

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TREFOİL FAKTÖR AİLESİ PEPTİDLERİNİN SİNONAZAL
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİNİN BİR HAYVAN MODELİ
KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sinan SEYHAN

UZMANLIK TEZİ

Temmuz 2016

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TREFOİL FAKTÖR AİLESİ PEPTİDLERİNİN SİNONAZAL
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİNİN BİR HAYVAN MODELİ
KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sinan SEYHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Yusuf Özgür BİÇER

Temmuz 2016

**Bu tez AİBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2015.08.16.887 proje numarası
ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, değerli fikirleri ve bilimsel katkılarıyla her zaman yanımda olan sorumlu tez danışmanım Doç.Dr. Yusuf Özgür BİÇER'e,

Uzmanlık eğitimimde yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, mesleki becerimi kazanmamı sağlayan değerli hocalarım; Prof.Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL'a, Prof.Dr. Muharrem DAĞLI'ya, Doç.Dr. Veysel YURTTAŞ'a, Yrd.Doç.Dr. Murat ŞERELİCAN'a

Tez çalışmamda emekleri olan Tıbbi Patoloji bölümünden Yrd.Doç.Dr. Hesna Müzeyyen ASTARCI ve Arş.Gör.Dr. Ertunç ÇİNPOLAT'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve hastane personelimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman destek olan sevgili anneme ve babama,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca benden yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinan SEYHAN

İÇİNDEKİLER

Özet	iii
İngilizce Özet	iv
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Burun ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi.....	3
Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi.....	6
Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi.....	13
Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi.....	14
Rat Burun Anatomi ve Histolojisi.....	18
Rinosinüzitler.....	20
Alerjik Rinit.....	26
Trefoil Faktör Ailesi (Trefoil Factor Family).....	33
GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
BULGULAR.....	55
TARTIŞMA.....	78
SONUÇ.....	88
KAYNAKLAR.....	89

ÖZET

Trefoil faktör ailesi peptidlerinin sinonazal inflamasyonla ilişkisinin bir hayvan modeli kullanılarak araştırılması.

Burun ve paranazal sinüslerin inflamatuvar hastalıkları dünya çapında sık tanı konulan hastalıklardandır. Trefoil faktör ailesi nispeten yeni bir protein ailesidir. Yapılan bazı çalışmalarda Trefoil faktörlerin nazal ve paranazal sinüs inflamatuvar hastalıkları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak solunum yolu inflamasyonu ile trefoil peptidler arasındaki ilişki henüz net değildir. Bu çalışmanın amacı, sıçanlar üzerinde çeşitli sinonazal inflamasyon modelleri kullanılarak, nazal mukozada TFF1, 2 ve 3'ün varlığı ve bunların inflamasyon ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Sinonazal inflamasyon modelleri oluşturmak için nazal tampon, lipopolisakkarit ve ovalbumin uygulaması yapılarak sıçanlarda rinosinüzit ve alerjik rinit oluşturuldu. Gruplarda on adet sıçan olacak şekilde, dört adet rinosinüzit, iki adet alerjik rinit ve bir adet kontrol grubu oluşturuldu. Deney sonunda bütün sıçanların sinonazal mukozaları histolojik olarak değerlendirildi ve Trefoil faktörlerin incelenmesi için immünohistokimyasal yöntem kullanıldı.

Histopatolojik değerlendirme sonunda sıçan nazal mukozasında her üç TFF peptidinin de varlığı tespit edildi. Trefoil faktörlerin skorlarının deney grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Ancak Trefoil faktörler ile silia kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak sinonazal inflamasyon ile TFF skorları arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Fakat TFF skorlarının silia kaybı ile korelasyonu TFF'nin sinonazal inflamasyonlarda epitel hasarı veya rejenerasyonu ile ilişkili olabileceğini gösterebilir.

Anahtar kelimeler: Trefoil, inflamasyon, rinosinüzit, rinit

SUMMARY

Investigation of the relationship between trefoil factor family peptides and sinonasal inflammation in an animal model

Inflammatory diseases of nasal and paranasal sinuses are frequently diagnosed diseases worldwide. Trefoil Factor Family is a relatively new protein family. Trefoil Factor Family peptides are proposed to be related to inflammatory diseases of nasal and paranasal sinuses in some studies. But the relationship between the inflammation of respiratory mucosa and Trefoil Factor Family peptides is not clear yet. The aim of this study is to investigate the presence of TFF1, 2 and 3 in nasal mucosa and the relationship between inflammation and these peptides in rats by using various sinonasal inflammation models.

