

GİRİŞ ve AMAÇ

Vazomotor rinit (VMR), yıl boyu süren, zaman zaman alevlenmeler gösteren, ani başlayabilen ve genellikle kısa süreli burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı ve nadiren de kaşıntı ve hapşırık yakınmalarına neden olan, alerji testlerinin negatif olduğu ve nazal sekresyonlarda eozinofillerin görülmediği, hiperreaktif burun mukozası hastalığıdır¹. Kişinin otonom sinir sistemi dengesinin, fizyolojik yapısının ve psikolojik durumunun bu hastalık üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir^{1,2,3}. VMR, yaklaşık 50 yıl önce tanımlaması yapılmış olmasına rağmen, tanımlama, isimlendirilme ve patofizyolojisi üzerinde henüz bir görüş birliğine varılamamıştır. VMR ile otonom sinir sistemi dengesizliği arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmesine rağmen, bu konuda yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Otonom sinir sistemindeki dengesizlik sempatik sistem hipoaktivitesi yada parasempatik sistem hiperaktivitesi şeklinde olabilmektedir. VMR'de parasempatik sistemin sempatik sistemden daha fazla çalıştığı, dengenin parasempatik sistem hakimiyetinde olduğu öne sürülmektedir. Parasempatik sistem aktivasyonu bu kişilerde sadece burunda değil otonomik sisteminin olduğu tüm sistemlerde de görülebilmektedir^{4,5,6,7,8}.

Kalp hız değişkenliği, ortalama kalp hızı etrafındaki kalp hızı dalgalanmalarıdır. Mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır⁹. Zaman ölçümlü kalp hızı değişkenliği otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kısımlarının dinamik bir göstergesidir ve 24 saatlik elektrokardiyografi kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkların analizi ile tespit edilir.¹⁰ Sempatik ve parasempatik sistemin kalp hızı düzenlenmesi üzerinde dinamik bir etkisi olup azalmış kalp hızı değişkenliği (KHD), otonomik dengesizliği göstermektedir^{11,12,13,14}.

Bu çalışmada VMR'li hastalarda KHD ölçümleri ile bu hastalarda otonom sinir sistemi dengesizliğinin olup olmadığı ve varsa bu duruma hangi sistemin neden olduğunun saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Nonalerjik Rinitler

Rinit terimi Yunanca kökenli olup; rhin; burun, itis; iltihap anlamına gelmekte ve burun iltihabı olarak bilinmektedir. Rinitin güncel tanımlaması ise, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık, kaşıntı yakınmalarından birine yada birkaçına neden olan burun mukozasının enflamatuvar bir hastalığı şeklindedir¹⁵. Enfeksiyöz ve alerjik rinitler dışında kalan rinitlerin sınıflaması ve terminolojisi zaman zaman değişiklikler göstererek kavram karmaşasına neden olmuştur. Bu olgular zaman zaman vazomotor rinit (VMR), idiyopatik rinit, intrinsik rinit, hiperreaktif rinit veya diğer rinitler başlığı altında toplanmıştır. Bu grup içinde VMR, eozinofilik nonalerjik rinit (NARES), mesleksi rinit, hormonal rinit, ilaçlara bağlı rinit, rinitis medikamentoza ve gustatuvar rinit şeklinde sınıflandırılmaktadır^{16,17}. VMR terimi ise etyolojisi belli olmayan otonom sinir sistemindeki dengesizlik sonucu burun mukozasında oluşan hiperreaktif bir durumu ifade etmek için kullanılmaktadır. Sempatik sistem uyarılması ile burun mukozasında dekonjesyon oluşur iken parasempatik sistem uyarılması ile nazal konjesyon ve seröz karakterde akıntı oluşmaktadır. Bu durum, soğuk, kuru hava ve iritanlara karşı burun mukozasının verdiği fizyolojik bir yanıt olup, solunan hava nemlendirilir, ısıtılır ve partiküllerden arındırılarak alveollere ulaştırılması sağlanmış olur. Bu yanıtın uygunsuz olduğu durumda burunda tıkanıklık ve akıntıya yol açarak VMR tablosu oluşmaktadır.¹⁸

Rinitler en sık karşılaşılan hastalık gruplarından biri olup değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda görülme sıklığı %10-40 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. VMR'li hastalarda oluşan yakınmalar alerjik rinitli hastalarda olduğu gibi kişinin iş ve sosyal hayatını etkilemektedir. Aynı zamanda rinit şikayetlerinin ve rinit komplikasyonlarının tedavi giderleri ve dolaylı işgücü kayıplarıyla VMR ciddi bir sosyoekonomik soruna neden olmaktadır^{16,19}.

Alerjik rinitlerin morbiditesi, sıklığı, yaşam kalitesi üzerine etkileri, yaş dağılımı ve ekonomik boyutu konusunda çok geniş çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, tanımlanması üzerinde henüz görüş birliği olmayan VMR için yapılan prevalans çalışmaları yeterli değildir. Epidemiyolojik çalışmalar kronik

rinitli hastaların yaklaşık %50'sinin alerjik olmadığını göstermektedir^{4,20}. Epidemiyolojik çalışmaları güçleştiren başka bir durumda aynı olguda alerjik rinit ile nonalerjik rinitin değişik zamanlarda görülebilmesidir. Yapılan retrospektif bir çalışmada saf alerjik rinit % 43, saf nonalerjik rinit %23 ve ikisi birlikte %34 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde toplumda nonalerjik rinit prevalansının yaklaşık olarak %57 oranında olduğunu görülmektedir. Pozitif deri testi ile birlikte alerjik rinit yakınmaları olan olgularda yaşlandıkça, test negatifleşip nonalerjik rinit yakınmaları başlayabilmektedir^{21,22}. Özgül bir tanısal test pozitifliği tespit edilene kadar nonalerjik rinitlerin spesifik bir tanıdan çok içinde çeşitli alt grupları içeren bir sendrom olduğu öne sürülmektedir⁴.

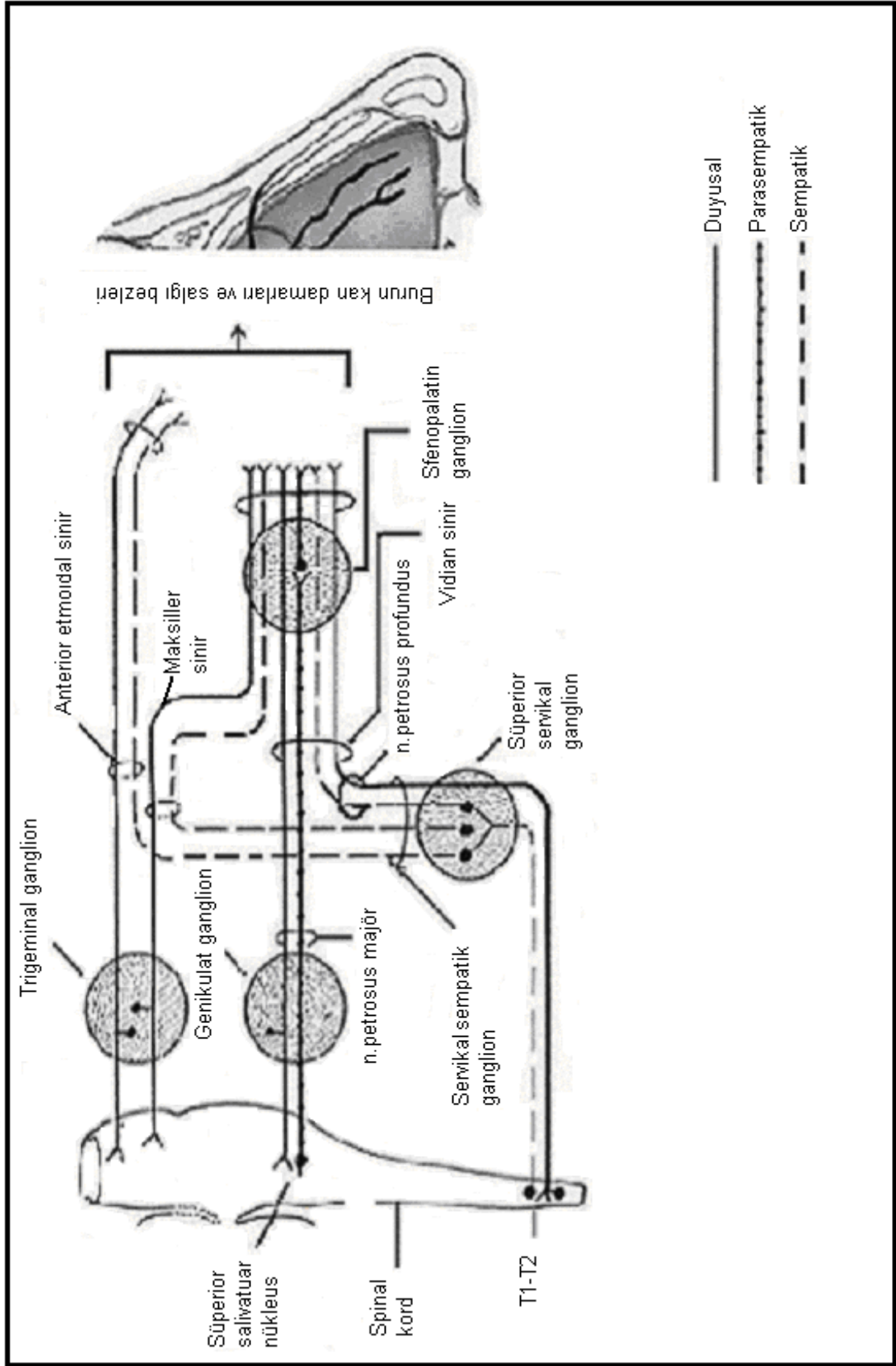
Burun Mukozasının Otonomik İnervasyonu

Burun mukozasının otonomik inervasyonu sempatik ve parasempatik sistem ile sağlanmaktadır. Parasempatik lifler fasiyal sinir içinde taşınmakta olup, burun mukozasına dağılımında ise trigeminal sinir dalları kullanılmaktadır. Sempatik lifler ise spinal kord içinde taşınır, dağılımı süperior servikal gangliyon ile olmaktadır²³.

Parasempatik inervasyon

Burun mukozasının parasempatik inervasyonu pons ve bulbus arasındaki bileşkede bulunan süperior salivatuvar nükleusta başlar²³. Sekretomotor lifler bu noktada n. intermedius'a (Wirsberg siniri) girer²⁴. Bu sinir beyin sapı ve internal akustik kanal arasında seyrederken, internal akustik kanalda fasiyal sinirin motor lifleri ile birleşir. İnternal akustik kanalın ön ucunda keskin bir dirsek yapar ve orta kulak kavitesinin medial duvarına yönelir, genikulat gangliyonu çaprazladıktan sonra lifler n. petrosus majör adını alır ve temporal kemiğin çatısından orta kulak boşluğuna girer. Petröz kemik üzerinde medialde seyreder. Foramen lacerum içinde internal karotid arterin yüzeyinde seyrederek petröz piramitten aşağıya inerek temporal ve sfenoid kemik arasındaki bileşkede karotid arter lateral duvar yüzeyinde seyrederek pterigoid kanala girer ve sempatik lifler ile birleşerek Vidian siniri oluşturur. Pterigoid fossayı çaprazladıktan sonra pregangliyonik, parasempatik, sekretomotor lifler sfenopalatin gangliyona girer ve sinaps yaparak postgangliyonik lifler olarak nazal mukoza ve submukozal glandlara dağılır²³. Vidian sinirin son dağılımları trigeminal sinirin maksiller dalı ile olmaktadır^{23,25}(Şekil 1).

Sfenopalatin gangliyonda sinaps yaptıktan sonra postgangliyonik lifler sfenopalatin foramende medialde seyreder ve maksiller sinirin sfenopalatin dallarını vererek nazal kavite lateral duvarı ile septumun inervasyonunu sağlar. Posterior nazal ve nazopalatin sinir yalnız genel duysal lifleri içermez, parasempatik ve sempatik sekretomotor lifleride içerirler. Benzer şekilde nazopalatin sinir insiziv foramenden geçer ve damak ön kısmındaki müköz glandlara sekretomotor lifler taşır. Sert damağın arka bölümü ve yumuşak damağın sekretomotor lifleri n. palatinus majör ve minör ile taşınmaktadır²³. Postgangliyonik parasempatik nöronlar esas olarak asetilkolin salgılamakta olup, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), peptidin histidin metiyonin (PHM) ve



Şekil 1 : Burun mukozasının otonomik sinir sistemi inervasyonu.

peptidin histidin izolösini (PHI) gibi diğer aracı maddeler sinirin depolarizasyonu sonucu salgılanabilmektedir⁴. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin hızlı bir şekilde asetilkolinesteraz ile yıkıma uğramakta olup asetilkolin yapımı ve yıkımı arasındaki denge hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir²⁶. VIP ve ilişkili peptidler adenil siklazı aktive ederek antienflamatuar bir etki göstermektedirler. Kolinerjik sinirlerden asetilkolin ve duyuusal sinirlerden taşıkininlerin salınımını düzenlemektedirler²⁷. Asetilkolin salınımı vazodilatasyon ve artmış salgı bezi aktivitesine neden olmaktadır. Düşük oranda sinir uyarımında asetilkolin tek başına damarlar üzerinde etki gösterebilmektedir. Yüksek orandaki uyarımında ise VIP, atropine dirençli vazodilatasyona neden olup, asetilkolin salınımını baskılamaktadır²⁸.

Postgangliyonik parasempatik liflerin nazal sekresyon oluşumundaki etkileri burun damarları üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Dört tip muskarinik reseptör (M1→M4) ve beş tip muskarinik reseptör geni (m1→m5) tanımlanmıştır. M3 ve daha az oranda da M1 muskarinik reseptörlerinin nazal bezlerin sekresyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir. M3 muskarinik reseptörler bezler, arteriyoller ve venler üzerinde en fazla bulunan muskarinik reseptör alttipi olup, alt konkanın fizyolojisinde önemli bir role sahiptir^{29,30}.

