirme sırasında kullanılmamalıdır [117].

Toplam 651 hastanın dahil olduğu, 16 klinik çalışmanın değerlendirilmesine göre; nane yağının yan etkileri hafif, geçici fakat bir o kadar da spesifiktir. Nane yağının, mide ekşimesi, anal/perianal bölgede yanma veya rahatsızlık hissi gibi yan etkileri bildirilmiştir [118].

Nane yağının, safra kesesi hastalıklarında, gastroözefagial reflü hastalığında kullanımından kaçınılması önerilmektedir [119].

2.8. Uçucu Yağ

Uçucu yağ eldesinde en sık distilasyon yöntemi kullanılır. Distilasyon, sıvıların kaynama noktaları arasındaki farklardan yararlanılarak gerçekleştirilen bir ayırma işlemidir [120]. Uçucu yağ eldesinde kullanılan diğer bir yöntem olan, ekstraksiyonda ise, bir organik çözücü ile soxhlet prensibine dayanarak droglardan uçucu yağ elde edilmektedir [121,122].

Son yıllarda geliştirilen Katı-Faz mikroekstraksiyon (KFME), örnek hazırlama, ekstraksiyon ve yoğunlaştırma aşamalarını çözücü içermeyen tek bir aşamada birleştirmiştir. KFME, GK veya GK-KS ile birlikte özellikle uçucu ve yarı uçucu organik bileşiklerin ekstraksiyonunda kullanılmaktadır [123].

Gaz kromatografi, uçucu organik bileşiklerin teşhisini ve hızlı bir şekilde ayırmasını sağlar. GK, özellikle kompleks karışımların analizlenmesinde faydalıdır [124,125].

Gaz-kromatografi dedektörünün fonksiyonu, kromatografi kolonundan çıkan bileşikleri anlamak ve bulunan her bir bileşiğin miktarını ölçen bir sinyali sağlamaktır [126].

Alev iyonlaşma dedektörü, yanan hidrojen alevinde iyon akımının ölçülmesini sağlar. Oluşan iyonlar, birleşme olasılıkları olmadan önce elektrotta toplanır. Alev bölgesi ve toplama elektrotu arasında akan akım, mevcut numunenin miktarını gösterir [126,127]

Uçucu yağların bileşenleri çoğunlukla gaz kromatografisi (GK) ile, miktarları ise gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GK/KS) ile belirlenmektedir [10].

Gaz-Kütle kromatografisi (GK-KS) ile insanlar, hem bitkideki uçucu yağın kromatografik yapı tayinini hem de kalitatif ve kantitatif bileşimiyle ilgili bilgi sağlar [128].

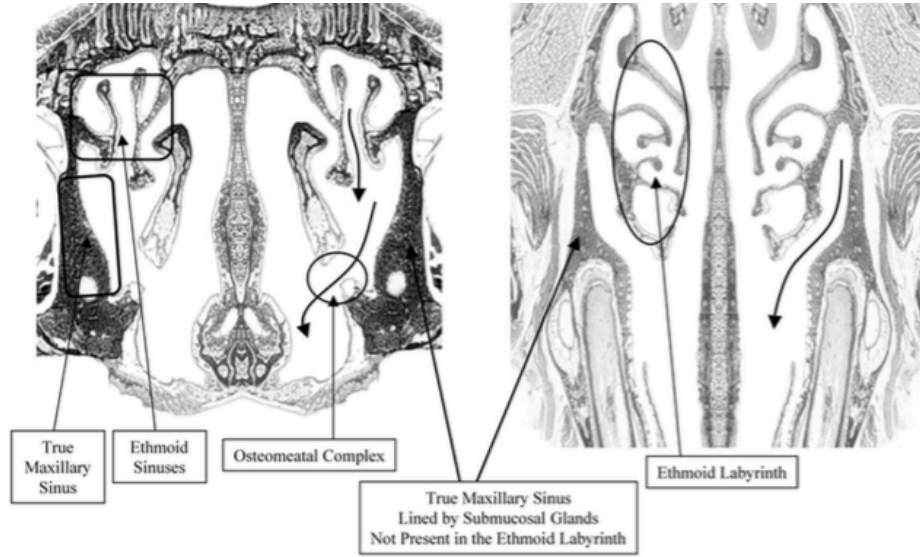
Uçucu yağların kimyasal analizi genellikle GK (kantitatif analiz) ve GK-KS (kalitatif analiz) kullanılarak yapılır. Temel bileşenlerin teşhisi, hem GK alıkonma zamanları hem Kütle Spektrometre verileri, referans standartlarına karşı karşılaştırılmasıyla gerçekleştirilir [129].

2.9. Sıçanlarda Nazal Anatomi

Vestibulum nasi, ince bir yarık şeklinde olup mediale doğru eğilimlidir. Vertikal, paramedian ve lateral kısımlara doğru açılan bir yapı olup burun deliğine şeklini verir.

Nazal kavite diğer memelilerdeki gibi segmentlere ayrılır. Dorsal, orta ve ventral meatuslar nazal konka ile inkomplet olarak ayrılmıştır. Dorsal meatus, dorsal konka, çatı ve nazal kavitenin lateral duvarı ile çevrili olarak geriye doğru etmotürbinal labirent ile birleşir. Orta meatus iki konka ve lateral duvar ile çevrelenmiş olup nazal kavitenin fundusuna kadar uzanır. Ventral meatus dar bir ventral boşluk olarak önden başlar ve ventral konka ve insisör alveol tarafından sınırlanır [130].

Ratlarda anterior ve posterior ethmoid sinus, gerçek maksiller sinüs, sfenoid sinüs ve ikincil maksiller sinüs kolaylıkla farkedilir. Anterior ethmoid sinüs ile birincil maksiller sinüs arasında, drenajı sağlamak amacı ile osteomeatal kompleks bulunmaktadır. Maksiller sinüs diğer sinüslerden farklı olarak submukozal gland yapıları içerir [131,132].



Şekil 2.5 Rat Paranasal Sinüs Anatomisi [131]

Ülkemizde geleneksel olarak *Nigella Sativa* ve *Mentha piperita* terapötik ve koruyucu etkisi nedeniyle halk arasında kullanımı yaygındır. Son yıllarda adı geçen bitkilerden elde edilen uçucu yağların terapötik ve koruyucu etkilerini ortaya çıkarmak amacı ile yapılmış çok sayıda bilimsel araştırma literatürde mevcuttur. *NS* ve *MP* bitkisinden elde edilen uçucu yağların nazal patofizyoloji üzerine muhtemel etkileri öngörülebilmektedir. Ancak bu uçucu yağların sinüs mukozasına ulaşım miktarları bilinmemektedir. Bu nedenle araştırmamızda adı geçen maddelerden elde edilen uçucu yağların sinüs mukozasına geçiş düzeylerini araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 11.02.2016 tarih ve 493-1 sayılı izin alındıktan sonra, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Deneyin tüm aşamalarında hayvan hakları evrensel bildirgesi kurallarına uyuldu.

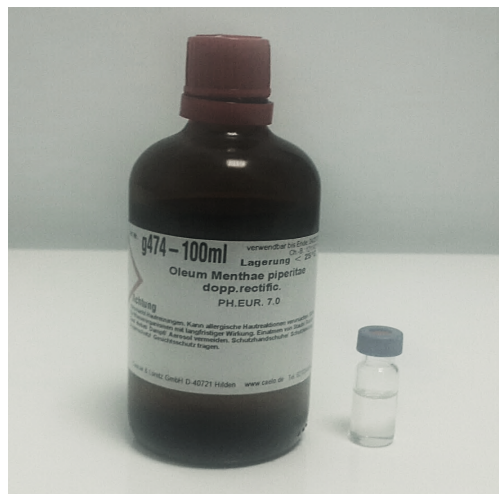
Ratlardan alınan sinüs mukoza dokularındaki uçucu yağların değerlendirme işlemi ise Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 200–250 gr arasında olan 18 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Deneysel hayvanları Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Merkezinden temin edildi. Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar $22 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü olan bir ortamda tutuldu. Hayvanlar deney süresince standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendiler.

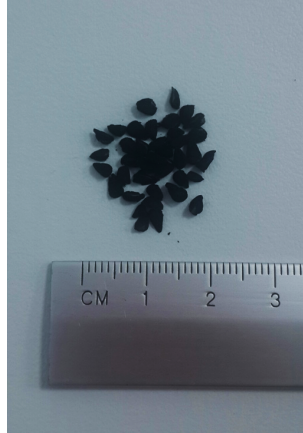
3.2. Uçucu Yağlar

Mentha piperita (Tıbbi nane) uçucu yağı (*Menthae piperitae aetheroleum*) Avrupa Farmakopesi kalitesinde ticari olarak Caesar & Loretz (Caelo) firmasından temin edildi (Şekil 3.1).



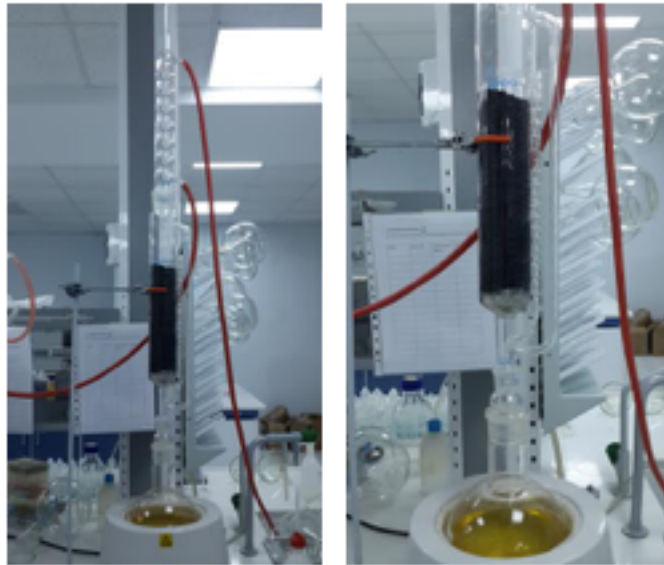
Şekil 3.1 *Mentha piperita* uçucu yağı

Nigella sativa (Çörek otu) tohumları (Şekil 3.2) ticari kaynaklardan (Organik üretim, Burdur 2015 hasatı) temin edildikten sonra uçucu yağ eldesinde kullanıldı.