Nasal packing, lipopolysaccharide and ovalbumin applications were used to constitute sinonasal inflammation models to create rhinosinusitis and allergic rhinitis in rats. There were 4 groups of rhinosinusitis, 2 groups of allergic rhinitis and a control group, ten rats in each. Sinonasal mucosa of all rats were underwent histological evaluation and immunohistochemical evaluation was used for trefoil factor family peptides.

Immunohistochemical evaluation revealed the presence of all three TFF peptides in rat nasal mucosa. There was not significant difference in TFF peptide scores between groups but TFF peptide scores were significantly correlated to cilia loss scores($p<0,05$)

In conclusion, a direct relationship between sinonasal inflammation and TFF scores was not demonstrated. But the significant correlation to cilia loss may indicate a relevance to epithelial damage or regeneration.

Keywords: Trefoil, inflammation, rhinosinusitis, rhinitis

1. GİRİŞ

Rinosinüzit burun ve paranasal sinüslerin enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalığıdır[1]. Birçok ülkede en çok tanı konulan hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 20 milyon akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) tanısı konulmakta ve 30 milyondan fazla insan kronik rinosinüzitten (KRS) yakınmaktadır[1, 2]. Rinosinüzitin neden olduğu maliyetin yıllık 4,3 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir[3].

Akut rinosinüzit ve kronik rinosinüzit, aynı hastalığın süre olarak farklı dönemleri gibi düşünülse de etiyopatogenezi açısından birbirlerinden farklıdır. KRS etiyopatogenezi net değildir ve vakaların birçoğu idiyopatik kabul edilmektedir. İdiyopatik KRS sinonazal mukozal inflamasyonla ilişkili klinik bir sendromdur; ancak bu inflamasyonun etyoloji ve patogenezi karmaşıktır[4].

Alerjik rinit (AR) de rinosinüzite benzer şekilde toplumda yaygın görülen bir hastalıktır. AR'in Dünyadaki popülasyonun %20-40'ını etkilediği düşünülmektedir[5, 6]. AR, immünoglobülin E (IgE) bağımlı, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, salınan çeşitli mediyatörler sonucu nazal mukozal ödem ve inflamasyonla seyreden bir hastalıktır[7]. Patofizyolojileri farklı olmakla birlikte alerjik rinit ve rinosinüzit, nazal mukozal inflamasyonla seyreden ve toplumda sık görülen hastalıklardır.

Trefoil factor family (TFF), üç trefoil zincirinden oluşan nispeten yeni bir protein ailesidir. Esas olarak mukus sentezleyen ve salgılayan gastrointestinal sistemi döşeyen epitel hücrelerinde ve mukus ile yakın ilişki içinde bulunur[8]. İnsanda üç adet TFF peptidi tarif edilmiştir: TFF1 (meme kanseri ile ilişkili peptid pS2), TFF2 (spazmolitik polipeptid SP) ve TFF3 (intestinal trefoil factor)[9]. TFF; özellikle gastrointestinal ve respiratuvar sistemde epitelyal onarım ve homeostastik majör rol oynar[10, 11].

Yapılan birçok çalışmada burun mukozasında sadece TFF1 ve TFF3'ün bulunduğu ve bazı çalışmalarda TFF1 ve TFF3'ün alerjik rinit ve polipsiz kronik rinosinüzit gibi nazal ve paranasal sinüs inflamatuvar hastalıkları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür[10, 12-14]. Bazı çalışmalarda ise TFF2'nin de solunum yolu epitelinde bulunduğu ve epitel rejenerasyonunda etkili olabileceği

belirtilmiştir[15-17]. Literatürdeki çalışmalarda solunum yolu inflamasyonu ile trefoil peptidler arasındaki ilişki henüz net değildir.

Bu çalışmada, sıçanlar üzerinde çeşitli sinonazal inflamasyon modelleri kullanılarak, nazal mukozada TFF1, 2 ve 3'ün varlığı ve bunların inflamasyon ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun ve Paranasal Sinüslerin Embriyolojisi