Sempatik inervasyon

Sempatik lifler, torakal 1. ve 2. segmentlerde spinal kordun intermediolateral hücre kolonundan başlayıp, spinal kordun ventral kökü ile 1. torasik spinal sinire girdikten sonra ramus communicans alba ile 1. torasik sempatik gangliyona girerler. Lifler gangliyonda sinaps yapmadan sempatik zincir içinde süperior servikal sempatik gangliyona kadar çıkar ve burada sinaps yaparlar. Postgangliyonik sempatik lifler baş bölgesi ve burun mukozasının çeşitli kısımlarına dağılır. Postgangliyonik sempatik liflerin büyük bir kısmı süperior servikal gangliyonda yukarı çıkar ve internal karotid arter siniri adını alır ve internal karotid arterle birlikte seyreder. Karotid kanalı çaprazladıktan sonra bu lifler n. petrosus profundus adını alır ve sfenoid kemiğin arka sınırında karotis arterinden ayrılır ve pterigoid kanala girerek n. petrosus majör ile birleşir²³. Postgangliyonik sempatik sinirlerde esas nörotransmitter noradrenalin olmakla birlikte nöropeptid Y (NPY) ve pankreatik polipeptid gibi nörotransmitterler de tanımlanmıştır^{28,31}. Noradrenalinin etkileri arterler, arteriyoller ve venöz yapılar üzerine iken NPY sadece arteriyolar konstrüksiyona

neden olmaktadır²⁸. NPY'nin postsinaptik Y_1 ve presinaptik Y_2 reseptörleri tanımlanmıştır. Postsinaptik Y_1 reseptör aktivasyonu, noradrenalinin etkisinden daha uzun bir vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Presinaptik Y_2 reseptör aktivasyonunda ise postsinaptik noradrenalin ve NPY salınımı inhibe olmaktadır³². NPY burun hava akımına karşı dirençte azalmaya ve bradikinin ile indüklenen plazma ekstravazasyonunda azalmaya neden olmaktadır³³. NPY hapşırık ve kaşıntıyı; alerjen, kapsaisin ve bradikinin ile uyarılan burun akıntısını azaltmaktadır. Ayrıca parasempatik ve duyuşal sinir uçlarından nörotransmitter salınımını da azalttığı düşünölmektedir³⁴. Adrenerjik reseptörlerin α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{2C} ve β_1 , β_2 , β_3 şeklinde çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır³³. Sempatik sistem aktivasyonu ile sonuç olarak vazokonstrüksiyon ve nazal sekresyonda azalma olmaktadır^{15,23,28,33}.

Nazal mukozanın duyuşal inervasyonu olfaktor sinir ve trigeminal sinirin maksiller ve oftalmik dalı ile sağlanmaktadır. Trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanan anterior etmoidal sinir, nazal septumun ön, orta ve üst kısımları ile burun yan duvarının duyuşal inervasyonunu sağlar³¹. Böylece trigeminal sinir burnun hem duyuşal, hem de mukozam yapılarının otonomik inervasyonunu sağlamaktadır. Burun arterlerinin, sinüzoidlerin ve diğer venöz damarlarının adventisyasında duyuşal nöronlar bulunmaktadır. Bu nöronlar trigeminal sinirin birinci ve ikinci bölömlerinden kaynaklı nosiseptif tip C nöronlar olup substans P (SP), kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), gastrin salıcı peptid (GRP) ve nörokinin A (NKA) gibi nöropeptidleri içermektedir. Isı, mekanik travma, histamin, bradikinin, kapsaisin, serotonin, formaldehit, nikotin, sigara dumanı, hidrojen ve potasyum iyonları gibi kimyasal maddeler aracılığı ile nöral depolarizasyona neden olmaktadır. Nosiseptif tip C lifleri uyarıldığında bazı nöropeptidlerin salınımına yol açmakta olup vazodilatasyon ve burun mukozası bezlerinin salgısında artışa neden olmakta ve bu olay nosiseptif nöron akson cevabı olarak isimlendirilmektedir^{8,33,34}. SP bağlayan NK-1 reseptörü, NKA bağlayan NK-2 reseptörü ve NKB bağlayan NK-3 reseptörü olarak üç tip spesifik taşıkinin reseptör proteini tanımlanmıştır. SP arteriyel damarlar üzerindeki etkilerini endotelial hücreler üzerindeki NK-1 reseptör aktivasyonu ile göstermekte ve nitrik oksit (NO) salınımını indölemektedir. SP'nin, vazodilatasyon, vasköler permeabilite artışı, mukus sekresyonu, seröz hücre

ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin sentezi, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu, lökosit kemotaksisi gibi etkileri tanımlanmıştır³³.

CGRP bağlanma yerleri özellikle arteriyel damarlar üzerinde bulunmaktadır ve muhtemelen vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabiliteye neden olduğu sanılmaktadır. 35 µg CGRP dozuna kadar insan nazal mukozasında topikal uygulamasında bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir³³.

Nötral endopeptidaz (NEP) ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) gibi peptidolitik enzimlerin de nazal mukozanın nörojenik inflamasyonunda rolü olduğu sanılmaktadır³³. NEP epitelyal hücrelerde ve submukozal bezlerde bulunmakta olup viral enfeksiyonlarda azalmakta, sigara dumanı ve ozon etkisi ile tahrip olmaktadır. Bunların sonucunda bu proteazın seviyesinin düşmesi nöropeptidlerin proenflamatuar etkilerinin artmasına ve aşırı rinit yakınmalarına neden olmaktadır⁴.

Nonalerjik Rinitte Patofizyoloji

Dış uyarılara karşı oluşan nazal yanıt esas olarak mukozal kaynaklı olup, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık gibi dört temel semptom ortaya çıkarmaktadır⁴.

Burun tıkanıklığı

Burun tıkanıklığı temel olarak submukozal kapasitans damarlarındaki artmış kan akımına bağlıdır. Mukozal kan akımı kontrolü sempatik sistem ile sağlanırken, parasempatik sistemde buna katkıda bulunmaktadır. Sempatik uyarı çıkışı, hipotalamus kaynaklı olup, süperior servikal gangliyonda sinaps yapar, karotid pleksusdan geçer ve parasempatik lifler ile birleşerek Vidian sinirini oluşturur (Şekil 1). Kombine sempatik ve parasempatik lifler sfenopalatin gangliyondan çıkarak burun mukozası inervasyonunu sağlarlar⁴.

Nazal kavitedeki damar yatağı; kan akımını kontrol eden rezistans damarları, filtrasyon ve absorpsiyon yapan değişim damarları ve kan volümüne yanıt veren kapasitans damarları olarak üç gruba ayrılır. Arteriyoller ve prekapiller sfinkterler kan akımına karşı oluşan vasküler rezistansın %80' den fazlasını sağlarlar. Kapillerler temel değişim damarları iken venler ve venöz sinüzoidler kapasitans damarlarıdır. Nazal arteriyovenöz anastomozların görevi muhtemelen ısı değişikliklerini kontrol etmektir. Rezistans damarların sempatik kontrolü bölgesel kan akımını kontrol ederken, kapasitans damarlarının sempatik tonu nazal direnci düzenlemektedir. Venöz sinüzoidler temel olarak alt konkada ve karşısındaki nazal septumda bulunmaktadır. Bu bölge nazal hava akımını etkilemekte olup, bu bölgenin tıkanması nazal dirençte artmaya neden olmaktadır^{4,31}.

Kapasitans damarlarının vasküler tonu; metabolik ve vazoaaktif maddeler, ısı değişiklikleri ve nörotransmitterlerden etkilenmektedir. Sempatik kontroldeki döngüsel değişiklikler normal kişilerin %80'inde görülen konjesyon ve dekonjesyon evrelerinden oluşan nazal döngü adı verilen fizyolojik olaya neden olmaktadır. Nazal döngü, nazal konjesyonu olan kişilerde daha çok fark edilmektedir. Sempatik otonomik kontrol ortadan kalktığında nazal direnç ve konjesyon artmaktadır^{4,21,37}.

Burun akıntısı

Sempatik, parasempatik ve duysal sinirler nazal kavitede vazodilatasyon, vazokonstrüksiyon, plazma ekstravazasyonu ve erektil doku dolgunluğu gibi vasküler olayları kontrol ederler.

Nazal septum ve konkalar, goblet hücreleri, silyalı ve silyasız hücreler ve bazal hücreler içeren tipik yalancı çok katlı solunum sistemi epiteli ile kaplıdır. Kolumnar hücreler 25µm boyunda ve 7µm genişliğinde olup bazal membran üzerinde gittikçe incelerek 2-4 µm'ye inmektedir. Her hücre 300-400 adet mikrovillus içermektedir. Bu mikrovilluslar 2µm uzunluğunda ve 0.1µm çapında olup parmak şeklinde sitoplazmik uzantılar göstermekte olup nazal mukoza yüzey alanını arttırmak ve kurumayı önlemek gibi fonksiyonları vardır. Silyalar yaklaşık 6µm uzunlukta ve 0.25µm çapındadırlar³⁸. Nazal mukozadaki epitelyal bağlantılar intertisyel sıvı miktarını kontrol ederek nazal kaviteye giden hava akımını düzenlerler. Bradikinin ve SP gibi faktörler epitelyal hücre fonksiyonlarını etkilerler. Epitel tabakasının altında kapillerler ve postkapiller venüllerden oluşan yoğun bir ağ vardır. Bu zengin ağ tabakası submukozal salgı bezleri etrafında da bulunmaktadır. Salgı bezleri seröz ve müköz hücreleri içermektedir. Müköz hücrelerin sekresyonları yüksek moleküler ağırlıklı mukoglikoproteinler içermekte ve respiratuar mukusun jel fazını (0.5-2.0 µm kalınlığında) oluşturmaktadır. Seröz hücreler laktoferin, lizozim ve sekretuar immünglobulin A gibi nonspesifik anti bakteriyel savunma proteinlerini üretmektedir. Seröz sıvı sol fazını oluşturmakta ve yaklaşık 7-10µm kalınlığındadır. Bez hücreleri genel olarak parasempatik kolinerjik sistem tarafından kontrol edilmekte olup, lökotrienler, prostoglandinler, elastaz ve kimaz gibi lokal faktörlerden de etkilenmektedir^{33,39}.

Burun mukoza yüzeyi yaklaşık olarak 150 cm² olup günde 0.5-1 ml / cm² mukus üretmektedir³¹. Nazal salgıların yaklaşık %95'ini su oluşturmakta olup geri kalanı glikoprotein ve iyon kombinasyonundan teşkil olmaktadır. Su ve iyonlar esas olarak seröz bezlerden salgılanmakta ve kapiller ağdan transüstasyonla meydana gelmektedir. Lamina propriadaki goblet hücreleri ve serömüköz bezler müsin üretirler. Müsin, hücre içindeki golgi cisimciğinde yapılır ve 1-2 µm' lik damlacıklar halinde ekzositoz yolu ile salınırlar. Goblet hücreleri direk temasa yanıt verir iken seröz ve müköz bezler parasempatik kontrol altındadır. Erişkin nazal mukozasının her mm²'de 5700-11000 goblet

hücreleri bulunmakta olup septumun alt kısmında ve konkalarda yoğun olarak bulunmaktadır. Müköz hücreler ve goblet hücreleri asidik glikoproteinler (siyalomüsin ve sülfomüsin) salgılar iken seröz hücreler nötral glikoproteinler (fukomüsin), enzimler (lizozimler ve laktoferrin) ve IgA salgılamaktadır. IgA nazal sekresyondaki toplam proteinlerin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Mukusun kuru ağırlığının %80'nini glikoproteinler oluşturmaktadır. Normal bir nazal sekresyonun %95'ini su, %2-3'ünü protein ve glikoproteinler, %1'ini lipidler, %1'ini mineraller ve %0.02'sini DNA oluşturmaktadır³⁹. Nazal sekresyonun yapısı tablo 1'de özetlenmiştir⁴.

Tablo 1: Nazal sekresyon içeriği.

Plazma proteinleri	Enflamatuar mediyatörler
Albumin	Histamin
İmmünglobulinler (IgA, IgE, IgG, IgM, IgD)	TAME esteraaz
Karboksipeptidaz N	PGD ₂
Anjiotensin dönüştürücü enzim	Bradikinin
Kallikrein	LTC ₄
Seröz hücre ürünleri	Triptaz
Laktoferrin	Majör basic protein
Lizozim	Hücreler
Sekretuar IgA	Makrofajlar
Nötral endopeptidaz	Mast hücreleri
Aminopeptidaz	Eozinofiller
Ürik asit	Nötrofiller
Glandulin	Diğerleri
Peroksidaz	Kalsitonin geni ile ilişkili peptid
Müköz hücre ürünleri	Üre
Müköz glikoproteinler	
Transüstasyon ürünleri	
Su ve iyonlar	

Nazal mukozadaki seröz ve müköz salgı bezleri uyarıldığında nazal sekresyonda artış olmaktadır. Mukus üretimi ve sekresyonu beyin sapındaki süperior salivatuvar nükleusdan gelen parasempatik kontrol altındadır. Postgangliyonik parasempatik liflerin nazal sekresyon oluşumundaki etkileri nazal damarlar üzerine olan etkilerinden daha fazladır. M3 ve daha az oranda da M1 muskarinik reseptörlerinin nazal submukozal salgı bezleri sekresyonunda görevli olduğu gösterilmiştir. M3 muskarinik reseptörleri glandlar, arteriyoller ve venler üzerinde en fazla bulunan muskarinik reseptör alt grubu olup alt konka fizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Metakolinle yapılan provokasyon testlerinde bu reseptörler üzerinden nazal sekresyonda artış olmaktadır^{4,21,29}.

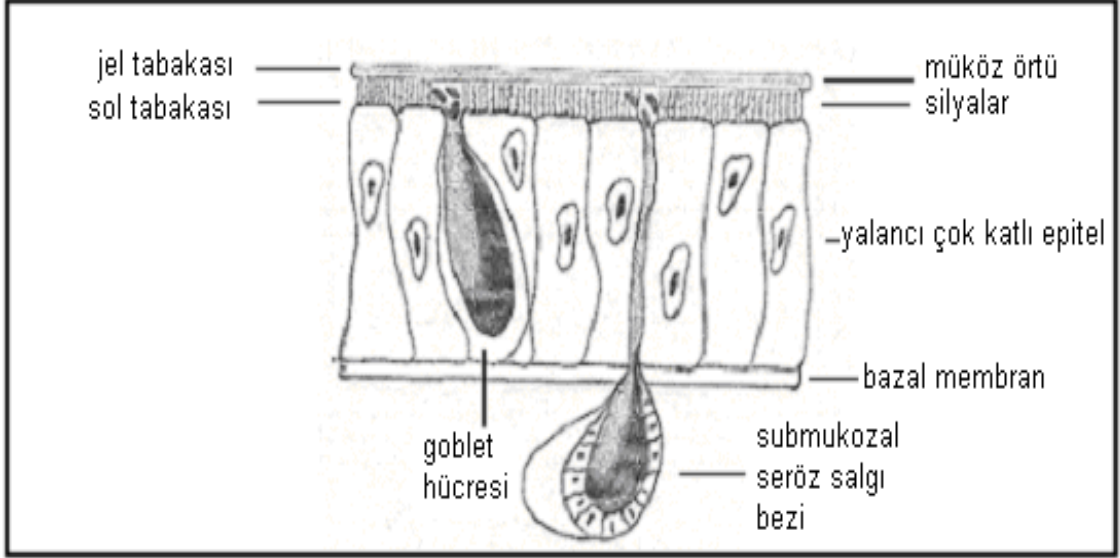
Seröz bezlerden salgılanan sıvı daha az visköz olup laktoferin, lizozim, salgısal IgA ve IgM gibi anti bakteriyel proteinler içerir. Seröz sıvı nazal salgının sol tabakasını oluşturur iken submukozal müköz bezlerden salgılanan mukoglikoproteinler ise nazal mukusun jel fazını yapar. Mukozal yüzeyde jel faz, seröz sol fazın üzerinde yer alır. Epiteyal silyalar sol tabakasının içinde hareket ederek jel fazı ilerletilerek partiküller, enfeksiyöz ajanlar ve diğer debrisler farenkse yönlendirilerek uzaklaştırılmış olur^{4,21} (Şekil 2)..