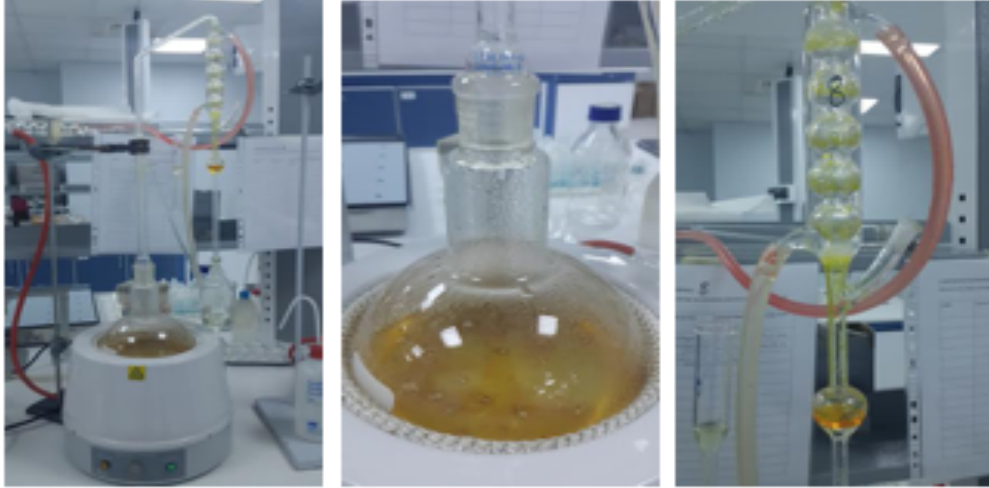
Şekil 3.2 *Nigella sativa* tohumları

525 g çörek otu tohumu ezilerek petrol eteri ile 4 saat Soxhlet apareyinde Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı laboratuvarında ekstre edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Soxhlet apareyinde petrol eteri ekstraksiyonu

Çörek otu petrol eteri ekstresinden hidrodistilasyon ile (Şekil 3.4) uçucu yağ elde edildi [133].



Şekil 3.4 Hidrodistilasyonla uçucu yağ eldesi

3.3. İnhalasyon Öncesi Uçucu Yağ Bileşenlerinin Analizi

Deneyden önce, bitkisel hammaddelerden elde edilen sıvı fazdaki nane ve çörek otu uçucu yağların fitokimyasal bileşenlerinin rölatif yüzdesi gaz kromatografisi-alev iyonizasyon detektörü (GK-AİD) ile belirlendi. Kütle spekturumlarının belirlenmesi için gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GK/KS) yöntemi kullanıldı.

Deneyden önce gaz fazına geçen çörek otu ve nane uçucu yağ bileşenlerinin tespiti için, uçucu bileşenler TB-KFME tekniği ile adsorbe edilerek GK/KS ile belirlendi.

3.3.1. Gaz kromatografisi/Kütle Spektrometresi

Uçucu yağların kütle spektrumlarının belirlenmesi için GK/KS kullanıldı. GK-KS analizlerinde Agilent 5975 GK-KSD ve Shimadzu QP2010 Plus sistemleri kullanıldı. GK sisteminde kullanılan tipde kolonlar kullanılarak taşıyıcı gaz akış hızı 0.8 mL/dak. olarak ayarlandı. Kolon sıcaklık programı polar ve apolar kolon için sırasıyla şu şekildedir. 60 °C'de 10 dak, 4 °C/dak artışla 220 °C'ye, 220 °C'de 10 dak, 1 °C/dak artışla 240 °C'ye ve 240 °C'de 20 dak. 60 °C'den 5 °C/dak artışla 260 °C'ye, 260 °C'de 20 dak. Split oranları ise her iki sistem için yine sırasıyla 40:1 ve 50:1'dir. Enjeksiyon portu sıcaklığı 250 °C ve 200 °C' olarak set edildi. Kütle spektrumları (MS) 70 eV elektron enerjisi uygulanarak ve m/z 35 to 450 kütle aralığında alındı.

3.3.2. Gaz kromatografisi/Alev İyonizasyon Dedektörü

Bitkisel hammaddelerden elde edilen uçucu yağların fitokimyasal bileşenlerinin rölatif yüzdesi GK ile belirlendi. Gaz kromatografisi analizleri iki farklı sistemde; Agilent 6890N ve Shimadzu 2010 sistemleri kullanılarak yapıldı. Agilent 6890N sisteminde AİD Detektör (Flame Ionization Detector- Alev iyonlaşma dedektörü) sıcaklığı 300 C dir. Shimadzu 2010 sisteminde ise AİD Detektör sıcaklığı 250 C dir. GK/KS sistemi ile uyumlu tutunma zamanları elde edilebilmesi için Agilent 6890N sisteminde 60m x 0.25mm Ø, 0.25 µm film kalınlığında HP-Innowax kolon, 25m x 0.25mm Ø, 0.25 µm film kalınlığında Shimadzu 2010 sisteminde ise CPSil-5CB kullanıldı ve yukarıda verildiği gibi aynı sıcaklık programı uygulandı [134].

3.3.3. Tepe Boşluğu-Katı Faz Mikroekstraksiyon

Sıvı fazda uçucu yağları içeren cam şişelerin tepe boşluğu parafilm yardımı ile oluşturuldu. Tepe boşluğunda gaz fazına geçen uçucu yağ bileşenlerinin analizi TB-KFME tekniği ile adsorbe edilerek GK/KS ile belirlendi. Tepe boşluğuna geçen uçucu yağ bileşiklerinin absorpsiyonu sağlamak amacı ile, manuel KFME cihazının fiber ucu cam şişenin hava içeren boşluğuna daldırıldı ve 40 °C'de 15 dakika bekletildi. Daha sonra adsorbe uçucu bileşenlerin, desorpsiyonu için GK/KS enjeksiyon portunda 15 dk bekletildi.

Gaz fazına geçen bileşenlerin analizinden sonra, sıvı fazdaki uçucu yağlar, laboratuvarında ratlara uygulanacağı güne kadar 4 °C'de muhafaza edildi. Deney günü sıvı fazdaki uçucu yağlar kurubuz kullanılarak, soğuk zincir uygulamasına dikkat edilerek, ışıktan etkilenmesini önlemek amacı ile alüminyum folyo ile sarılarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'ne getirildi.

3.4. Çalışma Grupları

Çalışmada kullanılacak ratlar, randomize olarak

- A) Çörek otu uçucu yağ grubu (Grup 1)
- B) Nane uçucu yağ grubu (Grup 2)
- C) Kontrol (Grup 3), şekilde üç gruba ayrıldı.

Grup 1- Çörek otu uçucu yağ grubu (n=6) : Çörek otu uçucu yağı % 4 (h/h) kaynatılmış distile su ile seyreltilerek 20*20*25 santimetre ölçülerinde, kapalı sistem cam fanus (Şekil 3.5) içerisine yerleştirildi. Takiben cam fanus içerisine 6 adet rat konuldu ve 20 dakika boyunca beklenildi. Süre bitiminde intraperitoneal pentotal (Pental® Sodyum, İ. E. Ulagay İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) (80 mg/kg) enjeksiyonu takiben dekapite edildi. Dekapitasyon sonrası ratların sinüs mukozaları çıkarıldı (Şekil 3.8). Alınan sinüs mukozaları 25 ml hacmindeki cam örneklem cam şişesinin içerisine konuldu. Cam şişe parafilm ile tepe boşluğu oluşturulduktan sonra, güneş ışığından etkilenmemesi amacı ile alüminyum folyo ile kaplandı (Şekil 3.9).



Şekil 3.5 Çörek otu uçucu yağ grubu-Grup 1

Grup 2- Nane uçucu yağ grubu (n=6) : Nane uçucu yağı % 1 (h/h) kaynatılmış distile su ile seyreltilerek 20*20*25 santimetre ölçülerinde, kapalı sistem cam fanus içerisine (Şekil 3.7) yerleştirildi. Takiben cam fanus içerisine 6 adet rat konuldu ve 20 dakika boyunca beklenildi. Süre bitiminde intraperitoneal pentotal (Pental® Sodyum, İ. E. Ulagay İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) (80 mg/kg) enjeksiyonu takiben dekapite edildi. Dekapitasyon sonrası ratların sinüs mukozaları çıkarıldı (Şekil 3.8). Alınan sinüs mukozaları 25 ml hacmindeki cam örneklem şişesinin içerisine konuldu. Cam şişe parafilm ile tepe boşluğu oluşturulduktan sonra, güneş ışığından etkilenmemesi amacı ile alüminyum folyo ile kaplandı (Şekil 3.9).



Şekil 3.6 Nane uçucu yağ grubu- Grup 2

Grup 3- Kontrol grubundaki ratlar, 20*20*25 santimetre ölçülerinde, kapalı sistem cam fanus (Şekil 3.7) içerisinde 20 dakika bekletildikten sonra, intraperitoneal pentotal (Pental® Sodyum, İ. E. Ulagay İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) (80 mg/kg) enjeksiyonu takiben dekapite edildi. Dekapitasyon sonrası ratların sinüs mukozaları çıkarıldı (Şekil 3.8). Alınan sinüs mukozaları 25 ml hacmindeki cam örneklem şişesinin içerisine konuldu. Cam şişe parafilm ile tepe boşluğu oluşturulduktan sonra, güneş ışığından etkilenmemesi amacı ile alüminyum folyo ile kaplandı (Şekil 3.9).



Şekil 3.7 Kontrol Grubu- Grup 3



Şekil 3.8 Pentotal enjeksiyonunu takiben ratlara sinüs diseksiyonu yapıldı.



Şekil 3.9 Alınan sinüs dokusu cam şişeye konuldu. Parafilm ile tepe boşluğu oluşturulduktan sonra alüminyum folyo ile kaplandı.

18 adet sinus mukoza dokusu içeren örneklem şişeleri kurubuz kullanılarak, soğuk zincir ile uçucu yağ bileşenlerinin tespiti amacı ile Anadolu Üniversitesi Ezcacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı laboratuvarına götürüldü.

3.5. Deney Sonrası Uçucu Yağ Bileşenlerinin Analizi

Alev iyonizasyon dedektörü, yanan hidrojen alevinde iyon akımının ölçülmesini teşkil eder. Oluşan iyonlar, birleşme olasılıkları olmadan önce elektrotta toplanır. Alev bölgesi ve toplama elektrotu arasında akan akım, mevcut numunenin miktarını gösterir [126].

Gaz kromatografisi-Kütle spektrometrisi ile, hem bitkideki uçucu yağın kromatografik yapı tayinini hem de kalitatif ve kantitatif bileşimiyle ilgili bilgi sağlanmaktadır [128].

Katı-Faz Mikroekstraksiyon (KFME), örnek hazırlama, ekstraksiyon ve yoğunlaştırma aşamalarını çözücü içermeyen tek bir aşamada birleştirmiştir. KFME, Gaz kromatografi veya Gaz kromatografi-Kütle spektrometre ile birlikte özellikle uçucu organik bileşiklerin ekstraksiyonunda kullanılmaktadır [123].

Laboratuvarda, her 3 gruptan birer adet örneklem şişesi alındı. Etrafındaki alüminyum folyo ve parafilm cam şişe içerisindeki sinüs dokusuna zarar vermeden kaldırıldı. Her 3 cam şişe içerisindeki rat sinüs mukozası üzerine 3 ml sıvı fazda etil asetat eklenerek iyice çalkalandı. Dokuya geçen uçucu yağların etil asetat çözeltisi içerisine desorbe olabileceği düşünülmüştür. Süre bitiminde sıvı fazdaki etil asetat ekstreslerinin, GK-AİD ve GK/KS yöntemleri ile uçucu yağ bileşenlerinin tespit çalışması yapıldı. Analiz sonucunda sıvı fazdaki etil asetat ekstresinin uçucu yağ bileşenlerini içermediği görüldü.

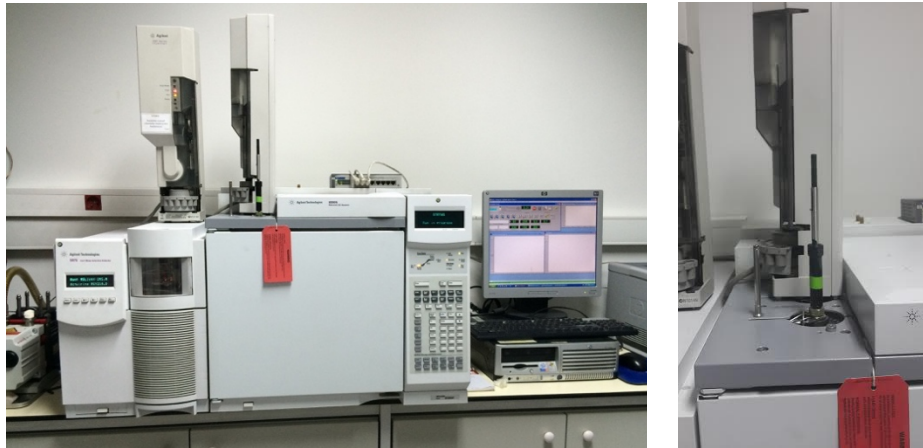
Bunun üzerine, geri kalan her 3 grupta 5'er örneklem şişesinden oluşan toplam 15 adet rat sinus mukozasının, tepe boşluğunda gaz fazında olan uçucu yağ bileşenlerinin tespiti için TB-KFME tekniği ile GK/KS yöntemi uygulandı.

Ölçüm öncesi cam şişelerin etrafındaki alüminyum folyo, altındaki parafilm zedelenmeden kaldırıldı. Cam şişe içindeki tepe boşluğunda gaz fazına geçen uçucu yağ bileşiklerinin absorpsiyonu sağlamak amacı ile, manuel KFME cihazının fiber ucu parafilm ile kaplı şişenin içine daldırıldı ve 40 °C'de 15 dk bekletildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10 Manuel KFME kullanılarak uçucu bileşenleri adsorpsiyonu

Daha sonra adsorbe uçucu bileşenlerin, desorpsiyonu için GK/KS enjeksiyon portunda 15 dk bekletildi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 Gaz kromatografisi-Kütle spektrometresi analizi-uçucu bileşenlerin desorpsiyonu

GK/KS sistemine desorbe olan uçucu yağ bileşenlerinin analizi yukarıda verildiği gibi aynı sıcaklık programında uygulandı.

3.6. Uçucu Yağ Bileşenlerinin Değerlendirilmesi

Ayrılan bileşiklerin tanımlanması aynı şartlarda analiz edilen standart maddelere ait tutunma zamanlarının ve kütle spektrumlarının karşılaştırılması ile gerçekleştirildi. Değerlendirme işlemlerinde ayrıca "Baser Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi" yanı sıra Wiley GC/MS, Adams ve MassFinder 3.1 Kütüphane Tarama Yazılımları kullanıldı [135,136].

3.7. İstatistiksel Analiz

Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edildi. Çörek otu ve nane uçucu yağını inhale eden denek gruplarını kontrol grubundan bileşenler bakımından farklılığını test etmek için Tek Örneklem T testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizler Minitab 16 paket programı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

4.1. Sıvı Fazdaki Uçucu Yağların Kimyasal Bileşimi

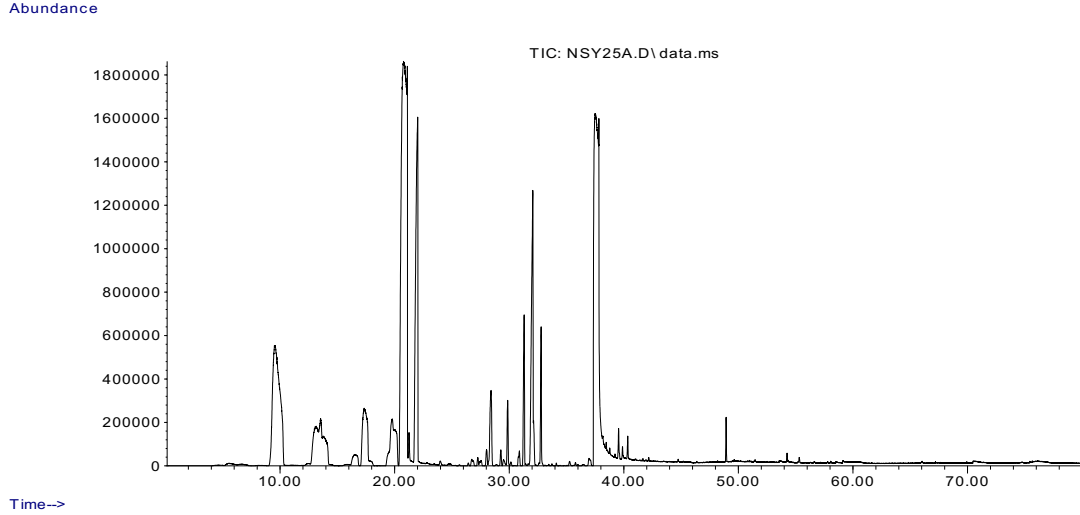
Çörek otundan hidridistilasyonla elde edilen sıvı fazdaki uçucu yağının GK/KS sonuçları, karşılaştırmalı olarak Tablo 4.1’de verilmiştir. Çörek otu uçucu yağının GK/KS kromotagramı Şekil 4.1’de verilmiştir. Buna göre polar kolondaki temel bileşen *p*-simen (% 62.1) ve apolar kolondaki temel bileşen *p*-simen (% 30.6) ve *timokinon* (% 47.1) olarak tespit edildi.