Burun akıntısının oluşmasında submukozal bezlerin aşırı uyarılması dışında kan damarlarından plazmanın damar dışına çıkışı da rol oynamaktadır. Burada etkili olan kimyasal ajanlar SP, histamin, kinin ve lökotrienlerdir. Plazmanın damar dışına çıkışı arteriyovenöz basıncın etkisi ile pencerele kapillerlerden olmaktadır³³. Epiteyal hücreler arasındaki sıkı bağlar nazal kaviteye geçecek intertisyel sıvı miktarını belirler ve bu bağlar enflamatuvar ve hidrostatik faktörlerden etkilenir. Ekstravaze olan plazma, albumin, immünglobulinler, kinin faktörleri, pıhtılaşma faktörleri, kompleman, pıhtılaşma ve fibrinolizis faktörlerini içerir. En belirgin ve ani plazma ekstravazasyonu nosiseptif uyarı ile olmaktadır⁴.

Burun kaşıntısı ve hapşırık

Kaşıntı ve hapşırık refleksleri duyuşal sinir uçlarının uyarılması ve santral nöral refleksler aracılığı ile oluşmaktadır. Nazal kavitenin duyuşal inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalı ile sağlanmakta olup, afferent nöronları küçük çaplı ve C tipi miyelinsiz lifler olup nosiseptif lifler olarak adlandırılmaktadır. Bu lifler ayrıca nonadrenerjik nonkolinerjik peptiderjik lifler olarak da isimlendirilirler ve duyuşaları nazal mukozadan beyin sapı ve serebral kortekse götürürler. Sıcaklık, mekanik travma, ozmolar değişiklikler, vasküler distansiyon, kapsaisin ve histamin gibi spesifik kimyasal uyarılar nöral depolarizasyona neden olmaktadır. Duyular, karıncalanmadan kaşıntı ve ağrıya kadar değişik karakterlerde olabilmektedir. Parasempatik sistemden gelen refleksler, saniyeler içinde hapşırık ve nazal sekresyonda artış ile kendini gösterir. Tip C duyuşal nöronların CGRP, SP ve NKA gibi nöropeptidleri de içermekle birlikte klasik nörotransmitteri asetilkolindir. Sinir uyarısı ile depolarizasyon olur ve santral sinir sistemine afferent uyarı gönderilirken bu nöropeptidler açığa çıkarak lokal bir nörojenik enflamasyona yol açarak kan akımını ve nazal submukozal bez sekresyonunu etkilemektedirler. Bu

nöropeptidler endotelial bağları etkileyerek plazma çıkışına neden olurlar. Bu nöropeptidlerin reseptörleri salgı bezlerinde bulunmaktadır. VIP bağlanma noktaları nazal epitelde, salgı bezlerinde ve damarlarda bulunmakta ve salınımında vazodilatasyona ve nazal sekresyonda artışa neden olmaktadır. Postganglionik sempatik sinirlerde NPY bulunmakta ve damarlar üzerindeki sempatik etki noradrenalinin kısa süreli aktivitesi ve NPY'nin uzun süreli aktivitesi ile sağlanmaktadır^{4,8,34,35}.



Şekil 2 : İnsan nazal mukozasının şematik görünümü.

Nonalerjik Rinit Sınıflaması

Rinitler genel olarak alerjik ve nonalerjik olmak üzere iki grupta incelenmekle birlikte Uluslararası Rinit Çalışma Grubu 1994 yılında rinitleri Tablo 2 'deki gibi sınıflandırmıştır⁴⁰.

Tablo 2: Rinit sınıflaması.

1.Alerjik rinitler Mevsimsel Yıllık
2.Enfeksiyöz rinitler Viral, bakteriyel, fungal, protozoal,
3.Nonalerjik ve nonenfeksiyöz rinitler Vazomotor rinit (VMR) Non-alerjik eozinofilik rinit (NARES) Rinitis medikomentosa Mesleki rinit Hormonal rinit İlaçlara bağlı rinitler Gustatuar rinit Atrofik rinit
4.Rinitleri taklit eden durumlar Yapısal problemler Granülomatöz hastalıklar Polipler Tümörler Beyin omurilik sıvısı rinoresi

1.Vazomotor rinit

Yaklaşık 50 yıl kadar önce ilk tanımlaması yapılmasına rağmen üzerinde kabul görülen net bir isimlendirme olmamakla birlikte, perennial nonalerjik rinit, idiyopatik rinit, nonalerjik noneozinofilik rinit, intrinsik rinit, otonomik rinit şeklinde de adlandırılmaktadır^{1,5,15,23,41,42,43}. Primer semptomları burun tıkanıklığı ve akıntısı olmakla birlikte; kaşıntı ve hapşırık nadiren de olsa görülebilmektedir^{15,22,44}. Yapılan çalışmalarda VMR'lilerin majör semptomu burun tıkanıklığı iken, alerjik rinitli hastalarda akıntı, kaşıntı ve göz irritasyonu daha ön planda bulunmuştur. Astımla birlikte görülme sıklığı alerjik rinitte daha yüksek olup, yakınmaların ağırlığı yönünden VMR sadece burun tıkanıklığı yada sadece burun akıntısı hakimiyetinde geçebilir⁴⁵. VMR, genelde diğer etiolojik

nedenlerin ortaya konulamadığı veya diğer nonalerjik rinit tiplerinin ekarte edildiği durumlarda konulabilen bir tanıdır. Rinit yakınmalarını açıklayan alerjik, enfeksiyöz, yapısal bir neden, ilaç kullanımı veya eşlik eden bir sistemik hastalık yoktur. Bir diğer deyişle VMR tanısı için deri testleri negatif olmalı, serum IgE seviyesi normal düzeyler içinde olmalı ve nazal sitolojide eozinofili bulunmamalıdır²². VMR genelde orta yaş erişkinlerde görülmekte olup, 50 yaş üzerinde görülen kronik rinitlerin en yaygın nedenidir ve ileri yaşlarda ortaya çıkan bir rinit tablosu aksi ispat edilene kadar VMR olarak kabul edilmelidir⁴. Alerjik rinit yakınmaları hastaların yaklaşık %70'de 20 yaşından önce ortaya çıkmaya başlar iken VMR'li hastaların ise %70'i 20 yaşından sonra semptomatik olmaya başlamaktadır^{4,22}. VMR'in genel popülasyondaki prevalansı %5-10 olarak hesaplanmış ve bayanlar lehine bir artış gözlenmektedir⁴⁶.

Patofizyoloji

VMR, alevlenmeler ile karakterize, yıl boyu süren, ani başlayan ve genellikle kısa süreli burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı, nadiren de kaşıntı ve hapşırık şikayetlerinin olduğu, hiperreaktif bir burun mukozası hastalığıdır. Alerjik rinite göre VMR patofizyolojisi daha az bilinmektedir. Kişinin otonom sinir sistemi dengesinin, fizyolojik yapısının ve psikolojik durumunun bu yanıtın şiddeti üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir^{23,1,2,47}. Nazal kan akımındaki değişiklikler, artmış nazal sekresyon, epitelyal hücre disfonksiyonu ve nöropeptid fonksiyon dengesizliğinin şikayetlerin ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir. VMR'li hastalarda artmış bir vazomotor refleks açık olarak gösterilememiş olsa da bu kişilerin iritanlara karşı daha hassas olduğu yada nazal reflekslerin nöral kontrolünde bir dengesizlik olduğu görülmektedir^{4,21}. Bu hastaların nazal mukoza elemanlarının hücresel düzeyde sinir uyarımına aşırı yanıt geliştirdiği gösterilmiştir⁴⁸. Hastalar oda veya vücut yüzeylerinde meydana gelen ısı değişikliklerine, soğuk ve kuru havaya, yüksek nem, sigara dumanı, boya, çamaşır suyu, parfüm gibi keskin kokulara, egzoz dumanı ve diğer inhale edilen rahatsız edici maddelere karşı ani gelişen burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı gibi aşırı yanıtlar gösterebilmektedirler^{4,16,21,49,50}. Bu aşırı yanıt, metakolin, kapsaisin ve histaminle yapılan uyarma testleri ile gösterilmiştir^{21,48,51,52,53,54}. Ayrıca kuru ve soğuk hava ile yapılan çalışmalarda nazal hiperreaktivite gözlenmektedir^{55,56}. Pozisyonel rinomanometrik çalışmalarda VMR'li hastalarda arkaya yaslanma veya sırtüstü yatma

durumlarında nazal dirençte %80'den fazla artış olmakta ve VMR'li hastaların vücut pozisyonundaki değişikliklere karşı konkaların anormal bir cevap verdiği gösterilmektedir. Ek olarak dalma refleksi (yüze soğuk su uygulandığında oluşan bradikardi ve periferik vazokonstrüksiyon) oluşturulduğunda VMR'li hastalarda nazal direnç artışı normal kişilere göre daha fazla olmaktadır. Bu bulgularda yine VMR'li hastalarda anormal nazal otonomik kontrolü düşündürmektedir¹. Ayağa soğuk su uygulaması yapılan VMR'li hastalarda nazal volümde meydana gelen azalmanın nedeni olarak nazal mukoza sempatik vazomotor yanıtının inhibe olduğu öne sürülmüştür⁵⁶

Nazal mukoza sempatik (adrenerjik), parasempatik (kolinerjik) ve peptiderjik (nonadrenerjik, nonkolinerjik) sinirler ile inerve olmaktadır. Sempatik sistem vazokonstrüksiyon ve nazal sekresyonda azalmaya neden olur iken parasempatik sistem vazodilatasyona ve nazal sekresyonda artışa neden olmaktadır. VMR'de, parasempatik sistemin sempatik sistemden daha fazla çalıştığı, dengenin parasempatik sistem lehine bozulduğu öne sürülmektedir^{57,58,59,60,61}. Parasempatik sistem aktivasyonu bu kişilerde yalnız burunda değil otonomik sistemin etkilediği tüm sistemlerde de görülebilmektedir. VMR'li hastalarla yapılan çalışmalarda aksiller bölgeye uygulanan basınç ve egzersize karşı nazal direnç artışı şeklinde değişiklikler görüldüğü bildirilmiş ve bu hastalarda sempatik sistem hipoaktivitesi yada sempatik ve parasempatik sistem arasındaki bir denge bozukluğu olduğu sonucuna varılmıştır^{62,63}.

Peptiderjik sinirlerden salgılanan nöropeptidlerin de VMR patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir^{4,5}. Peptiderjik sinirler; NO, VIP, NPY, SP, NKA ve CGRP gibi nörotransmitterler kullanmaktadır. İki peptiderjik sinir sistemi tanımlanmış olup, birincisi klasik nörotransmitterlerle birlikte olanlardır. Bunlar özellikle kolinerjik sistemde asetilkolin ile birlikte bulunan VIP ile NO ve adrenerjik sistemde noradrenalin ile birlikte bulunan NPY'dir. İkinci bölüm C-liflerinde bulunanlardır ve duyuşal nöropeptidler olarak da bilinen SP, NKA ve CGRP olarak tanımlanmıştır⁶.

Mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, nötrofiller ve lenfositler gibi enflamatuar hücrelerin alerjik rinitteki rolleri ortaya konmuş olmasına rağmen VMR'deki etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Ancak IgE'ye bağılı olmayan immünolojik yanıtların VMR'de rolü olduğu düşünülmektedir. Alerjik rinitlerde görülen IgE'lerin mast hücre duvarına bağlanması ve sonrasında gelişen

mekanizmalarla mast hücre degranülasyonunun oluşması dışında, IgE'ye bağlı olmadan mast hücre degranülasyonu VMR patofizyolojisini açıklamaya çalışan diğer bir mekanizmadır. Soğuk veya kuru hava gibi immünolojik olmayan bir uyarının burun sekresyonlarının hiperozmolalitesine ve kurummasına yol açtığı, bununda mast hücre degranülasyonuna neden olduğu, açığa çıkan histamin ve diğer kimyasal aracı maddelerin rinit sürecini başlattığı gösterilmiştir^{4,64} VMR'li hastalarda doku mast hücresi oranı alerjik rinitli hastalardan daha yüksek oranda olduğu, dokudaki eozinofil oranı ile epitelyal hasar arasında direk bir ilişki olmasına rağmen, mast hücresi oranı ile epitel hasarı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir⁶⁵

VMR'de enflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmekte olup, nükleer faktör-κB, interlökin-1 için transkripsiyon faktörü, tümör nekroz faktör-α, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör ve NO'in VMR patofizyolojisinde rolü üzerinde çalışmalar yapılmıştır⁴⁶. NO vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve muhtemelen glandüler sekresyon ve respiratuvar epitel silya fonksiyonlarında etkili olmaktadır^{66,67,68,69}. VMR'li hastaların kavernoöz sinüs vasküler düz kas hücrelerinde NO sentetaz aktivitesinde artış gözlenmiştir^{66,70}.

Yaşlanma ile nazal mukozada silyalı epitelden çok katlı yassı epitel metaplazi olmakta, goblet hücresi ve submukozal bez sayısı ve kavernoöz doku kanlanması azalmaktadır. Burun kurumaya ve kabuk yapmaya eğilimlidir. Kan damarlarındaki tonus da azaldığından burun tıkanıklığı belirgin hale gelir. Nazal mukozada meydana gelen bu değişiklikler VMR'in daha geç yaşta ortaya çıkma nedeni olarak düşünülmektedir⁴.

VMR oluşum mekanizmaları arasında nazal travmanın rolü olduğu iddia edilmiş olup, nazal travma geçiren 802 hastada VMR gelişme oranı %11 olarak bulunmuştur. Travma sonucunda VMR oluşumunda nazal mukozadaki parasempatik sinir uçlarının uyarılması veya lokal refleksler ile salınan nöropeptidlerin etkisi olduğu öne sürülmüştür²⁶.