Tablo 4.1 Sıvı fazdaki çörek otu uçucu yağının kimyasal bileşimi

RRI ^a	BİLEŞEN	Polar kolon (%*)	Apolar kolon (%*)
1032	α -pinen	2.1	1.3
1035	α -tuyen	10.4	5.9
1118	β -pinen	3.5	1.8
1132	sabinen	1.8	0.9
1203	limonen	3.0	1.5
1255	γ -terpinen	e	0.7
1280	<i>p</i>-simen	62.1	30.6
1482	longipinen	0.7	0.4
1583	junipen	2.7	1.6
1611	terpinen-4-ol	1.5	-
2239	karvakrol	e	0.3
	5-metil-3-hekzanol	-	-
	2-4-dimetil-3-pentanol	-	-
	timokinon	-	47.1
	bornil asetat	-	0.2

^apolar kolon RRI değerleri

*GK/ÄİD sonuçları (değerler rölatif % olarak verilmiştir)



Şekil 4.1 Sıvı Fazdaki Çörek otu uçucu yağının GK-KS ile elde edilen kromatogram

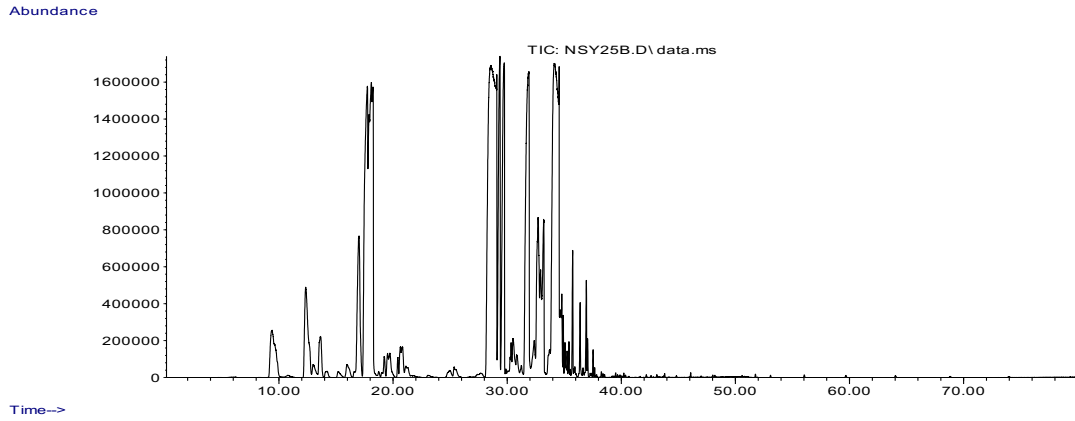
Ticari olarak temin edilen Avrupa Farmakopesi kalitesindeki sıvı fazdaki tıbbi nane uçucu yağının GK/AİD ve GK/KS yöntemleri ile tespit edilen bileşenlerinin rölatif yüzdesi Tablo 4.2’de verilmiştir. Nane uçucu yağının kromatogramı Şekil 4.2’ de verilmiştir. Buna göre tıbbi nane uçucu yağının temel bileşenleri *menton* (% 26.4) ve *mentol* (% 42.8) olarak belirlendi.

Tablo 4.2 Sıvı fazdaki nane uçucu yağının kimyasal bileşimi

RRI ^a	BİLEŞEN	%*
1032	<i>α</i> -pinen	0.4
1118	<i>β</i> -pinen	0.8
1203	limonen	2.3
1213	1,8-sineol	5.8
1475	menton	26.4
1497	mentofuran	1.6
1503	izomenton	3.8
1574	mentil asetat	5.3
1604	neomentol	2.3
1612	<i>β</i> -karyofilen	1.3
1638	mentol	42.8
1662	pulegon	1.1
1751	karvon	1.2

^a RRI değerleri

*GK/AİD sonuçları (değerler rölatif % olarak verilmiştir)



Şekil 4.2 Sıvı Fazdaki Nane uçucu yağının GK-KS ile elde edilen kromatogramı

4.2. Deney Öncesi Gaz Fazına Geçen Uçucu Yağ Bileşenlerin Tespiti

Laboratuvarda sıvı fazdaki çörek otu uçucu yağının gaz fazına geçen bileşenlerinin tespiti, tepe boşluğunda biriken buharın TB-KFME tekniği ile adsorbe edilerek GK/KS yöntemi ile belirlenen bileşenleri Tablo 4.3’de verilmiştir. Sıvı fazdaki çörek otu uçucu yağın bileşeminde olduğu gibi gaz fazında da temel bileşenler *p-simen* (% 29.4) ve *timokinon* (% 22.6) olmuştur.

Tablo 4.3 Çörek otu uçucu yağının gaz fazına geçen kimyasal bileşenleri

RRI	BİLEŞEN	%*
1032	<i>α</i> -pinen	11.3
1118	<i>β</i> -pinen	5.8
1188	<i>α</i> -terpinen	0.7
1203	limonen	3.5
1280	<i>p</i>-simen	29.4
1290	terpinolen	0.3
1482	longipinen	1.7
1513	longisiklen	0.1
1532	kafur	e
1583	junipen (= longifolen)	5.5
1590	bornil asetat	0.4
1611	terpinen-4-ol	1.4
1752	timokinon	22.6

e: eser miktarda

RRI; *n*-alkan serisi bileşiklere göre hesaplanmış rölatif tutunma indisi

*GK/KS sonuçları (değerler rölatif % olarak verilmiştir)

Laboratuvarda sıvı fazdaki nane uçucu yağının gaz fazına geçen bileşenlerinin tespiti ise, tepe boşluğunda biriken buharının KFME tekniği ile adsorbe edilerek GK/KS yöntemi ile belirlenen bileşenleri Tablo 4.4’de verilmiştir. Sıvı fazdaki nane uçucu yağı ile karşılaştırıldığında gaz fazında *1,8-sineol* rölatif yüzdesi daha fazla bulundu ve temel bileşenler *1,8-sineol* (% 19.3), *menton* (% 22.4) ve *mentol* (% 17.9) olarak tespit edildi.

Tablo 4.4 Nane uçucu yağının gaz fazına geçen kimyasal bileşenleri

RRI	BİLEŞEN	%*
1032	α -pinen	2.1
1118	β -pinen	2.8
1132	sabinen	0.4
1174	mirsen	0.2
1188	α -terpinen	0.4
1203	limonen	3.4
1213	1,8-sineol	19.3
1255	γ -terpinen	1.1
1280	<i>p</i> -simen	1.0
1290	terpinolen	0.3
1475	menton	22.4
1497	mentofuran	4.9
1503	izomenton	6.0
1574	mentil asetat	9.0
1604	neomentol	3.0
1612	β -karyofilen	2.2
1638	mentol	17.9
1687	α -humulen	0.2
1659	γ -gurjinen	e
1706	α -terpineol	0.8
1726	germakren-D	0.4
1748	piperiton	0.6
1751	karvon	0.2
1773	Δ -kadinen	0.1
1776	γ -kadinen	0.1

e: eser miktarda

RRI; *n*-alkan serisi bileşiklere göre hesaplanmış rölatif tutunma indisi

*GK/KS sonuçları (değerler rölafif % olarak verilmiştir)

4.3. İnhalasyon Sonrası Uçucu Yağ Bileşenleri

Çörek otu uçucu yağı inhalasyonuna maruz bırakılan Grup 1'in tepe boşluğunda gaz fazına geçen ve KFME tekniği ile adsorbe edilerek GK/KS yöntemi ile belirlenen bileşenleri Tablo 4.5'de verilmiştir. Sinüs mukozası içeren 5 farklı cam şişenin tepe boşluğundaki buharda *α-pinen* temel bileşen olarak tespit edildi. Elde edilen veriler Tek Örneklem T testi ile kullanılarak hesaplandı, inhalasyon yolu ile çörek otu uçucu yağ içerisindeki *α-pinen* bileşenin kontrol grubundan önemli düzeyde ($p<0.001$) sinüs mukozasına ulaştığı tespit edildi. Yapılan analizlerde aktif bileşenlerin en önemlisi olan timokinon ise tesbit edilememiştir.

Tablo 4.5 Deneş sonrası 5 farklı rat sinüs mukoza dokusundan gaz fazına geçen çörek otu uçucu yağ bileşenleri

RRI	BİLEŞEN	1.	2.	3.	4.	5.
1032	<i>α-pinen</i>	66.6	67.4	79.6	80.7	47.2
1203	limonen	2.3	4.6	5.52	TE	TE
1280	<i>p-simen</i>	23.8	21.1	5.6	8.7	34.6

1-5 No'lu deneş hayvanları; TE: tespit edilmedi; e: eser miktarda RRI; *n*-alkan serisi bileşiklere göre hesaplanmış rölafif tutunma indisi Değerler rölafif % olarak verilmiştir.

Nane uçucu yağı inhalasyonuna maruz bırakılan ikinci gruptaki hayvanlardan elde edilen spesmenlerde örneklem şişesi tepe boşluğunda gaz fazına geçen ve KFME tekniği ile adsorbe edilerek GK/KS yöntemi ile belirlenen bileşenleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Sinüs mukozası içeren 5 farklı cam şişenin tepe boşluğunda gaz fazında olan *1,8-sineol* temel bileşen olarak tespit edildi. Elde edilen veriler Tek Örneklem T testi ile kullanılarak hesaplandı, inhalasyon yolu ile nane uçucu yağ içerisindeki **1,8-sineol** bileşenin kontrol grubundan önemli düzeyde ($p<0.001$) sinüs mukozasına ulaştığı tespit edildi.

Tablo 4.6 Deneysel sonrası 5 farklı rat sinüs mukozası dokusundan gaz fazına geçen nane uçucu yağ bileşenleri

RRI	BİLEŞEN	1.	2.	3.	4.	5.
1213	1,8-sineol	57.6	34.8	53.3	60.3	45.3
1280	<i>p</i> -simen	1.1	TE	TE	TE	TE
1475	menton	18.4	TE	5.7	8.3	e
1497	mentofuran	0.8	TE	0.3	0.6	TE
1503	izomenton	0.6	TE	1.5	1.2	0.4
1604	neomentol	0.5	TE	0.1	TE	TE
1638	mentol	2.1	TE	1.0	0.4	TE

1-5 No'lu deney hayvanları; TE: tespit edilmedi; e: eser miktarda
RRI; *n*-alkan serisi bileşiklere göre hesaplanmış rölatif tutunma indisi
Değerler rölatif % olarak verilmiştir.