Klinik

Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, kaşıntı ve hapşırma etyolojisi ne olursa olsun her rinit tipinde ortaya çıkabilmektedir. Belli rinit tiplerinde bazı semptomların ağırlıklı olduğu bilinmesine karşın semptomatolojiyi kesin sınırlar ile ayırmak mümkün değildir. VMR'li hastalarda genellikle burun tıkanıklığı ve sulu burun akıntısı görülmekte iken, kaşıntı ve hapşırık şikayetleri de tabloya

eklenebilmektedir. Semptomların ortaya çıkışına, sıklıkla ani ısı ve hava değişiklikleri yol açmaktadır. Hastalık yılboyu görülmesine karşın, ev ile evdışı arasındaki ısı farkının en fazla görüldüğü sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmektedir. Sabahları dışarıda soğuk hava ile karşılaşılınca başlayan sulu burun akıntısı ve tıkanıklığı bu hastalığın tipik bir örneğidir^{16,45}.

Tanı

Tanıda bütün diğer rinit tipleri ve rinite sebep olabilecek etkenler ayırt edilmelidir. Ayrıntılı bir öykü alınması, laboratuvar bulguları ve tam bir kulak burun boğaz muayenesi şarttır. Öyküde alerjenle karşılaşma, atopi, aile öyküsü, evcil hayvan teması alerjik riniti destekler. Aspirin ve diğer antienflamatuar ilaçlar, antihipertansifler, antidepresanlar, östrojen preparatları ve topikal oftalmik β -adrenerjik bloker gibi ilaç kullanımında ilaca bağlı rinitler, topikal dekonjestanların suistimalinde ise rinitis medikamentoza düşünülmelidir. Gebelik durumunda gebelik riniti, aşırı erotik stimulus veya stres gibi duygusal durum değişikliklerinde emosyonel rinit, karaciğer hastalıkları ve hipotiroidi durumunda hormonal rinit, meslek ortamının özellikleri mesleki rinit düşünülmelidir^{1,18}. Yakınmaların başlama yaşı önemli olup, alerjik rinit genç yaşlarda, VMR ise daha çok ileri yaşta ortaya çıkmaktadır^{4,21,22}. Alerjik rinit ve VMR'in öykü ile ayırıcı tanısı tablo 3'de özetlenmiştir¹.

Dekonjesyon öncesi ve sonrası yapılacak anterior rinoskopi ve nazal endoskopi diğer rinit nedenlerinin ve rinit benzeri durumların ayırt edilmesine olanak tanır. Burun muayenesinde nazal mukoza pembe, beyaz veya mavi renkte olup, diğer nonalerjik rinit tiplerinden farksızdır. Septum deviasyonu ve perforasyonu, koanal atrezi, yabancı cisim, tümör ve poliplerin yanı sıra, sıklıkla görülen enfeksiyöz rinitlerin hiperemik veya pürülan akıntısı tanıda yardımcıdır. Nazofarenks tümörleri, antrokoanal polip ve özellikle çocuklarda rinite neden olan adenoid vejetasyon gözden kaçırılmamalıdır. Sarkoidoz gibi granümatöz hastalık tanısı için şüphe duyulduğunda alt konkadan biyopsi alınmalıdır. Nonalerjik rinit tanısı için serum total IgE seviyesi normal sınırlarda olmalı, RAST ve cilt testleri negatif olmalıdır. Ancak bu pratikte her zaman mümkün olmamakta, parazitik enfeksiyonlar, rekürren piyodermalarla karakterize hiperimmünglobulinemi (Job sendromu) ve sigara kullanımı gibi durumlarda serum total IgE seviyesi yüksek bulunabilmektedir^{1,18,70,71}. Mullarkey ve ark.

puanlama sistemi kullanarak hastaları alerjik rinit, muhtemel alerjik rinit ve nonalerjik rinit (VMR ve NARES) olarak sınıflamışlardır⁷². (tablo 4)

Tablo 3 : Alerjik rinit ve vazomotor rinit ayırıcı tanısı.

Öykü	Vazomotor rinit	Alerjik rinit
Semptom seyri	Yıl boyu	Yıl boyu , mevsimsel
Semptom	Burun tıkanıklığı, burun akıntısı	Burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık, burun tıkanıklığı
Başlama yaşı	Erişkin	Çocukluk
Uyarıcı faktörler		
Alerjen	Yok	Var
Nonspesifik iritanlar	Var	Var
Atopi öyküsü	Nadir	Sık
Diğer atopik hastalıklar	Yok	Var
Astım	Nadir	Sık

Tablo 4: Alerjik ve nonalerjik rinit ayırımında puanlama sistemi.

	Puan
Öykü;	
Mevsimler ve/veya spesifik alerjenler	+1
Fizik bakı ;	
Beyaz veya mavi mukoza ve/veya açık renkli mukus	+1
Laboratuar;	
≥ 2+ cilt testi	+1
IgE> 50 U/ml	+1
Artı puanlar;	
Hikaye ile korele cilt testi	+2
Pozitif hikaye yada pozitif cilt testi ile birlikte IgE > 100 U/ml	+2
	Toplam puan
Alerjik rinit	5-6
Muhtemel alerjik rinit	3-4
Non-alerjik rinit	0-2

Nazal yaymada eozinofil bakılması

Eozinofiller ilk olarak 1879 yılında Ehrlich tarafından tanımlanmış olup 1927 yılında ise Eyerman tarafından nazal yaymada gösterilmiştir. 1956 yılında Vaheeri rinitli hastaların nazal biyopsilerinde eozinofillerin fazla görüldüğünü bildirmiştir. Nazal sekresyon sitolojisi için standart bir teknik olmayıp, en sık kullanılan yöntem; pamuklu çubuk ile alt konkalardan alınan sürüntünün lam üzerine yayılıp boyanarak incelenmesidir. Pamuklu çubuk yerine özel fırçalar kullanılabilen yada nazal lavaj sıvısı santrifüje edilerek veya sümkürülen nazal sekresyon bir lam üzerine yayılarak Wright-Giemsa veya Hansel yöntemleriyle boyanarak inceleme yapılmaktadır. Farklı tekniklerin sonuçlarının birbiriyle ve immünohistokimyasal sonuçlarla uyumlu olduğunu gösteren

çalışmalar olmasına rağmen nazal eozinofili kriteri konusunda literatürde farklı rakamların olması en önemli problemlerden biridir^{18,78}. Nazal eozinofilinin rinit harici durumlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. İnfantlarda %13, okul çağı çocuklarında %60 ve genç erişkinlerde % 20 oranında semptomsuz nazal eozinofili görülebilmektedir⁴¹. Genel olarak nazal yaymada 100 sayılan hücrede %20 ve üzerinde eozinofil olmasını anlamlı kabul edilir iken, Mullarkey ve ark. %25 ve üzerinde eozinofil olmasını nazal eozinofili kriteri olarak öne sürmüşlerdir^{72,73}. Ayırıcı tanıda periferik kanda eozinofili alerjik riniti düşündürse de, alerjiden başka parazitik enfeksiyonlar, ilaç yan etkisi, malignensi ve immünyetmezlik gibi durumlarda da periferik eozinofili görülebilmesi bu tetkikin klinik değerini tartışılır kılmaktadır⁷⁴.

Tedavi

VMR'de tedavi seçenekleri; iritan faktörlerden kaçınma, yakınmalara yönelik semptomatik ilaç tedavisini ve otonom sinir sistemindeki dengesizliğe yönelik ve konkoseptal cerrahi girişimleri kapsamaktadır.

İlaç tedavisi

Burun tıkanıklığı için oral veya kısa etki süreli topikal dekonjestanlar, burun akıntısı için topikal antikolinerjik ipratropium bromid nazal sprey kullanılmaktadır^{16,4,21,75,76}. Topikal nazal steroidler ve antihistaminik azelastin nazal spreyleri de VMR yakınmalarına genel olarak etkili ilaçlardır. VMR'de kullanım için onay almış budesonid, flutikazon ve beklametazon olmak üzere üç nazal kortikosteroid bulunmaktadır. Genel olarak antihistaminiklerin VMR tedavisinde yeri olmamakla birlikte, semptomlarda etkili olduğu gözlenen azelastinin nazal sprey formu bu endikasyon için onay almıştır^{3,18,35,57,77}. Nörojenik refleks artışı olan olgularda kapsaisin nazal spreyin kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Kapsaisin Şili kırmızı biberine acısını veren ve çekirdeklerinde bulunan bir madde olup nazal mukoza nosiseptörlerden santral sinir sistemine giden miyelinsiz C liflerini uyarmakta ve açığa çıkan nöropeptidler sonucu aksonal refleksi başlatmaktadır. Yinelenen kullanımlarında C lifleri hem kapsaisine hem de mekanik, kimyasal ve ısı uyaranlarına karşı yanıt vermemektedir^{4,22,48,51,52}. %0.9'lük serum fizyolojik ile yapılan burun yıkamalarının, nazal mukozadan iritan maddelerin temizlenmesine ve sekresyonların osmolalitesinin normalleşmesine katkıda bulunmaktadır¹⁶. İntranazal botulinum toksin tip A (BTX-A) enjeksiyonu tedavide denenmiş olup

4-8 hafta boyunca sulu burun akıntısı ve diğer semptomların azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. BTX-A etkisini presinaptik ve postgangliyonik sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibe ederek göstermektedir^{42,80,81}. Alt konkaya ön kısımlarına ve buna karşılık gelen nazal septum ön kısmına uygulanan gümüş nitrat incileri uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{1,80}. Oxymetazoline yada xylometazoline nazal dekonjestanların dirençli VMR'li hastalarda 10 gün süre ile tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir⁷⁶

Cerrahi tedavi: VMR'de cerrahi tedavi olarak uygulanan girişimler ;

a-Alt konkaya yönelik girişimler: Hipertrofik alt konkaya yönelik olarak kimyasal koterizasyon, sklerozan madde enjeksiyonu, elektro koterizasyon, kryoterapi, diyatermi gibi uygulamalar yanında, lateralizasyon, lazer turbinektomi, submukozal konkaya rezeksiyonu, parsiyel konkaya rezeksiyonu, total konkaya rezeksiyonu ve turbinoplasti şeklinde cerrahi müdahaleler de yapılabilmektedir. Alt konkaya yönelik müdahaleler arasında genellikle ilk seçenek olarak submukozal rezeksiyon ile birlikte lateralizasyon işlemi önerilmektedir^{3,83-88}

b-Vidian nörektomi: Parasempatik sinir liflerini içeren n. petrosus superficialis majör ile sempatik sinir liflerini içeren n. petrosus profundus majörün birleşmesi ile oluşan Vidian sinir pterigomaksiller fossadan geçerek sfenopalatin gangliyonda sonlanır. Sfenopalatin gangliyondan çıkan lifler nazal mukozaya dağılmaktadır⁴. 1961 yılında ilk olarak Golding-Wood tarafından tanımlanan Vidian nörektomi, transantral, transseptal yada transnazal yaklaşımlar ile yapılabilmektedir. Vidian sinirinin elektro koagülasyonu ve lazer ablasyonu da denenmiştir. Bu yöntem ile parasempatik inervasyon ortadan kaldırılmaya çalışılmakta ve otonomik dengesizlik uç organ seviyesinde düzeltilmeye çalışılmakta, özellikle sulu burun akıntısı üzerinde etkili olup kısa dönem tedavi sonuçları %75-100 arasında olmakla birlikte uzun dönemde %71 gibi oranlarda hastaların semptomlarının geri başlayabileceği bildirilmektedir^{89,90,91}. Nazal parasempatik inervasyonun yalnızca Vidian sinirden değil, aynı zamanda siliyer gangliyon yoluyla anterior etmoid sinirden tekrar etkinlik kazanması ve nazal parasempatik sistem aktivitesinin bilinenden daha kompleks olması tekrarlamının sebebi olarak öne sürülmüştür^{18,92}.

Anterior etmoid sinir septumun ön kısımları ve burun yan duvarı ön kısımlarının otonomik ve duyuşsal inervasyonunu sağlamaktadır. VMR'li

hastalarda anterior etmoid sinir blokajı ile %87'lere varan oranlarda semptomlarda düzelme bildirilmektedir^{93,94}

Ayrıca % 0.125'lik bupivakain ile sfenopalatin gangliyon blokajı yapılan VMR'li 30 hastanın 29'unun 20 aylık takiplerinde semptomlarında tekrarlama görülmediği bildirilmiştir⁹⁵.

2.Nonalerjik nonenfeksiyöz eozinofilik rinit (NARES)

Mullarkey ve ark. 1980 yılında rinit yakınmaları olan ancak deri testlerinin negatif olduğu ve nazal sitolojide eozinofil hakimiyeti olan bir hasta grubunu eozinofilik nonalerjik rinit olarak tanımlamıştır. Hastaların yaklaşık üçte birinde nazal polip olduğu ve kortikosteroidli nazal spreylerden büyük fayda gördüğü bildirilmiştir⁷¹. 1981 yılında Jacobs ve ark. bu hastalığı nonalerjik rinitli eozinofili sendromu (NARES) şeklinde tanımlamıştır. NARES nonalerjik rinitli hastaların %15-33'ünü oluşturmaktadır^{4,18,21,22}. Eğer NARES varlığında kanda da eozinofili var ise kanda eozinofili ile birlikte nonalerjik rinit sendromu (BENARS) şeklinde tanımlanmaktadır²². NARES'li olgularda aspirin duyarlılığı sıklıkla görülmekte ancak aspirin duyarlılığı NARES'in etiyolojik etkeni olarak değil, NARES'in şiddetli olduğunu gösteren ve aynı zamanda sıklıkla astım, sinüzit ve nazal poliple birlikteliği gösteren bir durumdur²². Ayrıca NARES'in nazal polipozis, intrinsik astım ve aspirin intoleransı triadının (Samter sendromu) bir ön safhası olduğu ve kanda eozinofili ile seyreden BENARS'ın ise bir ara form olduğu öne sürülmektedir⁹⁶.

Bu hastalığın patofizyolojisi henüz çok iyi anlaşılammış olup nazal sitolojide değişik derecelerde eozinofili ile karakterize olup sıklıkla bazofilik/metakromatik hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Eozinofillerden salgılanan eozinofilik katyonik protein, majör basic proteini, eozinofil peroksidaz gibi kimyasal maddelerin nazal mukozada disfonksiyona neden olduğu ve nazal epiteli bozarak mukosilyer klirensi azalttığı gösterilmiştir. Mukosilyer klirensin bozulması enfeksiyona eğilimi artırmakta ve tekrarlayan nazal enfeksiyonlar da nazal polip gelişimine neden olmaktadır²². Nazal eozinofilinin nazal polipler için başlatıcı bir durum olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır²¹.