Kontrol grubunda (Grup 3), rat sinüs mukozası içeren cam örneklem şişelerinin tepe boşluğunda TB-KFME ve GK-KS yöntemi ile araştırılmasında, gaz fazında hiçbir uçucu yağ bileşeni izlenmemiştir.

4.4. İnhalasyon Öncesi ve Sonrası Uçucu Yağ Bileşenlerinin Karşılaştırılması

4.4.1. Çörek Otu Uçucu Yağı

İnhalasyon öncesi ve sonrası gaz fazında tespit edilen çörek otu uçucu yağ bileşenlerinin karşılaştırılması, ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte Tablo 4.7'de verilmiştir. Buna göre çörek otu uçucu yağ bileşenlerinden az bir kısmı deney sonrasında tespit edilmiştir. Tespit edilemeyen bileşenlerin, sinüs mukozalarından emildiği sonucuna varılmıştır.

Tablo 4.7 Çörek otu uçucu yağının deney öncesi ve sonrası gaz fazındaki bileşenlerinin karşılaştırılması

Bileşen	Uçucu yağdan TB-KFME yöntemi ile elde edilen uçucu bileşenler (%)	Rat sinüs mukoza dokularından TB-KFME yöntemi ile elde edilen uçucu bileşenler (% ortalama±std sapma)
α -pinen	11.3	68.3±13.5
limonen	3.5	4.14±1.7
<i>p</i> -simen	29.4	18.76±11.8

Değerler rölatif % olarak verilmiştir, std Sapma: Standart Sapma

4.4.2. Nane Uçucu Yağı

İnhalasyon öncesi ve sonrası gaz fazında tespit edilen nane uçucu yağ bileşenlerinin karşılaştırılması, ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte Tablo 4.8’de verilmiştir. *1,8-sineol*’un her iki ölçümde yüksek oranda olduğu tespit edildi. Mentol relatif yüzdesinin deney sonrası ölçümlerde düştüğü izlendi. Neomentol deney öncesinde gaz fazında tespit edilememesine rağmen deney sonrası ölçülebilen değerler arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 4.8 Nane uçucu yağının deney öncesi ve sonrası gaz fazındaki bileşenlerinin karşılaştırılması

Bileşen	Uçucu yağdan TB-KFME yöntemi ile elde edilen uçucu bileşenler (%)	Rat sinüs mukoza dokularından TB-KFME yöntemi ile elde edilen uçucu bileşenler (% ortalama±std sapma)
1,8-sineol	19.3	50.26±10.6
<i>p</i> -simen	1.0	1.1±0
menton	22.4	10.8±6.7
mentofuran	4.9	0.6±0.2
izomenton	6.0	0.9±0.5
neomentol	TE	0.3±0.3
mentol	17.9	1.2±0.9

Değerler rölatif % olarak verilmiştir, TE: Tespit edilemedi, std Sapma: Standart Sapma

5. TARTIŞMA

Allerjik rinit görülme sıklığının yüksek, komorbidite ve komplikasyonlarının sık olması nedeniyle genel bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Allerjik rinit, kişinin yaşam kalitesini, psikolojik iyilik halini, bilişsel işlevlerini ve uyku kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hastaların sıklıkla rahatsız edici semptomlar, duygudurum bozuklukları, iş üretkenliğinde azalma hatta iş kaybı yaşadıkları bildirilmiştir [137].

Allerjik rinit, etkilediği anatomik bölge nedeniyle birçok komorbiditeye ve komplikasyona neden olabilmektedir. Ayrıca efüzyonlu otitis media, kronik rinosinüzit, gastroözefageal reflü allerjik rinite eşlik edebilir [2].

AR, fizyopatolojisi ve tedavisi ile ilgili olarak çok önemli gelişmeler yaşanmış olmasına rağmen tedavi ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Çok farklı coğrafi iklimleri ve zengin bitki örtüsü barındıran ülkemizde, özellikle rinit semptomlarının tekrarlaması, yaşam kalitesindeki düşüşler halk arasında tamamlayıcı ve alternatif tedaviye başvurmaya neden olmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, alternatif ve tamamlayıcı tedavinin kullanım oranı 38% olarak bildirilmiştir. Bitkisel tedavinin (30.5%) en sık başvuru olan yöntem olduğu bildirilmiştir [7].

Ülkemizde, geleneksel olarak rinosinüzit tedavisinde ve allerjik rinitin semptomlarının kontrolünde “buğu” tedavisi uzun yıllardır kullanılmaktadır. Lokal olarak uygulanan farklı uçucu yağların inhalasyon yolu ile terapötik etki göstermesi öngörülmekte, ve yöresel olarak farklı bitkiler uygulanmaktadır. Özellikle antiallerjik ve antibakteriyel etkileri literatürde gösterilen çörek otu ve nane uçucu yağı yöremizde rinit semptomlarını kontrol altına almak amacı ile buğu yöntemi kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bu uçucu yağların buruna ve sinüslere ulaşabildikleri öngörülmekte fakat ne düzeyde ulaştığı bilinmemektedir. Biz de bu noktadan hareketle inhalasyon yolu ile kullanımda nane ve çörek otu uçucu yağının sinüs mukozasında tespitini amaçladık. Bu konuda yapılacak çalışmalarda verilecek optimum dozun belirlenmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Çörek otundan hidrodistilasyon ile elde edilen sıvı fazdaki uçucu yağın GK/KS analizinde, polar kolondaki temel bileşen *p*-simen (% 62.1) ve apolar kolondaki temel bileşen *p*-simen (% 30.6) ve *timokinon* (% 47.1) olarak tespit

edilmiştir. Bir çalışmada, *N. sativa*' dan elde edilen uçucu yağın ana bileşenlerinin *p*-simen (%37.3) ve timokinon (%13.7)'un olduğu saptanmış, farklı bir çalışmada ise, *N. Sativa*'dan hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilen toplam uçucu yağın %84.65'ini oluşturan 38 bileşenden ana bileşen *p*-simen (%36.2) ve timokinon (%11.27) olarak saptandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan çörek otu uçucu yağ bileşenlerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür [88,138].

Çalışmamızda kullanılan sıvı fazdaki nane uçucu yağın GK/AİD ve GK/KS yöntemleri ile tespit edilen bileşenlerinin *menton* (% 26.4) ve *mentol* (% 42.8) olarak tespit edilmiştir. Bir çalışmada *M. piperita* uçucu yağının *mentol* (39,3%) ve *menton* (25,2%) majör bileşenleri, *mentofuran* (6,8%), *mentil asetat* (6,7%), *izomenton* (5,3%), *1,8-sineol* (4,1%) ve *pulegon* (1,4%) minör bileşenleri oluşturduğu gösterilmiştir [139]. Bizim çalışmamızda kullanılan nane uçucu yağının Avrupa farmakopesi kalitesinde olduğu ve nane uçucu yağ bileşenlerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür [140].

Çalışmamızın ilk aşamasında uçucu yağ inhalasyon sonrası dekapitize edilip, diseke edilen sinüs mukozalarında uçucu yağ bileşenlerinin tespiti amacı ile etil asetat ekstresi oluşturuldu. Oluşturulan ekstreye, uçucu yağ bileşenlerinin tespiti amacı ile GK-KS yöntemi uygulandı. GK-KS yönteminde uçucu yağ bileşenleri tespit edilemedi. Bunun üzerine sinus dokusundan gaz fazına geçen uçucu yağ bileşenlerinin tespiti için TB-KFME adsorbe edilerek GK-KS yöntemi kullanıldı. TB-KFME yönteminin sinüs mukoza dokusundan gaz fazına geçen uçucu yağ bileşenlerin tespitinde daha başarılı olduğu görülmüştür.

Çörek otu uçucu yağ inhalasyon sonrası dekapitize edilip, diseke edilen beş farklı rat sinüs mukozasında *α-pinen* temel bileşen olarak tespit edilmiştir. Elde edilen veriler Tek Örneklem T testi ile kullanılarak hesaplandı. İn hale edilen çörek otu uçucu yağ içerisindeki *α-pinen* bileşenin kontrol grubundan önemli düzeyde ($p < 0.001$) sinüs mukozasına ulaştığı tespit edildi. Ancak, çörek otu uçucu yağının, aktif metaboliti olan timokinon tespit edilememiştir. *Nigella sativa* aktif bileşeni olan timokinonun rat sinüs mukozasından emildiği ve metabolize edilmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Timokinon ve çörek otu uçucu yağ bileşenlerin sinüs mukozasındaki metabolizmasının ve farmakolojisinin net ortaya konulabilmesi için, bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nane uçucu yağ inhalasyon sonrası dekapite edilip, diseke edilen beş farklı rat sinüs mukozasında *1,8-sineol* temel bileşen olarak tespit edilmiştir. Elde edilen veriler Tek Örneklem T testi ile kullanılarak hesaplandı. İnhalasyon yolu ile nane uçucu yağ içerisindeki *1,8-sineol* bileşenin kontrol grubundan önemli düzeyde ($p<0.001$) sinüs mukozasına ulaştığı tespit edildi. *Mentol*, *izomenton*, *mentofuran*, *menton* rölatif değerlerindeki inhalasyon sonrası azalmanın, sinüs mukozasından emilip bir miktar metabolize olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Nane uçucu yağ bileşenlerinin sinüs mukoza dokusundaki metabolizmasının ve farmakolojisinin net ortaya konulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde, hastalıkların tedavisinde ve hastalıklardan korunmak için diğer tedavi seçeneklerinin yanı sıra kullanılan bitkiler ile tedavi bir kültür ve gelenek varlığına dayanır. Literatürde, kullanılan bitkilerle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Örneğin, nane ve çörek otunun antialerjik ve antimikrobiyal etkileri birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır [141].

Çörek otunun antialerjik etkisinin incelendiği çalışmalarda, farelerin peritoneal mast hücrelerine in-vitro uygulanan ditimokinonun bronşiyal astım ve diğer allerjik durumların önlenmesi ve kontrolünde güvenilir bir bileşik olabileceği bildirilmiştir [96]. Nane yaprak ve saplarının % 50'lik etanollü ekstresi, erkek Wistar sıçanlarında peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe ettiği, aktif duyarlı sıçanlarda antijen tarafından uyarılan nazal semptomlar, hapşırma % 50 etanol ekstresinin oral yolla alımı ile inhibe edildiği, bu sonuçlar ile *Mentha piperita* ekstrelerinin allerjik rinit nazal semptomlarının hafifletilmesinde klinik olarak etkili olabileceği bildirilmiştir [15]. Bu bilgiler çalışma sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde, her iki uçucu yağının inhalasyon yolu ile uygulanmasının allerjik rinit tedavisinde kullanılabileceğini destekler mahiyettedir.

Deneysel rinosinüzit oluşturulan ratlarda, antibiyotik ve *N. sativa* uçucu yağının temel biyoaktif bileşeni olan *timokinon*'un etkisi *in vivo* olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada ratların belirli bir kısmına sadece antibiyotik diğer kısmına sadece *timokinon* ile tedavi uygulanmıştır. Belirli bir miktar rata ise 5 gün boyunca antibiyotik-timokinon kombinasyonu şeklinde tedavi uygulanmıştır. Sonuçta, timokinon ve antibiyotik burunda oluşan epitel hasarı ve vasküler tıkanıklığı hemen hemen aynı derecede iyileştirmiştir. Antibiyotik-timokinon kombinasyonu kullanıldığında ise sadece timokinon kullanıldığındaki durumdan

biraz daha fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir [142]. Çalışmamızda *Nigella sativa* aktif bileşeni olan *timokinonun* deney sonrası ölçümde tespit edilememiştir. Bu nedenle timokinonun sinüs mukozası tarafından emilerek kullanıldığı düşünülmektedir. Mukozaya geçem bölüm rat sinüs mukozasında metabolize olmuş veya kan dolaşımına geçmiş olabilir. Daha sonra yapılacak benzer çalışmalarda mukozada, kanda ve idrarada metabolitlerin varlığının araştırılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Çörek otu uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesini disk difüzyon yöntemi kullanarak yapılan başka bir çalışmada, mantar, gram negatif ve gram pozitif bakteri olmak üzere 19 mikroorganizmaya karşı test edildiğinde, Gram negatif (*Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus vulgaris*) ve gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Bacillus subtilis*) bakterilerde antimikrobiyal ajan olarak son derece etkili olduğu bildirilmiştir [18]. Bizim çalışmamızda da timokinonun mukozaya geçmesi Gerige ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir. Bu bulgu timokinonun inhalasyon yolu ile uygulanmasının tedavi alanına girebileceğini gösteren bir bulgu olarak kabul edilebilir.

N. sativa tohum ekstresinin antioksidan etkisinin araştırıldığı bir deneysel çalışmada, *N. sativa* tavşanlarda oluşan reaktif oksijen türlerini; antioksidan enzim aktivitelerini arttırması, oksidan enzim aktivitelerini azaltması ve lipid peroksidasyonunu azaltması ile antioksidan etkisi gösterilmiştir. Sonuç olarak *N. sativa*'nın RS tedavisinde koruyucu özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [17]. Bu bilgi ile çalışma sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde, timokinonun inhalasyon yolu ile uygulanmasının sinüzit tedavisinde kullanılabileceğini destekler mahiyettedir. Antibakteriyel, antiinflamatuvar etkilerinin, antioksidan etki ile birlikte bulunması ümit vericidir.

Mentha uçucu yağının sinüzit patojenlerine karşı antibakteriyel etkisinin araştırıldığı çalışmada ise, mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilen *Mentha* uçucu yağının antibakteriyel etkisi 0.31-1.25 mg/mL konsantrasyon aralığındadır. Bu değerler pozitif kontrol olarak kullanılan amoksisilin/klavulanat antibiyotığının MİK değerinden yaklaşık 10 kat büyük olduğu bildirilmiştir [143]. Çalışmamızda nane uçucu yağlarında rölatif değerlerin azalması, Karaca'nın tez çalışmasında gösterilen

antimikrobiyal etki ile birlikte değerlendirildiğinde, nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile uygulanmasının rinosinüzit tedavisinde kullanılabileceğini desteklemektedir.

Rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar sistemik ve topikal yol ile kullanılır. Allerjik rinit tedavisi örneğinde olduğu gibi, yan etkiden kaçınma ve hedefe yönelik ilaç tasarımının başarılı örnekleri arasında intranasal ilaç uygulamaları gelmektedir. Tedavini uzun sürmesi yan etkilerin ortaya çıkışına ve taşiflaksi gelişimine neden olabileceği için sistemik tedavi yerine intranasal tedavi önemli avantaj sağlamaktadır. İnhalasyon veya intranasal yol ile uygulamada sistemik yan etki olmaksızın ya da minimal yan etkiyle yüksek dozda ilacın direk olarak nazal ve sinüs mukozasına uygulanabilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Hastalığın sadece burun mukozasında bulunduğu düşünülerek alerjik rinit tedavisinde lokal ilaç uygulaması uzun yıllardır pek çok klinik araştırmaya konu olmuştur. İntranazal ilaç uygulamanın sistemik yolla etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, mevsimsel allerjik rinit hastalarında mometazon furoatın 200 µg günde bir defa intranasal kullanımı Beklametazon 0.25 mg günde iki kez oral kullanımına göre nazal semptomları azaltmada eşit ve etkin olduğu bildirilmiştir [144]. Bu nedenle intranasal yol, reseptör bölgesinde yüksek oranda ilaç yoğunluğu oluşturabilmesi ve sistemik yan etki riskinin en düşük düzeyde olması nedeni ile AR tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal etkinliği bir çok klinik araştırmada gösterilmiş ve yıllardır tedavi alanında güvenle kullanılan nazal steroidlere benzer şekilde, antienfektif, antioksidan ve antiallerjik etkinliği gösterilmiş olan *Nigella sativa* ve *Mentha piperita* uçucu yağında topikal uygulama ile kullanımının başarılı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Yaşlılığa bağlı olarak gelişen burun kuruluşu ve tıkanıklığının tedavisinde çörek otu yağının lokal kullanımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, topikal çörek otu yağı kullanımının izotonik kullanımına göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Çörek otu yağının lokal kullanımının mukosilier klirensde değişiklik oluşturmadığı aynı çalışmada bildirilmiştir [145]. Nane uçucu yağ bileşenlerinin topikal kullanımında etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, L-mentol hava akım duyu hissinde artışa sebep olurken, benzer kimyasal yapıda olan D-isomentol ve D-neomentol herhangi bir etki ortaya çıkarmadığı görülmüştür. L-mentol burun duyu sinirleri üzerine etkili bir farmakolojik ajan olarak etki gösterdiği bildirilmiştir [146]. Bu bilgiler araştırmamızın amacını desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Halk arasında bitkilerin ve bitkisel ürünlerin farklı amaçlar ve yollar ile infektif ve allerjik rinit tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Çörek otu ve nane uçucu yağının inhalasyon yolu ile kullanımında sinüs mukozasına ulaşım miktarının araştırılmasını amaçladığımız bu çalışmada, inhalasyon yolu ile kullanıldığında, her iki uçucu yağın, sinüs mukozasına ulaştığı gösterilmiştir.

Topikal etkinliği bir çok kinik araştırmada gösterilmiş ve yıllardır tedavi alanında güvenle kullanılan ilaçlara benzer şekilde, antiinfektif, antioksidan ve antiallerjik etkinliği gösterilmiş olan *Nigella sativa* ve *Mentha piperita* uçucu yağının topikal kullanımında, tedavide başarılı sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Elde ettiğimiz spektrometrik verilerin farklı ölçüm teknikleri ile saptanması, optimum dozun belirlenebilmesi için gereklidir. Çalışmamızın bu konudaki yapılacak farmakolojik, toksikolojik ve sonrasında klinik çalışmalar için de öncülük edebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update Allergy 2008;63(Suppl 86):S8-S160
2. Tuncer A, Yüksel H, editör. Alerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 2012
3. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. The Score for Allergic Rhinitis Study in Turkey. Am J Rhinol Allergy 2011;25:333-7.
4. Ruoppi, P., Seppä, J., & Nuutinen, J. (1993). Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. Acta otolaryngologica, 113(2).
5. Karaoğlu E, Ertaş M, Altuntaş E, Alma M. H. Karadeniz ve Akdeniz Bölgesinde Yetişen Defne (*Laurus nobilis*)'nin Kimyasal İçeriği, KSÜ Mühendislik Bil. Der. 2012.
6. Toroğlu, S., Çenet, M. (2006). Tedavi Amaçlı Kullanılan Bazı Bitkilerin Kullanım Alanları ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi için Kullanılan Metodlar. KSÜ. Fen ve Mühendislik Dergisi, 9(2), 12-19
7. Kurt E, Bavbek S, Pasaoglu G, Abadoglu O, Misirligil Z (2004) Use of alternative medicines by allergic patients in Turkey. Allergol Immunopathol (Madr) 32(5):289–294.
8. Cingi, C., Conk-Dalay, M., Cakli, H., & Bal, C. (2008). The effects of spirulina on allergic rhinitis. European Archives of otorhinolaryngology, 265(10), 1219-1223.
9. Baytop T (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İkinci Baskı. İstanbul Üniversitesi Yayını. No. 3255, İstanbul . 1-30
10. Başer, K. H. C., Buchbauer, G., Handbook of essential oils: science, technology, and applications. USA: CRC Press, Taylor and Francis, (2010)