Klinik semptomlar yılboyu görülmekte olup alevlenmeler de gösterebilmektedir. Duman, bazı kimyasal maddeler, parfüm kokuları, havadaki ısı ve nem değişiklikleri gibi spesifik olmayan iritanlara karşı aşırı bir duyarlılık vardır. Alevlenme dönemlerinde öncelikli semptomlar bol sulu burun akıntısı ve

kısa süren hapşırık nöbetleri olup, daha sonra tabloya burun tıkanıklığı hakim olur. Postnazal akıntı sulu burun akıntısının yerini alır. Kaşıntı ve konjonktivit semptomları alerjik rinitle karşılaştırıldığında daha azdır. Semptomlar genellikle sabahları daha yoğundur¹⁶. NARES semptomları VMR ve alerjik rinitten daha şiddetli olma eğilimindedir. Anosmi semptomu tüm rinitler içinde en sık NARES'e eşlik eden bir yakınmadır. Semptomları hastaların %70'inde 20 yaşından sonra başlayan NARES bir yetişkin hastalığı olup ve ailede alerji ve atopi öyküsü yoktur²².

Tanı

NARES tanısı VMR ve alerjik rinit gibi diğer rinitler ekarte edilerek konur. Öyküde ve fizik bakıda nazal polipozis saptanması ayırıcı tanı için en önemli ipucudur. Nazal mukoza pembe, beyaz veya mavi renkte olabilir. Anosmi ayırt edici özelliği en çok olan yakınmadır. Deri testleri negatiftir ve serum IgE seviyeleri normal sınırlardadır. Nazal yaymada eozinofil hakimiyeti (% 20-25 'in üzeri) tanı koydurucudur⁷².

Tedavi

Tedavide ilk basamak kişinin iritan çevre koşullarından uzak durmasıdır. Nazal kortikosteroidlerin en etkili olduğu nonalerjik rinit tipi NARES olup etkisini eozinofilik aktivasyonun inhibisyonu ile sonra oluşacak mekanizmaları önleyerek göstermektedir. Nazal kortikosteroidler rinit yakınmalarını azaltmakta, polipleri küçültmekte ve polip rekürrensini azaltmaktadır. Nazal yaymadaki eozinofil oranının düşmesi de tedaviye yanıtın iyi bir göstergesidir. Nazal kortikosteroidlerin nazal antihistaminik veya antikolinerjikle birlikte kullanımının daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Şiddetli olgularda sistemik kortikosteroid tedavisi de denenebilir, sonrasında nazal sprey formuyla devam edilir^{16,96}. Henüz ülkemizde bulunmayan kapsaisin nazal spreyin semptomlar üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır^{4,22,48,51,52}. Bu hastalarda kortikosteroid tedavisine yardımcı olarak psödoefedrin, fenilefrin yada fenilpropanolamin gibi sistemik dekonjestanlar yada ipratropium bromid gibi antikolinerjik nazal spreyler kullanılabilir³. Antihistaminiklerin tedavide yararı gösterilmemiştir²².

3-Hormonal rinit: Östrojen hormonunun fizyolojik nedenlerle arttığı puberte, menstrüel siklus ve gebelik gibi durumlarda ve oral kontraseptif kullanımında rinit semptomları ortaya çıkabilmektedir. Yüksek östrojen

seviyeleri asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe etmekte ve asetilkolin yapımını uyararak nazal mukozada ödem, salgı artışı ve vasküler dilatasyon meydana getirmektedir. Ayrıca hipotiroidi halinde de rinit semptomları görülebilmektedir^{15,16,17,50,57}.

a-Gebelik riniti: Hormonlara bağlı meydana gelen rinitin en sık nedeni gebelik rinitidir. Gebeliğin ikinci ayında başlayan ve yoğunluğu giderek artan semptomlar doğumdan sonra kaybolmaktadır. Rinit yakınmaları tüm gebe kadınların %20-30'unda belirgin görülmektedir. Gebelik rinitinin sadece artmış östrojene ve progesterona bağlı olmadığı, duygusal durumun ve sıvı retansiyonunun da sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gebelikte duygusal durumun otonom sinir sistemini ve dolayısıyla nazal mukozayı etkilediği düşünülmektedir. Östrojen ve progesteron artışının nazal mukozada vasküler dilatasyon, submukozal bezlerde aktivite artış, epitelde kalınlaşmayı, burun tıkanıklığı ve akıntısını açıklamaktadır^{16,17,98}.

Tedavide öncelikle yatak başının yükseltilmesi, buhar tedavisi veya izotonik tuzlu su spreyleri denenmelidir. Topikal nazal steroidlerin kullanımında (özellikle birinci trimesterden sonra) önemli bir sistemik yada teratojenik bir etki yapmadığı gösterilmiş olsada dikkatli olunmalıdır²¹.

b- Hipotiroidi: Nonalerjik rinitli hastaların %3'ünde hipotiroidi bulunmuştur. Hipotiroidi durumunda görülen sempatik hipoaktivitenin nazal mukozada göreceli artmış parasempatik aktivite sonucu vazodilatasyon ve sekresyonda artış ortaya çıkmaktadır³.

4- İlaçlara bağlı rinitler: Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvarlar, antihipertansifler, doğum kontrol hapları, antidepresanlar farklı mekanizmalarla nazal mukozayı etkileyerek rinit semptomları oluşturmaktadırlar. Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolunu bloke ederek lökotrienlerin artmasına neden olarak nazal mukozada konjesyon ve sekresyon artışına neden olurlar. Rezerpin başta olmak üzere, guanetidin, fentolamin, metildopa, hidralazin ve prazosin gibi antihipertansifler sempatik sinir uçlarında noradrenalin depolarını boşaltarak parasempatik sistemi baskın hale getirerek rinit yakınmalarına neden olurlar. Sistemik yada topikal göz damlası olarak kullanılan propranolol ve nadolol gibi nospesifik β -bloker ilaçlar β -adrenerjik reseptörleri bloke ederek parasempatik sistem aktivasyonuna neden olmaktadır^{16,17},

5- Rinitis medikomentoz: α -adrenerjik reseptör agonisti olan topikal dekonjestan burun damlası ve spreylelerinin uzun süre kullanımına bağılı oluşan bir rinit halidir. Bu damla ve spreylelerin kullanımı sonucu hem arter hem de venlerde vazokonstrüksiyon ve iskemi sonucu açığa çıkan ürünler rebound vazodilatasyona neden olmaktadır. Rebound rinit oluşumu için en çok suçlanan ilaç nafazolin olmakla birlikte, fenilpropanolamin, fenilefrin, oksimetazolin ve ksilometazolin gibi diğere α -adrenerjik reseptör agonistlerinin de neden olabileceğı unutulmamalıdır. Ayrıca kokain kullanımı da aynı tabloya neden olmaktadır. Nazal mukozada eritem, konjesyon ve granülasyonla birlikte noktasal kanama odakları görülebilir. Tedavide ilaç hemen kesilmeli ve kısa süreli oral veya depo enjeksiyon şeklinde parenteral sistemik kortikosteroid başlanmalı ve nazal sprey formu ile devam edilmelidir^{1,22}.

6- Mesleki rinit: İşyeri ortamıyla ilgili olarak meydana gelen, burun akıntısı, kaşıntı ve burun tıkanıklığı ile kendini gösteren bir rinit tipidir. Nonalerjik mesleki rinite neden olan etkenler arasında, formaldehit, kadmiyum, ozon gazı, florin, klorin, fosfat tuzu, sülfür, amonyak, üre, tütün dumanı, kömür tozu, egzoz dumanı, boya buharı, çiçek kokusu, sülfür dioksit, nitrojen oksit, anhidritler, polivinil klorit, tolüen, ksilen, parfümler, böcek ilaçları, temizlik maddeleri sayılabilir. Bunlar kişide rahatsızlık hissinden nazal mukozada korozif etkiye kadar değışen reaksiyonlara neden olabilirler. İn hale edilen maddeler nazal mukozadaki irritan reseptörleri uyarır ve salınan SP ve diğere nöropeptidler rinit yakınmalarına neden olurlar^{17,21,22,99,100,101}.

7- Gustatuar rinit: Ağıza sıcak bir yiyecek yada içecek alındığında ortaya çıkan sulu burun akıntısı sonucu oluşan tabloya gustatuar rinit denir. Sıcaklığın nazal mukozadaki nosiseptörleri uyarmasıyla ortaya çıkan bir refleks durumdur¹⁷.

8- Atrofik rinit: Primer atrofik rinit daha çok geri kalmış ölkelerde görülür ve genellikle çocukluk çağı veya puberte dönemi genç kızlarda ortaya çıkan bir durumdur. Etiolojide bakteriyel enfeksiyonlar (Klebsiella ozanea), A veya D vitamin eksikliği, demir eksikliği, östrojen eksikliği, aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi de suçlanan faktörler arasındadır. Ayrıca ailesel eğilim de görülebilmektedir. Sekonder atrofik rinit total alt konka rezeksiyonu sonucu veya nazal travma, radyasyon tedavisi veya çok sık kronik sinüs enfeksiyonlarına

maruz kalan kişilerde ileriki yaşlarda ortaya çıkan nazal kavitede kabuklanmayla karakterize bir durumdur²¹.

9- Rinitleri taklit eden durumlar:

a- Vaskülitler ve sistemik granüloamatöz hastalıklar : Churg-Strauss sendromu, sistemik lupus eritomatozis, tekrarlayan polikondrit ve Sjögren sendromu gibi sistemik otoimmün hastalıklar ve vaskülitler ile Wegener granüloamatozisi, sarkoidozis, letal midline granüloamatözis gibi granüloamatöz hastalıklar rinit yakınmalarına neden olabilmektedir^{22,50}.

b-Yapısal, mekanik faktörler: Nazal septum deviasyonu, kompensatuar hipertrofik alt konkalar, ileri derecede hipertrofik adenoid dokusu, koana atrezisi, trakeotomili hastalarda görülen nazal kaviteden hava akımının olmamasına bağlı rinitler, nazal kavitede yabancı cisimler ve nazal kavite tümörleri burun tıkanıklığı ve akıntısı gibi nonspesifik yakınmalarla karşımıza çıkabilir. Anatomik anomaliler kronik burun hastalıklarının yaklaşık olarak %5-10'luk kısmını oluşturmaktadır^{17,22}.

Ayrıca bu sınıflamada olmamakla birlikte bazı fizyolojik durumlarda rinit yakınmaları ile karşımıza çıkabilecektir.

Egzersiz rinitleri: Kısa süreli yapılan egzersizlerde ve sporlarda noradrenalin salgılanması ile oluşan vazokonstriksiyon nazal dirençte azalmaya neden olmaktadır. Bir saat kadar devam eden bu etki sonrasında genelde rebound konjesyon meydana gelmez. Ancak uzun mesafe koşucularında ve bisikletçilerde başlangıçta nazal direnç azalması bir süre sonra rebound konjesyona dönüşür, sulu burun akıntısı ve hapşırık tabloya eşlik eder. İpratropium bromür gibi topikal antikolinergik spreylemlerin semptomları azaltması bu patolojiyi oluşturan mekanizmalar arasında parasempatik sistem aktivasyonu olduğunu düşündürmektedir¹⁷.

Pozisyona bağlı rinitler: Burun mukozası damar yatağındaki venöz yapılarda kapakçık sistemi olmaması nedeni ile kişi yan yattığı zaman altta kalan tarafta hipotonik vasküler yapılar kanla dolarak mukozada konjesyona ve nazal direncin artmasına neden olur. Üstte kalan tarafta ise dekonjesyon ve nazal dirençte azalma meydana gelmektedir³.

Nazal döngü: Otonom sinir sistemi kontrolü altında, burun boşluğunun dönüşümlü konjesyonu ve dekonjesyonu ile karakterize fizyolojik bir durumdur. Bu mukozal refleks her dönemi değişiklikler göstermekle birlikte ortalama 2.5

saat sürmekte ve toplam direnç değişmediği için çoğu kimse tarafından fark edilmemektedir. Ancak septum deviasyonu nedeniyle tek taraflı burun tıkanıklığı olan kişide açık olan burun boşluğu tarafındaki konjesyon döneminde hastada burun tıkanıklığı yakınması ve paradoksal burun tıkanıklığı adı verilen bir durum ortaya çıkacaktır³.

Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

Kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve stroke volümü gibi kardiyovasküler değişkenler kalp atımı temelinde dalgalanmalar gösterirler. Parasempatik aktivite kalp hızını azaltır iken sempatik aktivite kalp hızını arttırmaktadır. Bu iki sistem arasında oluşan denge kalp hızını ve diğer kardiyovasküler değişkenleri temel bir değer etrafında kontrol etmektedir⁹⁹. Kalp hızı değişkenliği, zaman içerisinde oluşan sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanabilir. Diğer bir deyişle ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. Sağlıklı bir kalpte atımlar tam olarak düzenli değildir. Fiziksel ve mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili olarak değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü olarak kullanılabilir⁹.

Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojisi

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Temelde kalp hızındaki dalgalanmaları oluşturan nedenler; solunum ritmi, termoregülasyon ve baroreseptörlerdir. Kalpte otomatik olarak pacemaker dokularına bağlı olsada kalp hızı ve ritmi, otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Kalp hızına parasempatik etki vagus sinirinin uyarılması sonucu asetilkolin salgılanmasıyla oluşur. Bu uyarıya muskarinik asetilkolin reseptörleri hücre membranında potasyum iletimini artırarak yanıt verirler. Kalp hızına sempatik etki adrenalin ve noradrenalin aracılığıyla olmaktadır. β reseptörlerin uyarımıyla c-AMP bağımlı olarak başlayan membran fosforilasyonu yavaş diyastolik depolarizasyonun akselerasyonunu sağlar. Kalp hızı değişkenliğinin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadiyen ritminin olmasıdır. Kısa frekanslı kalp hızı değişkenliğinin (0.1 Hz) kardiyak sempatik sinir uyarı çıkış hızı yanında, çok sayıda nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, postsinaptik işaret transdüksiyonu ve elektro kimyasal eşleşmeyi de kapsayan çeşitli etmenlere bağlıdır. Vagal afferent stimülasyon, refleks olarak vagal efferent eksitasyon ve sempatik efferent aktivitenin inhibisyonuna yol açar. Tam tersi refleks sempatik afferent stimülasyonla söz konusu olmaktadır. Efferent vagal aktivite aynı

zamanda kardiyak afferent sempatik sistemin tonik dizginleyicisinin etkisi altındadır. Sinoatriyal nodla ilişkili efferent sempatik ve vagal aktiviteler her kardiyak döngüde eşzamanlıdır. Bu olay santral olarak vazomotor ve respiratuar merkezler ile periferik olarak arteriyel basınç ve solunum hareketleri tarafından düzenlenir. Bu da kalp periyodunda kısa ve uzun dönemli dalgalanmalara neden olmaktadır⁹.

Kalp hızı değişkenliğinin ölçülmesi

Ölçümde ilk adım yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal nod aktivitesini esas olarak yansıtan p dalgaları olmasına rağmen EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları kalp hızı değişkenliği analizinde kullanılmaktadır. RR aralıklarını belirlemede pek çok metod geliştirilmiş olup EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar programları aracılığı ile istatistiksel metotların yardımıyla kalp hızı değişkenliği parametreleri hesaplanabilmektedir. R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85'i normal vuru ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir. Kalp hızı değişkenliği ölçümleri genellikle holler monitarizasyon sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır. Holterdeki veri işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) aralıkları bilgisayarla kalp hızı değişkenliği ölçümünde temel alınmaktadır¹⁰.

Kalp hızı değişkenliği ölçümü iki ana metotla yapılır.

1-Zaman ölçümleri: 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkların analizi esasına dayanır. Sinoatriyal noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki aralıklar (NN aralığı) değerlendirilir. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar tablo 5'de özetlenmiştir. NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. Bu ölçümlerle solunum, tilt ve Valsalva manevrasına ikincil kalp hızındaki değişiklikler değerlendirilmektedir⁹.

Tablo 5: Sık kullanılan kalp hızı değişkenliği zaman ölçütleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu
Gece/gündüz farkı	ms	Gece ve gündüz elde edilen ortalama NN aralıklarının farkı
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması
SDNN indeksi	ms	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süreci boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
rMSSD	ms	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü
Triangular indeks		Toplam NN aralığı sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına oranıdır.

2-Frekans ölçümleri: Frekans ölçümleri Fourier analizleri ile hesaplanır ve amplitüde (ms^2/Hz) karşılık frekans (Hz) ile tanımlanır. Düşük frekans (DF : 0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekans (YF : 0.16-0.4 Hz) olmak üzere iki frekans bileşeni bulunur. YF bileşenleri parasempatik sistem aktivasyonu ile ilişkili iken DF bileşenleri daha çok sempatik-parasempatik aktivite ve barorefleks kontrolü ile ilişkilidir¹⁰.

Kalp hızı değişkenliği ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında kalp hızı değişkenliği kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre:

1- Fizyolojik olarak stabil koşullarda 5 dakikalık kayıtlarda frekans ölçümleri ve 24 saatlik uzun kayıtlarda zaman ölçümleri yapılmalıdır.

2- Ölçüm süresi düşük frekans bandının dalga boyunun en az 10 katı olmalıdır. Bunu standardize etmek için de 5 dakika kuralı getirilmiştir.

3- Zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutin kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel kalp hızı değişkenliğini yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem

komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten rMSSD'dir. Bunların normal değerleri tablo 6'da gösterilmiştir¹⁰.

Tablo 6: Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan indekslerinin normal değerleri.

Değişken	Normal değer (ortalama ± standart sapma)
24 saatlik kayıtlarda zamansal ölçümler	
SDNN (ms)	141 ± 39
SDANN (ms)	127 ± 35
rMSSD (ms)	27 ± 12
Triangular indeks	37 ± 15
5 dakikalık kayıtlarda spektral ölçümler	
Toplam güç (ms ²)	3466 ± 1018
Düşük frekans (ms ²)	1170 ± 416
Yüksek frekans (ms ²)	975 ± 203
DF / YF oranı	1,5 – 2,0

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Nisan 2003 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde VMR tanısı konulan 10'u erkek, 16'sı kadın olmak üzere toplam 26 hasta çalışma grubu olarak seçilmiş olup, olguların yaşları 22 ile 51 arasında değişmekte olup; ortalama yaş 34 idi.

Hasta seçimi: Burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı, hapşırık, burun kaşınması ve geniz akıntısı yakınmalarından bir yada daha fazlasına en az bir yıldır sahip olan hastalar arasından, alerji, nazal polipozis, enfeksiyon, burun fonksiyonlarını bozan anatomik bozukluklar, gebelik, laktasyon, hipotiroidi, diyabet gibi metabolik ve endokrin hastalıklar ve ilaç kullanımı olmayan VMR hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların seçim kriterleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Vazomotor rinit tanısı için seçim kriterleri.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri
16-65 yaş arası Negatif prick cilt testi Serum IgE seviyesinin 50 IU / ml altında olması Şikayetlerin bir yıldan uzun süredir olması Nazal endoskopide enfeksiyon bulgularının olmaması Nazal yaymada eozinofili olmaması Periferik kanda eozinofili olmaması
Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri
Bir ay öncesine kadar sistemik yada nazal kortikosteroid kullanımı Bir ay öncesine kadar nazal sodyum kromoglikat yada neodokromil sodyum kullanımı Bir ay öncesine kadar nazal yada sistemik antihistaminik kullanımı Nazal endoskopide enfeksiyon varlığı Sigara kullanımı Astım yada egzama öyküsü Gebelik yada laktasyon Hipotiroidi, diyabetes mellitus Nazal polip Burun fonksiyonlarını bozan septum deviasyonu gibi anatomik bozuklukların olması Serum total IgE seviyesinin 50 IU / ml üzerinde olması Periferik kanda eozinofili, Geçirilmiş burun cerrahisi yada travma öyküsü Sistemik hastalık

Semptomlar: Hastalarda belirgin yakınma burun tıkanıklığı ve sulu burun akıntısı olmakla beraber hapşırık ve burunda kaşıntıda mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%88) burun tıkanıklığı, 20'sinde (%77) sulu burun akıntısı, 12'sinde (%46) hapşırık ve 9'unda (%34) burunda kaşıntı şikayeti mevcut idi. Hasta grubundaki şikayetler tablo 8'de gösterilmiştir.

Prick deri testi: Prick deri testinde akarlar, mantar karışımı, ağaç, hububat, çim polenleri, yabancı otlar, kedi, köpek ve koyun tüy ve epiteli gibi 16 alerjen solüsyonu (Stallergenes SA, Fransa) kullanılmıştır.

Kanda toplam IgE seviyesi: Hastalardan alınan kan örneğinde nefelometrik yöntem ile çalışılarak toplam IgE seviyesi ölçüldü (Behring Nephelometer 100, Almanya)

Periferik kanda eozinofili bakılması : EDTA'lı tüplere kan örneği alındı. Kanda eozinofil sayısı kan sayım cihazında (Sysmex XT 2000 İ, Roche Diagnostics GmbH, İsviçre) akan hücre sayımı yöntemi ile ölçüldü.

Nazal yaymada sitolojik inceleme: Hastaların her iki alt konka 1/3 orta bölümünden pamuk çubuk ile alınan sürüntü lam üzerine yayılarak Wright-Giemsa ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi. Enflamatuar hücrelerin sayıları ve birbirlerine oranları göz önüne alınarak %20 ve üzerindeki eozinofili görülen hastalar çalışma dışında tutuldu.

24 Saatlik EKG Kaydı: Hastalar ve kontroller 24 saat süre ile 1.04 Flash Card dijital Holter cihazı ile monitörize edildiler. Kayıtlar holter for windows version 3.6 F (North East Monitoring inc, USA) bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi ve KHD zaman ölçüm (time-domain methods) parametreleri ölçüldü. Kalp hız değişkenliği parametrelerinden, SDNN (ms) (bütün NN aralıklarının standart sapması), SDNN indeksi (ms) (5 dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması), SDANN (ms) (5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması), NN50 sayısı, (tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı), pNN50 (%) (NN50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü), rMSSD (ms) (24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü), triangular indeks (toplam NN aralığı sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına oranı) olarak tanımlandı. RMSSD ve pNN50 primer olarak kalp hızındaki parasempatik sisteme bağlı değişiklikleri göstermekte iken diğer zaman bağımlı değişkenler parasempatik, sempatik ve diğer fizyolojik etkenlerin

bir karışımını yansıtmaktadır. 22 saatten kısa süreli kayıtlar ve toplam atım sayısının %80'den azı normal sinüs atımı olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

İstatiksel analiz: Analiz için SPSS-10 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket program kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%), devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Devamlı değişkenler için student's-t testi uygulandı. P değeri <0.05 olanlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8 : Vazomotor rinitli hastalardaki yakınmalar ve laboratuvar bulguları.

Hasta no	Yaş ve cinsiyet		Yakınmalar				Serum toplam IgE seviyesi
			Burun tıkanıklığı	Burun akıntısı	Hapşırık	Burun kaşınması	
1	29	E	+	+	+	—	<19.1 IU/ml
2	41	E	+	+	+	—	20.9 IU/ml
3	22	K	+	+	—	—	19.8 IU/ml
4	42	K	—	+	+	+	40,5 IU/ml
5	36	E	+	+	+	—	<19.1 IU/ml
6	36	K	+	+	+	+	<19.1 IU/ml
7	35	E	+	+	—	+	39,1 IU/ml
8	32	K	+	+	+	—	<19.1 IU/ml
9	31	K	+	—	+	—	19,8 IU/ml
10	35	E	+	+	+	—	27,2 IU/ml
11	24	K	+	—	+	+	<19.1 IU/ml
12	34	K	—	+	—	+	<19.1 IU/ml
13	35	K	—	+	—	+	<19.1 IU/ml
14	30	K	+	+	—	—	<19.1 IU/ml
15	28	E	+	—	—	—	20,9 IU/ml
16	37	E	+	+	—	—	<19.1 IU/ml
17	32	E	+	+	+	—	19,8 IU/ml
18	44	K	+	—	—	+	<19.1 IU/ml
19	32	K	+	+	—	—	<19.1 IU/ml
20	28	E	+	—	—	+	<19.1 IU/ml
21	48	K	+	+	—	—	<19.1 IU/ml
22	35	E	+	+	—	—	<19.1 IU/ml
23	34	K	+	—	—	+	<19.1 IU/ml
24	51	K	+	+	—	+	19,8 IU/ml
25	44	K	+	+	+	—	<19.1 IU/ml
26	29	K	+	+	—	—	<19.1 IU/ml

BULGULAR

Hasta grubunda KHD parametrelerinden SDANN ve SDNN indeks istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken ($p=0,032$ ve $0,000$) , SDNN ve triangular indekste istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görüldü ($p=0,163$ ve $0,264$). KHD parametrelerinden parasempatik sistem aktivitesi ile ilişkili olan RMSSD ve pNN50 hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0,000$ ve $0,005$). (Tablo 9 ve 10)

SDNN : VMR'li hasta grubunda (n:26) SDNN ortalaması 154,2 iken kontrol grubunda (n: 25) 172,8 olarak hesaplanmıştır. ($p= 0,163$)

SDANN : VMR'li hasta grubunda (n:26) SDANN ortalaması 115,9 iken kontrol grubunda (n: 25) 135,9 olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,032$)

RMSSD : VMR'li hasta grubunda (n:26) RMSSD ortalaması 44,3 iken kontrol grubunda (n: 25) 71,5 olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,000$)

SDNN indeks : VMR'li hasta grubunda (n:26) SDNN indeks ortalaması 66,5 iken kontrol grubunda (n: 25) 91,6 olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,000$)

pNN50 : VMR'li hasta grubunda (n:26) pNN50 ortalaması 14,8 iken kontrol grubunda (n: 25) 21,4 olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,005$)

Triangular indeks : VMR'li hasta grubunda (n:26) triangular indeks ortalaması 32,1 iken kontrol grubunda (n: 25) 35,3 olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,264$)

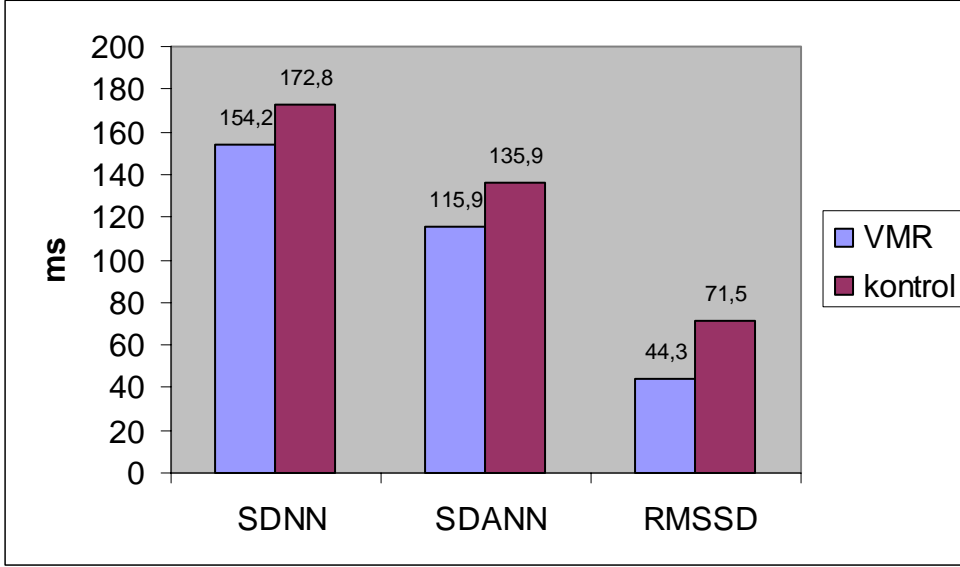
Kalp hızı : VMR'li hasta grubunda (n:26) kalp hızı ortalaması 68/dk iken kontrol grubunda (n: 25) 77/dk olarak hesaplanmıştır. ($p = 0,002$)

Tablo 9 : Hasta ve kontrol grubu kalp hızı değişkenliği parametreleri sonuçları.

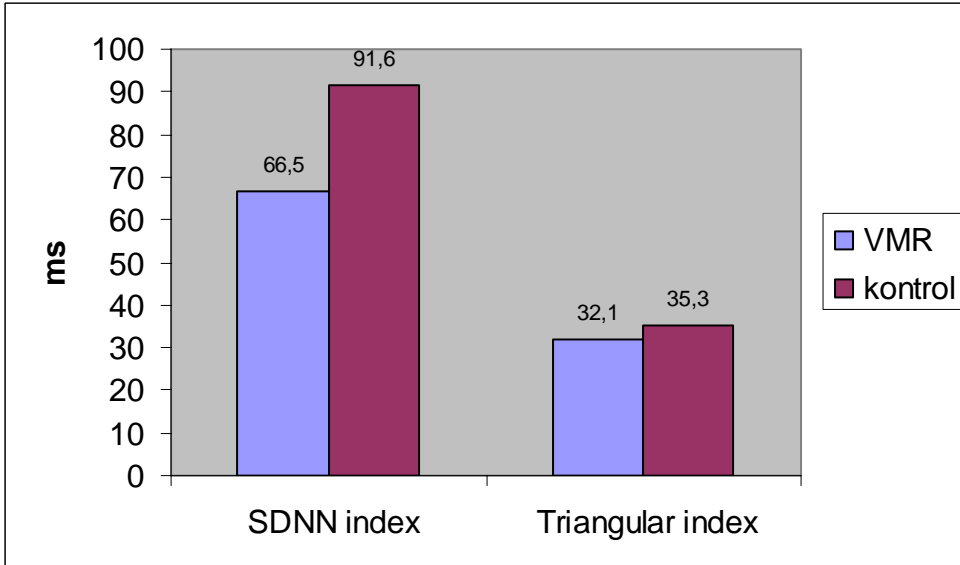
	Hasta (n=26)	Kontrol (n=25)	P değeri
Kalp Hızı (atım/dakika)	68	77	0.002
SDNN	154,2 \pm 51,9	172,8 \pm 41,4	0,163
SDANN	115,9 \pm 39,3	135,9 \pm 23,5	0,032
RMSSD	44,3 \pm 21,8	71,5 \pm 18,4	0,000
SDNN index	66,5 \pm 17,2	91,6 \pm 16,6	0,000
pNN50	14,8 \pm 8,4	21,4 \pm 7,8	0,005
Triangular index	32,1 \pm 11,7	35,3 \pm 8,2	0,264

Tablo 10 : Vazomotor rinitli hasta grubunda kalp hızı değışkenliği parametreleri.