11. Hérent, M. F., Bie, V. D., Tilquin, B. (2007). Determination of new retention indices for quick identification of essential oil compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43, 886-892.
12. Goren, A. C., Bilsel, G., Bilsel, M., Demir, H., Kocabaş, E. E. (2003). Analysis of Essential Oil of *Coridothymus Capitatus* (L.) and Its Antibacterial and Antifungal Activity. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 58c, 687-690
13. Özata N. *Fitoterapi ve Aromaterapi* (1. Baskı) Doğan Kitap, İstanbul, 2009: 13-17, 117-119,126-127, 140-141, 164-165
14. Başaran, A. (2009). Natural Aromatherapy: Herbs & Essences. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(5), 86
15. Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H, kamei C. Effects of Peppermint (*Mentha piperita* L.) Extracts on Experimental Allergic Rhinitis in Rats. *Biol.Pharm.Bull.*2001;24(1):92-95
16. Diaz, R., Quevedo-Sarmiento, J., Ramos-Cormenzana, A., Cabo, P., Cabo, J. 1988: Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia*, 59: 330-333
17. Yoruk, O., Gur, O. F., Uyanık, H., Yasar, M., Mutlu, V., Altas, E., Baysal, E., Taysi, S., Antioxidant effects of *Nigella sativa* in the treatment of experimentally induced rhinosinusitis, *Maced. J. Med. Sci.*, 3 (2), 132-137 (2010)
18. Gerige SJ, Gerige MKY, Rao M, Ramanjaneyulu (2009). GC-MS Analysis of *Nigella sativa* Seeds and Antimicrobial Activity of its Volatile oil. *Braz. Arch. Biol. Technol* 52 (5): 1189-1192
19. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, Kiesewetter H, et al. Effect of *Nigella sativa* (Black seed) on Subjective Feeling in Patients with Allergic Diseases. *Phytother Res* 2003; 17: 1209-14
20. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147– S334

21. Çelik O, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık. İstanbul. 2002; 379-383
22. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respiration Physiology* 2001.25: 145-154
23. Özdemir, N., Uçgun, I., Metintas, S., Kolsuz, M., & Metintas, M. (2000). The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respiratory medicine*, 94(6), 536-541
24. Damadoğlu E, Kalyoncu AF. Allerjik rinitte tanı. Şekerel BE (editör). Allerjik Rinit. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010:89-97
25. Bavbek S. Klinik ve tanı yöntemleri. Bavbek S (editör). Allerjik Rinit. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:48- 60
26. Dykewicz MS, Corren J. Rhinitis, nasal polyps, sinusitis and otitis media. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). *Manual of Allergy and Immunology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:56-74
27. Çelikel S. Allerjik rinit. Kalyoncu AF (editör). Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar-Çocuk ve Erişkinde Astım ve Allerji Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2010:263-82
28. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy* 2007;62:1038-43
29. Tekat, A. (2008). Rinosinüzitler
30. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Sinüs Hastalıkları. Özkarakaş H, Yıldırım N, editors: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003
31. Savolainen, S. (1989). Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*, 44(2), 116-122
32. Bernstein, J. M. (1996). Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 114(4), 562-568

33. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis* 1988;20(5):511-6
34. Eyigör H, Başak S. Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15(3-4):49-55
35. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, Craig WA; Sinus And Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(1 Suppl):1-45
36. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, Gelzer A, Hamilos D, Haydon RC 3rd, Hudgins PA, Jones S, Krouse HJ, Lee LH, Mahoney MC, Marple BF, Mitchell CJ, Nathan R, Shiffman RN, Smith TL, Witsell DL. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(3 Suppl): S1-31
37. Öncül, O., Erdem, H., Altunay, H., Özsoy, M. F., Pahsa, A., & Çavuşlu, Ş. (2003). Pnömonoklarda penisiline direnç trendi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 33(2), 109-14
38. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003;2:469-75
39. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:381-4
40. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, et al. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:864-72
41. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:441-55
42. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;10:16

43. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(Suppl 2):S1-S84
44. Cingi C, Kayabasoglu G, Nacar A. Update on the medical treatment of allergic rhinitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:96-103
45. Lehman JM, Lieberman PL. Office-based management of allergic rhinitis in adults. *Am J Med* 2007;120:659- 63
46. Valero A, Munoz-Cano R, Sastre J, Navarro AM, Marti-Guadano E, Davila I, et al. The impact of allergic rhinitis on symptoms, and quality of life using the new criterion of ARIA severity classification. *Rhinology* 2012;50:33-6
47. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76
48. Melvin TA, Patel AA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:727-39
49. Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician* 2010;81:1440-6
50. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, et al. Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1128-32
51. Rosenwasser LJ. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9A):17-24
52. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005;4:21-9
53. Bousquet J, Reid J, van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63:990-6
54. 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. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518
55. James IG, Campbell LM, Harrison JM, Fell PJ, Ellers-Lenz B, Petzold U. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhino-conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003;19:313-20
56. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. The Allergy report. Available at: <http://www.theallergyreport.com/reportindex.html>
57. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116-34
58. Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:545-60
59. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:360-7
60. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779-86
61. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and nonallergic rhinitis. *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42
62. Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:654-58

63. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Rica V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:67-70
64. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, Cali C, Yılmaz O, Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:61-6
65. Cingi, C., Gunhan, K., Gage-White, L., & Unlu, H. (2010). Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*, 120(9), 1718-1723
66. Pfaar O, Klimek L. Specific immunotherapy for allergic rhinitis. Current methods and innovative developments. *HNO* 2008;56:764-75
67. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65
68. Ural A, Oktemer TK, Kizil Y, Ileri F, Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol* 2009;123:517-21
69. Georgitis JW. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest* 1994;106:1487-92
70. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:137-41
71. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936
72. Cingi C, Aynaci S, Cakli H, et al. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:214-9
73. Radulovic S., Calderon MA., Wilson D., Durham S., Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002893

74. Leong SC. Rhinophototherapy: gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis. *Rhinology* 2011;49:499-506
75. Yaz, A., Cingi, C., Gürbüz, M. K., & Bal, C. (2012). Rinofototerapinin alerjik rinitli olgularda yaşam kalitesine etkisinin uzun dönem sonuçları. *Journal of Medical Updates*, 2(2).
76. Kim AR, Choi JY, Kim JI, Jung SY, Choi SM. Acupuncture treatment of a patient with persistent allergic rhinitis complicated by rhinosinusitis and asthma. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:798081
77. Zeynep Neva Koytak , Effects Of Nigella Sativa Extracts On The Cytokine Production Of Antigen-Stimulated Pbmcc Of Allergic Subjects M. S. Thesis – Biology Department November, 2009
78. Behl, C.R., Pimplaskar, H.K., Sileno, A.P., deMeireles, J., Romeo, V.D. “Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery” *Adv. Drug Del. Rev.* 29, 89 (1998)
79. Ugwoke, M.I., Verbeke, N., Kinget, R. “The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery” *J. Pharm. Pharmacol.* 53, 3, (2001).
80. Arora, P., Sharma, S., Garg, S. “Permeability issues in nasal drug delivery” *Drug Discov. Today* 7, 967 -75, (2002)
81. Erk, M., İnhalasyon Teknikleri, *Toraks Dergisi*, 2002, Nisan, Cilt 3, Ek 2, s.8-10
82. Baytop T (1984). *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, İ.Ü. Yayınları No:3255, İstanbul
83. <http://www.payer.de/amarakosa7/amara215e.htm>- Nigella sativa L. 1753 - Schwarzkümmel - BlackCumin Bildquelle: Köhler, 1883-1914
84. Turkish Plants Data Servise (2016). Availablefrom: http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=148
85. Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of Nigella sativa Linn. *Inflammopharmacology*. 1999; 7(1): 15-35

86. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res.* 2003; 17(4): 299-305
87. Akgül, A., *Baharat Bilimi ve Teknolojisi, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları*, No: 15, Ankara, 1993
88. Hajhashemi, V., Ghannadi, A., Jafarabadi, H., Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug, *Phytother. Res.*, 18, 195-199 (2004)
89. Zahra N, Jahan N, Nosheen S, Rehman K (2011). Antimicrobial activity of aqueous, ethanolic extracts and crude extracted phytoconstituents of *Nigella sativa* seeds *Bioscience Research* 8(1): 19-25
90. Namba T, Tsunozuku M, Dissanayake DMRB, Pilapitiya U, Saito K, Kakiuchi N, Hattori M, et al. Studies on dental caries prevention by traditional medicines (Part VII). Screening of Ayurvedic medicines for antiplaque action. *Japanese Journal of Pharmacognosy* 1985; 39 (2):146-53
91. Salem, M.L. (2005), Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. Seed. *International immunopharmacology*. 5 (13-14): 1749- 1770
92. Topozada H, Mazloun H, El-Dakhkhny M, et al. The antibacterial properties of *Nigella sativa* seeds. Active principle with some clinical applications. *J Egypt Med Assoc* 1965; 48: 187-202
93. Mansour M, Tornhamre S. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2004; 19(5): 431-436
94. El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiyama H. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol Lett.* 2006; 106(1): 72-81
95. Neriman Özcan Şahin, *Thymoquinon'un Deneysel Astım Modelinde Antiastmatik Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi*, 2006

96. Chakravarty N.: Inhibition of Histamin Release From Mast Cells By Nigellone. *Ann Allergy*, 70 (3);237-242, 1994
97. Boskabady MH, Shirmohammadi B, Jandaghi P, Kaini S. Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC Pharmacology*. 2004; 4:3-9
98. Mahfouz M, El-Dakhakhny M, Gemei A, Moussa H, et al. Choleric actions of *Nigella sativa* seeds oil. *Egyptian Pharm Bull* 1962; 44: 225-9
99. Steinmann A, Schatzle M, Agathos M, Breit R, et al. (1997) Allergic contact dermatitis from blackcumin (*N. sativa*) oil after topical use. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 268-9
100. Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH, et al. Allergic contact dermatitis from black cumin (*N. sativa*) oil-containing ointment. *Contact Dermatitis* 2002; 46:188
101. Agel M, Shaheen R, et al. Effect of volatile oil of *N. sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethanopharmacol* 1996; 52: 23-26
102. Baytop, T., *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*, Türk Dil Kurumu, Ankara No:578 (1992)
103. Davis P.H., *Flora of Turkey and the East Aegean Island*, Edinburg Univ. Press, Edinburg, Vol: 7, 384-394 (1982)
104. Telci, İ. 2001. Farklı nane (*Mentha* spp.) klonlarının Bazı Morfolojik, Tarımsal ve Teknolojik Özelliklerinin Belirlenmesi Üzerinde Bir Araştırma. Doktora Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat
105. Başer, H.C 1993. Uçucu yağların dünya ticareti. *Tıbbi ve aromatik Bitkiler Bülteni*, Anadolu Üniv. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Araştırma merkezi, 9:15-17
106. Maffei, M; Grallino M; Sacco, T. (1986b). "Glandular Trichomes and Essential Oils of Developing Leaves in *Mentha viridis* *lavandulifolia*", *Planta Medica* 52, (187- 193)

107. <http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/allgemei/koehler/koeh-eng.htm>
108. Turkish Plants Data Servise (2016)
http://www.tubives.com/index.php?sayfa=1&tax_id=8017
109. Kumar P, Mishra S, Malik A, Satya S, Insecticidal Properties of Mentha species: A review. *Industrial Crops and Products* 2011;34:802- 817
110. Özgüven, G., Kırıcı, S., Farklı ekolojilerde Nane (Mentha) türlerinin verim ile uçucu yağ oran ve bileşenlerinin araştırılması, *Tr. J. Agric. and Forestry* 23, 465- 472 (1999)
111. Gherman, C., Culea, M., Cozar, O. 2000. Comparative analysis of of some active principles of herb plants by GC/MS. *53*: 253-26
112. Yadegarinia, D., Gachkar, L., Rezaei, M. B., Taghizadeh, M., Astaneh, S. A., Rasooli, I. 2006. Biochemical activities of Iranian Mentha piperita L. and Myrtus communis L. essential oils. *Phytochemistry*. *67*: 1249-1255
113. Gostshall, R.Y., Lucas, E.H., Lickfeldt, A. Roberts, J.M. 1949: The occurrence of antibacterial substances active against Mycobacterium tuberculosis in seed plants. *Journal of Clinical Investigation*, *28*: 920-923
114. Kapp K, Hakala E, Orav A, Pohjala L, Vuorela P, Commercial peppermint (Mentha x piperita L.) teas: Antichlamydial effect and polyphenolic composition. *Food Research International* 2013;9
115. Tassou, C., Koutsoumanisb, K. Nychas, G-J. E. 2000. Inhibition of Salmonella enteritidis and Staphylococcus aureus in nutrient broth by mint essential oil. *Food Research International*. *33*: 273-280
116. V. Shkurupii, N. Kazarinova, A. Ogirenko, S. Nikonov, A. Tkachev and K. Tkachenko, Efficiency of the use of peppermint (Mentha piperita L) essential oil inhalations in the combined multi-drug therapy for pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk.*, *4*, 36–39 (2002)
117. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). The Scientific Foundation For Herbal Medicinal Products. 2nd ed. New York: Thieme; 2003

118. Demirezer Ö, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B. Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografıları". 1. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2007
119. Keifer, David, et al. "Peppermint (Mentha Xpiperita) An Evidence-Based Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration." Journal of herbal pharmacotherapy 7.2 (2008): 91-143
120. Kılıç A, Uçucu Yağ Elde Etme Yöntemleri Bartın Orman Fakültesi, Bartın Yıl: 2008 Cilt:10 Sayı:13
121. Ceylan, A., Tıbbi Bitkiler II (Uçucu Yağ içerenler), 481, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Basımevi, Bornova- İzmir, 1-5 (1987)
122. Baytop, T., Başer, K.H.C. 1995. On essential oils and aromatic waters used as medicine in İstanbul between 17 th. and 19 th centuries – K.H.C. Başer (ed.): Flavours Fragrances and Essential Oils –Proceedings of the 13 th. International Congress of Flavours, Fragrances and Essential Oils, (15-19 October) İstanbul
123. Vas, G., Vekey, K., 2004 Solid-Phase Microextraction: A powerful Sample Preparation Tool Prior To Mass Spectrometric Analysis. J.of Mass Spectrometry, 39:233-254
124. Richardson, J.H., Peterson, R.V. (1974). Systematic materials analysis.Londan: Academic Press, Inc. Ltd
125. Rouessac, F., Rouessac, A. (2000). Chemical Analysis Modern Instrumentation Methods and Techniques. England: John Wiley & Sons, Ltd
126. Liang, Y. Z., Xie, P., Chan, K. (2004). Quality Control of Herbal Medicines. Journal of Chromatography B, 812, 53-70
127. Bianchi, F., Careri, M., Mangia, A., Musci, M. (2007). Retention indices in the analysis of food aroma volatile compounds in temperature-programmed gas chromatography: Database creation and evaluation of precision and robustness. J. Sep. Sci., 30, 563-572
128. Merfort,I. (2002). Review of The Analytical Techniques for Sesquiterpenes and Sesquiterpene Lactones. Journal of Chromatography A, 967, 115–130

129. Lahlou, M. (2004). Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytoteraphy Research*, 18, 435-448
130. Hebel, R., Stomberg, M.W.: Respiratory System. *Anatomy of the Laboratory Rat*. The William&Wilkins Company.,1976, 55-60
131. Jacob, A., & Chole, R. A. (2006). Survey anatomy of the paranasal sinuses in the normal mouse. *The Laryngoscope*, 116(4), 558-563
132. Young, J. T. (1981). Histopathologic examination of the rat nasal cavity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1(4), 309-312
133. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Amoli MA. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z Naturforsch C*. 2003; 58(9-10): 629-631
134. Demirci, B., Tsikolia, M., Bernier, U. R., Agramonte, N. M., Alqasoumi, S. I., Al-Yahya, M. A., Yusufoglu, H. S., Demirci, F., Başer, K.H.C., Khan, I. A., Tabanca, N., *Phoenix dactylifera* L. spathe essential oil: Chemical composition and repellent activity against the yellow fever mosquito, *Acta Tropica*, 128, 557- 560, (2013)
135. McLafferty, F.W., Stauffer, D.B., *The Wiley/NBS Registry of Mass Spectral Data*, J Wiley and Sons: New York, 1989
136. ESO 2000. *The Complete Database of Essential Oils*, Boelens Aroma Chemical Information Service, The Netherlands, 1999
137. Cingi, C., Oğhan, F., Ünlü, H., Tekat, A., & Okuyucu, Ş. (2011). Alerjik rinitte montelukast ve desloratadin kombinasyonunun etkinliği. *Journal of Medical Updates*, 1(1)
138. Singh G, Marimuthu P, Heluani CS, Catalan C (2005). Chemical constituents and antimicrobial and antioxidant potentials of essential oil and acetone extract of *Nigella sativa* seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 85: 2297–2306
139. Bassolé, I.H.N. Lamien-Meda, A. Bayala, B. Tirogo, S. Franz, C. Novak, J. Nebié, R.C. and Dicko, M.H. 2010. Composition and Antimicrobial Activities of *Lippia multiflora* Moldenke, *Mentha piperita* L. and *Ocimum*

- basilicum L. Essential Oils and Their Major Monoterpene Alcohols Alone and in Combination. *Molecules*, Vol. 15; pp. 7825-7839
140. library.njucm.edu.cn/yaodian/ep/EP501E/16_monographs/18_monographs_1-p/peppermint_oil/0405e.pdf
 141. Ulukanli, Z., Ulukanli, S., Ozbay, H., Ilcim, A., Tuzcu, M. (2005). Antimicrobial Activities of Some Plants from the Eastern Anatolia Region of Turkey. *Pharmaceutical Biology*, 43(4), 334-339
 142. Cingi, C., Eskiizmir, G., Burukoglu, D., Erdogmus, N., Ural, A., Unlu, H., The histopathological effect of thymoquinone on experimentally induced rhinosinusitis in rats, *Am. J. Rhinol. Allergy*, 25 (6), e268-272 (2011)
 143. Karaca, N. 2015 Sinüzit patojenlerinin uçucu yağ ve bileşenlerle inhibisyonu Yüksek lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir
 144. Karaki, M., Akiyama, K., & Mori, N. (2013). Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*, 40(3), 277-281
 145. Oysu, C., Tosun, A., Yilmaz, H. B., Sahin-Yilmaz, A., Korkmaz, D., & Karaaslan, A. (2014). Topical *Nigella Sativa* for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx*, 41(3), 269-272
 146. Eccles, R. "Menthol and related cooling compounds." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46.8 (1994): 618-630