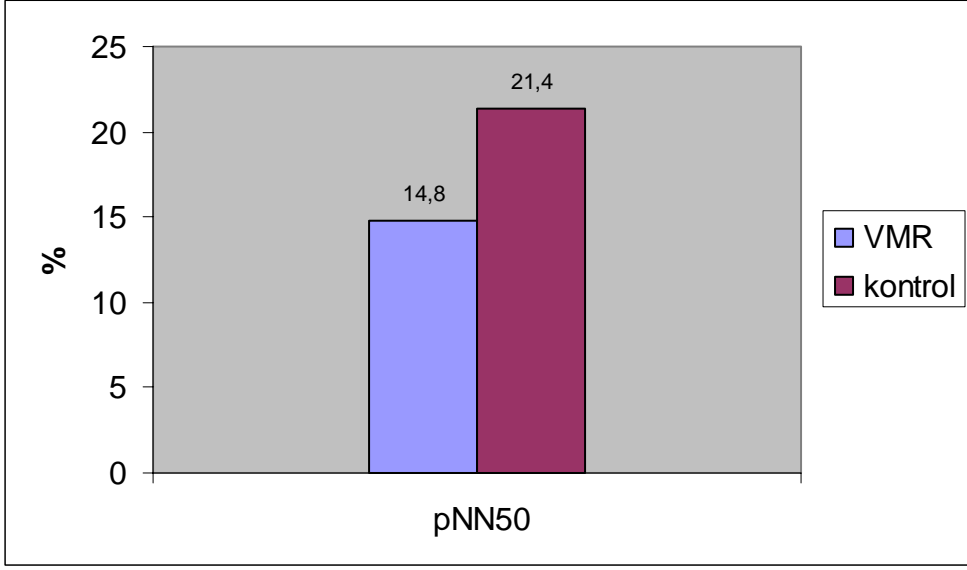
Hasta no	Yaş ve cinsiyet	SDNN	SDANN	RMSSD	SDNN indeks	PNN50	Triangular indeks	Kalp hızı/dk
1	29 E	209,62	214,23	77,07	98,81	21,90	43,23	56,00
2	41 E	131,95	109,26	29,19	64,74	6,81	42,19	76,00
3	22 K	186,74	77,22	24,00	89,95	9,00	27,73	84,00
4	42 K	124,59	119,48	16,11	36,45	7,00	29,36	67,00
5	36 E	156,51	149,41	27,92	55,65	6,83	39,74	65,00
6	36 K	120,66	106,20	41,60	60,01	15,60	31,92	64,00
7	35 E	147,12	145,97	22,01	47,66	3,54	29,76	69,00
8	32 K	88,03	27,71	74,17	61,83	10,69	17,36	87,00
9	31 K	168,39	135,18	52,28	75,61	21,51	41,57	76,00
10	35 E	185,96	154,82	66,01	94,35	12,00	41,10	67,00
11	24 K	166,18	144,73	44,70	79,38	19,56	55,82	61,00
12	34 K	154,95	130,02	22,28	54,18	23,00	44,01	59,00
13	35 K	117,45	123,00	30,00	67,00	15,28	25,15	54,00
14	30 K	154,99	139,69	38,98	67,62	5,75	52,92	69,00
15	28 E	184,20	130,48	57,34	89,35	26,40	29,59	74,00
16	37 E	103,83	63,55	13,00	82,75	18,87	22,68	79,00
17	32 E	117,35	59,21	49,79	60,42	9,50	33,56	75,00
18	44 K	138,81	119,12	35,97	58,16	13,40	47,27	62,00
19	32 K	78,27	65,71	13,89	38,23	8,00	22,45	59,00
20	28 E	160,75	141,91	49,18	72,64	17,80	39,89	56,00
21	48 K	147,00	67,00	94,00	82,00	37,29	21,00	57,00
22	35 E	286,00	145,00	67,00	60,00	31,42	18,75	52,00
23	34 K	298,00	127,00	76,00	57,00	9,00	20,55	68,00
24	51 K	99,00	82,00	35,00	37,00	15,00	15,55	82,00
25	44 K	115,00	120,00	56,00	59,00	9,00	24,55	91,00
26	29 K	167,00	115,00	38,00	79,00	10,49	15,55	64,00



Şekil 3 : Hasta grubu ile kontrol grubu SDNN, SDANN ve RMSDD ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4 : Hasta grubu ile kontrol grubu SDNN indeks ve triangular indekslerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 5 :Hasta grubu ile kontrol grubu ortalama PNN50 değerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

VMR, yıl boyu süren, tekrarlamalar gösteren, ani başlayan ve genellikle kısa süren, burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı ve nadiren de kaşıntı ve hapşırık yakınmaları olan, alerji testlerinin negatif olduğu ve nazal sekresyonlarda eozinofili görülmeyen, hiperreaktif bir burun mukozası hastalığıdır¹. Alerjik rinite göre VMR patofizyolojisi daha az bilinmektedir. Kişinin otonom sinir sistemi dengesinin, fizyolojik yapısının ve psikolojik durumunun bu hastalıkta etkili olduğu düşünülmektedir^{1,2,3}. VMR ile otonom sinir sistemi dengesizliği arasındaki ilişki üzerinde uzun yıllardır durulmasına rağmen yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Krajina ve ark. süperior servikal sempatik gangliyonu çıkarılan köpeklerde burun akıntısı ve tıkanıklığının arttığını gözlemlemişler ve bu rinit tablosuna göreceli olarak oluşan parasempatik sistem hiperaktivasyonunun yol açtığını öne sürmüşlerdir⁵⁷. Vidian nörektomi yapılanlarda parasempatik inervasyonun kesilmesiyle rinit yakınmalarında geçici düzelme olmasının, VMR ile otonom sinir sistemi arasında bir ilişki olabileceğini güçlü bir şekilde düşündürmüştür^{91,92}.

Yapılan pozisyonel rinomanometrik çalışmalarda VMR'li hastalarda arkaya yaslanma veya sırtüstü yatma durumlarında nazal dirençte %80'den fazla artış olmaktadır. Bu bulgu VMR'li hastaların vücut pozisyonlarındaki değişikliklere konka kavernoöz dokusunun anormal bir şekilde yanıt verdiğini göstermektedir. Dalma refleksi (yüze soğuk su uygulanması ile oluşan bradikardi ve periferik vazokonstriksiyon) uyarıldığında VMR'li hastalarda nazal direnç artışının normal kişilere göre daha fazla olması VMR'li hastalardaki anormal nazal otonomik kontrolü düşündürmektedir¹. Numata ve ark. VMR'li hastaların ayağına soğuk su uygulandığında nazal hava volümünde meydana gelen azalmanın, nazal mukozanın sempatik vazomotor cevabının inhibe olmasına bağlamıştır⁵⁶.

Nazal mukoza sempatik (adrenerjik), parasempatik (kolinerjik) ve peptiderjik (nonadrenerjik, nonkolinerjik) sinirler ile inerve edilmektedir. Sempatik sistem vazokonstriksiyon ve nazal sekresyonda azalmaya neden olur iken parasempatik sistem vazodilatasyona ve nazal sekresyonda artışa neden olmaktadır. Otonom sinir sistemindeki dengesizlik sempatik sistem hipoaktivitesi

yada parasempatik sistem hiperaktivitesi şeklinde olabilmektedir. VMR'de parasempatik sistemin sempatik sistemden daha fazla çalıştığı, dengenin parasempatik sistem hakimiyetinde olduğu öne sürülmektedir^{4,1,5,6,7,58,59}. Parasempatik sistem hiperaktivasyonu bu kişilerde sadece burunda değil otonom sisteminin etkilediği diğer sistemlerde de görülmektedir. Wilde ve ark.⁶³ VMR'li hastalarda izometrik egzersizlere karşı oluşan otonomik yanıtının (kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncında artma, nazal dirençte azalma) sempatik sistem aracılığı ile meydana geldiğini belirtmişler ve izometrik egzersiz sırasında nazal dirençte meydana gelen artışın bu hasta grubunda sempatik sistemdeki hipoaktivasyona bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Jaradeh ve ark.⁶⁰ VMR hastalarda otonomik sinir sistemini değerlendirmek amacıyla, kantitatif sudomotor akson refleksi testi, derin solunuma karşı kalp hızı cevabı, Valsalva manevrasına bağlı kalp hızı ve kan basıncındaki değişiklikleri ve termoregulator terleme testi uygulamışlardır. Bu çalışmada VMR'li hasta grubunda, sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasında dengesizliğin daha çok sempatik sistem hipoaktivitesine bağlı göreceli parasempatik sistem hiperaktivasyonun olduğu sonucuna varmışlardır. Loehrl ve ark. da⁶¹ benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Wilde ve ark.⁶² bir diğer çalışmalarında aksiller bölgeye uygulanan basınca karşı oluşan nazal cevabı incelediklerinde ipsilateral nazal dirençte artış gördüklerini, burunda oluşan otonom sinir sistemi dengesizliğinin sempatik sistemde hipoaktivasyon şeklinde olduğunu öne sürmüşlerdir.

Nazal travma geçiren hastalarda VMR gelişimi %11 olarak bulunmuştur. Travma sonucunda VMR oluşumundaki muhtemel mekanizmanın travma ile nazal mukozadaki parasempatik sinir uçlarının uyarılmasına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir²⁶. Bu nedenle homojen bir grup oluşturabilmek için çalışmamıza nazal travma öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir.

Sempatik sinir sistemi kalp hızı ve atım volümünde artma gösterir iken parasempatik sistem kalp hızı ve atım volümünde azalma göstermektedir⁹⁹. Kardiyovasküler sistemdeki otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla, kantitatif sudomotor akson refleksi testi, derin solunuma, hiperventilyasyona, ayağa kalkmaya karşı kalp hızı cevabı, Valsalva manevrasına bağlı kalp hızı ve kan basıncındaki değişiklikler, termoregulator terleme testi, izometrik egzersizler, cilde soğuk uygulama testleri kullanılmaktadır^{103,104}. KHD de son zamanlarda kardiyak otonom sistem bozukluğunu gösteren bir yöntem olarak

bildirilmektedir^{6,10}. Çalışmamızda 24 saatlik ambulatuar EKG kaydı ile KHD parametreleri ile otonom sinir sisteminde oluşan değişiklikleri inceledik. VMR'li hastalarda KHD parametrelerinden özellikle parasempatik aktiviteyi gösteren pNN50 ve RMSSD' lerde sağlıklı bireylere göre belirgin bir azalma gördük. Bu bulgu VMR hastaların otonom sinir sistemindeki bir dengesizlik olabileceğini düşündürmüştür.

Fiziksel ve mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır⁹. Zaman ölçümlü kalp hızı değişkenliği otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kısımlarının dinamik bir göstergesi olup 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkların analizi esasına dayanmaktadır¹⁰. Sempatik ve parasempatik sistemin kalp hızı düzenlenmesi üzerinde dinamik bir etkileşimi olup, azalmış KHD otonomik dengesizliği göstermektedir^{11,12,13,14}.

Normal kişilerde kalp hızı değişkenliği çok büyük oranda değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliğin nedeni olarak parasempatik sistemin sinüs nodu üzerindeki etkisinin farklılık gösterilmektedir^{103,104,105,107}. Azalmış vagal tonus ile artmış sempatik tonus veya kardiyak otonomik regülasyonun değişmesi sonucu KHD azalır ve kalp hızı artar. Benzer şekilde artmış vagal tonus veya azalmış sempatik tonus sonucu kardiyak otonomik regülasyon değişmesiyle KHD ve kalp hızı azalabilir¹¹.

Barorefleks ile ilişkili parasempatik stimülasyon ile bazal KHD arasında ters bir ilişki olup parasempatik etki arttıkça kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği azalır¹⁰⁷. Goldberger ve ark.¹⁰⁷ sinüs nodu üzerine parasempatik etkiyi baskın hale getirmek için β -adrenerjik blokaj yaparak farklı zamanlarda sağlıklı aynı bireylerde sinüs nodu üzerine parasempatik sistemin etkilerini araştırmış; başlangıçta parasempatik etkinin artmasıyla KHD'in arttığını ancak parasempatik aktivitenin artmaya devam etmesiyle KHD'de ilk değere göre azalma tespit etmişlerdir. Çalışmamızda kalp hızına ek olarak kalp hızı değişkenliği parametrelerinden RMSSD ve pNN50 ortama değerleride VMR'li hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu bulgular VMR'li hastalarda kardiyovasküler sisteminin otonomik kontrolünde parasempatik tonusa doğru bir kayma olduğunu göstermekte ve VMR'li hastalarda otonom sinir sisteminde bir dengesizlik olduğunu ve bunun da daha çok parasempatik sistem artışı sonucu oluştuğunu düşündürmüştür.

SONUÇLAR

VMR tanısı alan hastalarda 24 saatlik EKG kayıtlarında KHD parametreleri kullanılarak otonom sinir sistemi değerlendirilen bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- VMR'li hasta grubunda KHD parametrelerinden SDANN ve SDNN indeks ortalama değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü.
- 2- KHD parametrelerinden parasempatik sistem aktivitesi ile ilişkili olan rMSSD ve pNN50 hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü.
- 3- Kalp hızı VMR'li hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü.

Bu bulgular; VMR'li hastalarda kardiyovasküler sisteminin otonomik kontrolünde parasempatik tonusa doğru bir kayma olduğunu göstermektedir. VMR'li hastaların otonom sinir sisteminde oluşan dengesizliğin daha çok parasempatik sinir sistem aktivite artışı şeklinde olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Rouadi PW, Neclario RM. Vasomotor rhinitis. In: Gates GA, ed. *Current Therapy in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 6th ed. St. Luis: Mosby, 1998: 505-512
2. Addolorato G, Ancona C, Capristo E, Graziosetto R, Di Rienzo L, Maurizi M, Gasbarrini G. State and trait anxiety in women affected by allergic and vasomotor rhinitis. *J Psychosom Res.* 1999 Mar; 46(3): 283-9.
3. Fairbanks DNF, Kaliner M. Nonallergic rhinitis and infection. In; Cummings CW, Fredrickson JM. Eds. *Otolaryngology head and neck surgery*, 3th ed. St. Luis: Mosby, 1998: 910-920
4. Ayars G. Nonallergic rhinitis. *Immunology and allergy clinics of North america.* 2000 May ; 20 (2) : 283-302
5. Garay R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy.* 2004; 59 Suppl 76: 4-9; discussion 9-10.
6. Rogers DF. Reflexly runny noses: neurogenic inflammation in the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy.* 1996 Apr; 26(4): 365-7.
7. Smith TL. Vasomotor rhinitis is not a wastebasket diagnosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 May; 129(5): 584-7.
8. Kubo N, Kumazawa T. Functional disturbances of the autonomic nerve in nasal hyperreactivity: an up-date review. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993; 500: 97-108.
9. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arř* 2001; 29: 238-245.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
11. Adamopoulos S, Rosano GMC, Ponikowski P, et al. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 862-8.

12. Kawada T, Sugimachi M, Shishido T, et al. Simultaneous identification of static and dynamic vagosympathetic interactions in regulating heart rate. *Am J Physiol* 1999;276:R782-9.
13. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-883.
14. Lombardi F, Makikallio T.H, Myerburg R.J, Huikuri H.V. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovascular Research* 2001;20:210-217.
15. Newlands SD. Nonallergic rhinitis. In: Bailey BJ, eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 2th ed. Lippincott-Raven, 1998:273-279.
16. Uzun H. Rinit. Onur Ç. Ed. *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*, 1. Baskı, Turgut yayıncılık: İstanbul, 2002: 377-410.
17. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998 Nov;81(5 Pt 2):463-8.
18. Öğretmenoğlu O . NARES ve vazomotor rinit. Önerci M. Ed. *Rinitler*. 1. Baskı, Kutsan ofset: Ankara, 1999 : 133-145.
19. Ryden O, Andersson B, Andersson M. Disease perception and social behaviour in persistent rhinitis: a comparison between patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2004 Apr;59(4):461-4.
20. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jul;108(1 Suppl):S2-8.
21. Özturan O, Miman MC. Nonalerjik rinitler. Koç C. Ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004; 495-513.
22. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 May;86(5):494-507; quiz 507-8.
23. Graney DO, Baker SR. Anatomy. In; Cummings CW, Fredrickson JM. Eds. *Otolaryngology head and neck surgery*, 3th ed. St. Luis: Mosby, 1998:757-769.

24. Janfaza P, Montgomery WW. Pterigopalatin fossa ve otonom sinir sistemi. *Baş ve boyunun cerrahi anatomisi*. Eds Janfaza P. Nobel tıp kitabeveleri:İstanbul.2002:393-418.
25. Day M. Neurolysis of the trigeminal and sphenopalatine ganglions. *Pain Practice*. Volume 1, Number 2, 2001:171-182.
26. Segal S, Shlamkovitch N, Eviatar E, Berenholz L, Sarfaty S, Kessler A. Vasomotor rhinitis following trauma to the nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999 Feb;108(2):208-10.
27. Barnes PJ. Airway neuropeptides and their role in inflammation. Inflammatory mechanism in asthma. Volume 117:537-569.
28. Drake-Lee A. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Kerr AG, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*, 6th ed. Butterworth-Heinemann, Oxford,1997:1/6/1-21
29. Nakaya M, Yuasa T, Usui N. Immunohistochemical localization of subtypes of muscarinic receptors in human inferior turbinate mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Jul;111(7 Pt 1):593-7.
30. Billington CK, Penn RB. m3 muscarinic acetylcholine receptor regulation in the airway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002 Mar;26(3):269-72.
31. McCaffey TV. Nasal function and evaluation. In: Bailey BJ, eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 2th ed. Lippincott-Raven,1998:261-274
32. Lambert ML, Callow ID, Feng QP, Arnold JM. The effects of age on human venous responsiveness to neuropeptide Y. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jan;47(1):83-9.
33. Baraniuk NJ, Druce MH. Neuroregulation of mucosal vasculature. Inflammatory mechanism in asthma. Volume 117:619-637.
34. Cervin A, Onnerfalt J, Edvinsson L, Grundemar L. Functional effects of neuropeptide Y receptors on blood flow and nitric oxide levels in the human nose. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1724-8.
35. Widdicombe JG. Neuroregulation of the nose and bronchi. *Clin Exp Allergy*. 1996 May;26 Suppl 3:32-5.
36. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):S763-72.
37. Hanif J, Jawad SS, Eccles R. The nasal cycle in health and disease. *Clin Otolaryngol*. 2000 Dec;25(6):461-7.

38. Salib RJ, Drake-Lee A, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin Otolaryngol*. 2003 Aug;28(4):291-303.
39. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol*. 1998 Oct;23(5):403-13.
40. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(19 Suppl):1-34.
41. Jones AS. Intrinsic rhinitis. In: Kerr AG, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*, 6th ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997:4/9/1-17.
42. Kim KS, Kim SS, Yoon JH, Han JW. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol*. 1998 Mar;112(3):248-51.
43. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF Jr, Rickard KA, Pepsin PJ, Westlund R, Cook CK. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Apr;88(4):385-90.
44. Jones AS, Lancer JM. Vasomotor rhinitis. *Br Med J*. 1987 Jun 13;294(6586):1505-6.
45. Lindberg S, Malm L. Comparison of allergic rhinitis and vasomotor rhinitis patients on the basis of a computer questionnaire. *Allergy*. 1993 Nov;48(8):602-7.
46. Banov CH, Lieberman P; Vasomotor Rhinitis Study Groups. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Jan;86(1):28-35.
47. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2001 Jun;31(6):864-72.
48. Sanico AM, Philip G, Proud D, Naclerio RM, Togias A. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuronal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy*. 1998 Jan;28(1):92-100.
49. Hadley JA. Vasomotor rhinitis remains a true clinical problem. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 May;129(5):587-8.

50. Corey JP, Houser SM, Ng BA. Nasal congestion: a review of its etiology, evaluation, and treatment. *Ear Nose Throat J.* 2000 Sep;79(9):690-3, 696, 698
51. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy.* 2003 Aug;58(8):754-61.
52. Blom HM, Severijnen LA, Van Rijswijk JB, Mulder PG, Van Wijk RG, Fokkens WJ. The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy.* 1998 Nov;28(11):1351-8.
53. Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Toren K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J Ind Med.* 2002 Jul;42(1):23-8.
54. Samir M, Magdy S, el Fetoh AA. Air pollution in relation to allergic and nonallergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jul;123(7):746-8.
55. Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1748-55.
56. Numata T, Konno A, Hasegawa S, Hanazawa T, Nagata H, Motosugi H, Terada N. Pathophysiological features of the nasal mucosa in patients with idiopathic rhinitis compared to allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999 Aug;119(4):304-13.
57. Kimmelman CP, Ali GH. Vasomotor rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1986 Feb;19(1):65-71.
58. Corey JP. Vasomotor rhinitis should not be a wastebasket diagnosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 May;129(5):588-9.
59. Galan Cortes JG, Perez Casas A, Suarez Nieto C. Autonomic microganglia of the nasal mucosa and their relation to vasomotor rhinitis. *Clin Otolaryngol.* 1986 Oct;11(5):373-82.

60. Jaradeh SS, Smith TL, Torrico L, Prieto TE, Loehrl TA, Darling RJ, Toohill RJ. Autonomic nervous system evaluation of patients with vasomotor rhinitis. *Laryngoscope*. 2000 Nov;110(11):1828-31.
61. Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, Torrico L, Prieto TE, Shaker R, Toohill RJ, Jaradeh SS. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis, and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Apr;126(4):382-7.
62. Wilde D, Cook JA, Jones AS. The nasal response to axillary pressure in non-eosinophilic intrinsic rhinitis. *Clin Otolaryngol*. 1997 Jun;22(3):219-21.
63. Wilde AD, Cook JA, Jones AS. The nasal response to isometric exercise in non-eosinophilic intrinsic rhinitis. *Clin Otolaryngol*. 1996 Feb;21(1):84-6.
64. Togias A, Lykens K, Kagey-Sobotka A, Eggleston PA, Proud D, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Studies on the relationships between sensitivity to cold, dry air, hyperosmolar solutions, and histamine in the adult nose. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jun;141(6):1428-33.
65. Amin K, Rinne J, Haahtela T, Simola M, Peterson CG, Roomans GM, Malmberg H, Venge P, Seveus L. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Feb;107(2):249-57.
66. Ruffoli R, Fattori B, Giambelluca MA, Soldani P, Giannessi F. Ultracytochemical localization of the NADPH-d activity in the human nasal respiratory mucosa in vasomotor rhinitis. *Laryngoscope*. 2000 Aug;110(8):1361-5.
67. Jorissen M, Lefevre L, Willems T. Nasal nitric oxide. *Allergy*. 2001 Nov;56(11):1026-33.
68. Conway PJ, Jones NS. The nose and nitric oxide: a review. *Clin Otolaryngol*. 2000 Oct;25(5):337-41.
69. Ozcan C, Apa DD, Pata YS, Gorur K, Akbas Y. Expression of inducible nitric oxide synthase in antrochoanal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Apr;67(4):383-8.
70. Giannessi F, Fattori B, Ursino F, Giambelluca MA, Soldani P, Scavuzzo MC, Ruffoli R. Ultrastructural and ultracytochemical study of the human

nasal respiratory epithelium in vasomotor rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2003 Oct;123(8):943-9.

71. Gorur K, Ozcan C, Unal M, Akbas Y, Vayisoglu Y. Hyper immunoglobulin-E syndrome: a case with chronic ear draining mimicking polypoid otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Apr;67(4):409-412.
72. Mullarkey MF. Eosinophilic nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Nov;82(5 Pt 2):941-9.
73. Milosevic D, Janosevic L, Janosevic S, Invankovic Z, Dergenc R. Skin reactivity to vasomotor agents in non-eosinophilic and eosinophilic non-allergic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2002 Jul;116(7):519-22.
74. Bhattacharyya N, Fried MP. Peripheral eosinophilia in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2001 Mar-Apr;22(2):116-20.
75. van Cauwenberge P. Management of rhinitis-the specialist's opinion. *Clin Exp Allergy.* 1998 Dec;28 Suppl 6:29-33.
76. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Oct;125(10):1128-32.
77. Görür K, Özcan C, Ünal M, Talas DÜ, Kılıç S. Alerjik rinit tedavisinde mometazon furoat ile azelastin hidroklorür içeren nazal spreylerin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi.* 2002 Ocak-Mart.40/1 : 13-16.
78. Ciprandi G. Treatment of nonallergic perennial rhinitis. *Allergy.* 2004;59 Suppl 76:16-22; discussion 22-3.
79. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2000 Jun;30 Suppl 1:22-7.
80. Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biller HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Apr;112(4):566-71.
81. Özcan C, Dogu O, Görür K, Vayisoğlu Y. The effect os intranasal injection of Botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis.
(yayınlanmamış veri)
82. Bhargava KB, Shirali GN, Abhyankar US, Gadre KC. Treatment of allergic and vasomotor rhinitis by the local application of different

- concentrations of silver nitrate. *J Laryngol Otol.* 1992 Aug;106(8):699-701.
83. Clement WA, White PS. Trends in turbinate surgery literature: a 35-year review. *Clin Otolaryngol.* 2001 Apr;26(2):124-8.
 84. Passali D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999 Jun;108(6):569-75.
 85. Fradis M, Golz A, Danino J, Gershinski M, Goldsher M, Gaitini L, Malatskey S, Armush W. Inferior turbinectomy versus submucosal diathermy for inferior turbinate hypertrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000 Nov;109(11):1040-5.
 86. Rakover Y, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. *J Laryngol Otol.* 1996 Aug;110(8):732-5.
 87. Passali D, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003 Aug;112(8):683-8.
 88. Janda P, Sroka R, Baumgartner R, Grevers G, Leunig A. Laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates: a review. *Lasers Surg Med.* 2001;28(5):404-13.
 89. Rucci L, Masini E, Arbi Riccardi R, Giannella E, Fioretti C, Mannaioni PF, Borghi Cirri MB, Fini Storchi O. Vidian nerve resection, histamine turnover and mucosal mast cell function in patients with chronic hypertrophic non-allergic rhinitis. *Agents Actions.* 1989 Nov;28(3-4):224-30.
 90. Kirtane MV, Prabhu VS, Karnik PP. Transnasal preganglionic vidian nerve section. *J Laryngol Otol.* 1984 May;98(5):481-7.
 91. el Shazly MA. Endoscopic surgery of the vidian nerve. Preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991 Jul;100(7):536-9.
 92. Savard P, Stoney PJ, Hawke M. An anatomical study of vidian neurectomy using an endoscopic technique: a potential new application. *J Otolaryngol.* 1993 Apr;22(2):125-9.
 93. Yue WL. Anterior ethmoidal glycerol rhizotomy for vasomotor rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 1995 Nov;74(11):764-7.

- 94.** Ruskell GL. Orbital passage of pterygopalatine ganglion efferents to paranasal sinuses and nasal mucosa in man. *Cells Tissues Organs*. 2003;175(4):223-8.
- 95.** Prasanna A, Murthy PS. Vasomotor rhinitis and sphenopalatine ganglion block. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Jun;13(6):332-8.
- 96.** Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy*. 1990 Jun;64(6):513-8.
- 97.** Purello-D'Ambrosio F, Isola S, Ricciardi L, Gangemi S, Barresi L, Bagnato GF. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES). *Clin Exp Allergy*. 1999 Aug;29(8):1143-7.
- 98.** Ellegard E, Karlsson G. Nasal kongestion during pregnancy. *Clin Otolaryngol*. 1999;24:307-311.
- 99.** Braat JP, Mulder PG, Duivenvoorden HJ, Gerth Van Wijk R, Rijntjes E, Fokkens WJ. Pollutional and meteorological factors are closely related to complaints of non-allergic, non-infectious perennial rhinitis patients: a time series model. *Clin Exp Allergy*. 2002 May;32(5):690-7.
- 100.** Bachert C. Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? *Allergy*. 2004;59 Suppl 76:11-5;
- 101.** Raymond G. Slavin. Occupational rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. May 2003;90,5:2-6
- 102.** Colucci SW, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure . in: ed. Braunwald E. *Heart Disease* , Saunders, Philadelphia, 5th edition, 1997: 394-420.
- 103.** JMathias C, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In : JMathias C, Bannister R , eds. *Autonomic Failure*. 4th ed. Oxford universty pres. New York. 1999: 169-192.
- 104.** Williams GH. The heart in endocrine and nutritional disorders. In : ed. Braunwald E. *Heart Disease* ,Saunders, Philadelphia, 5th edition, 1997 : 1887-1913

105. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178 –193.
106. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626–630.
107. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH. Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation* 2001;103:1977-1983).
108. Goldberger J, Kim Y, Ahmed M, et al. Effect of graded increases in parasympathetic tone on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:594–602.
109. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, et al. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487-98.