Burun boşluğu, ilk olarak 4 haftalık ve 5-6 mm'lik embriyoda; ektodermden oluşan iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen bir frontonazal çıkıntının oluşmasıyla belirmeye başlar. Lateral çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum oluşur. Nazal çıkıntıların gelişimi ile nazal girintiler oluşur. Nazal girintileri, ağız boşluğu ve nazofarinksten epitelyal bir zar olan Bukkonazal membran ayırır. Yedinci haftanın sonunda bu membranın posterior kısmının kaybolması ile koanalar oluşur. Lateral ve medial nazal çıkıntıların maksiller çıkıntılar ile birleşmesi ile nostriller oluşur ve nostrillerden primer ağız boşluğuna kadar uzanan boru şeklindeki yapının ortaya çıkmasıyla primer burun boşluğu oluşur. Başlangıçta burun boşluğu, tek tabaka halinde dizilmiş yassı hücrelerle döşenir ve daha sonra 2-3 tabaka halinde farklılaşmamış küresel hücreler ortaya çıkar. İntrauterin 9. haftada burun boşluğunda yalancı çok katlı epitel görülmeye başlanır. 9-10. haftalarda nazal yapıların kıkırdaklaşması ve kemikleşmesi başlar[18-20]. Damağın gelişimiyle eş zamanlı olarak, paranasal sinüslerin oluşumuna yönelik lateral nazal duvardaki değişiklikler erken fetal yaşamda başlar. Yapılan anatomik incelemeler, “ethmotürbinalis” denen lateral nazal duvar çıkıntılarının paranasal sinüs gelişiminin başlangıcı olduğunu göstermişlerdir[21]. Embriyolojik gelişimin 8. haftasında 5-6 çıkıntıdan oluşan bu yapılar regresyon ve füzyon yoluyla 3 veya 4 çıkıntıya düşer. Gelişim esnasındaki ilk ethmotürbinal regresyonda bu oluşumun çıkan bölümü agger nasi'yi oluştururken, inen bölümü unsinat proses'i oluşturur. İkinci ethmotürbinal orta konkayı, üçüncü ethmotürbinal süperior konkayı, dördüncü ve beşinci ethmotürbinaller var ise birleşerek “suprema” konkayı oluşturur. Bu oluşumların tamamının embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olduğu kabul edilir. Diğer bir çıkıntı olan maksillotürbinal çıkıntı da bu oluşumların inferiorundan kaynaklanır. Embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olarak kabul edilmeyen bu çıkıntı da alt konkayı oluşturur.

Etmoidotürbinaller arasında uzanan primer oluklar nazal meatus ve resesleri oluşturur. İlk primer oluk birinci ve ikinci etmotürbinaller arasında yer alır ve bu oluğun inen kolu etmoidal infundibulum, hiatus semilunaris ve orta meatusu oluştururken çıkan kolu frontal resesin oluşumuna katkıda bulunur. Etmoid

infundibulumun inferior bölümünden primordial maksiller sinüs gelişir. İkinci primer oluk süperior meatusu, üçüncü primer oluk ise suprema meatusu oluşturur[22].

Lateral duvardan gelişimleri sırasında etmotürbinaller, etmoid kompleksi geçerek, orbitanın lamina papriseasına ve kafa tabanına tutunan kemiksel oluşumları yaparlar. Oluklar ise prosesler ve reseslere dönüşerek etmoid kemiğin yaygın ve karmaşık pnömatizasyonunu meydana getirirler. Değişim devam ettikçe maksilla ve etmotürbinaller arasından, lateral nazal duvardan sekonder çıkıntı ve girintiler ortaya çıkmaya başlar. Çıkıntılar sekonder konka ya da orta nazal meatusun aksesuar konkası, girintiler ise sekonder oluk, aksesuar veya orta nazal meatus olarak isimlendirilirler. Primordial etmoid bullanın, sekonder lateral nazal duvar çıkıntısından ve primordial supra ve retrobullar reseslerin ise etmoid bullanın üst-arkasında oluşan sekonder oluktan meydana geldikleri genelde kabul görülür[22].

Çıkıntı ve olukların oluşumuna ilave olarak kartilajinöz bir kapsül geliştirmekte olan nazal kaviteyi çevreler ve sinonazal gelişimde önemli bir rol oynar. Sekizinci haftada, gelecekte alt, orta ve üst konkalara dönüşecek olan 3 yumuşak doku çıkıntısı ya da preturbinate ortaya çıkar. Dokuzuncu ve 10. haftalarda ise yumuşak dokudan oluşan preturbinatların içini 2 adet kartilaj çıkıntı işgal etmeye başlar. Bu haftalarda, altında bir kartilajinöz nüve ile birlikte geleceğin unsinat proçesi olan bir yumuşak doku yükseltisi ortaya çıkar. Bu yapı genişler ve 13-14. haftalarda bu oluşumun lateralinde etmoidal infundibulumu denk gelen bir boşluk gelişir. On altıncı haftaya kadar, geleceğin maksiller sinüsü infundibulumun inferiorundan gelişmeye başlar. Kartilajinöz yapılar bu gelişimsel süreç ilerledikçe ya resorbe ya da ossifiye olurlar. Böylelikle kartilaj kapsül sinonazal gelişimde önemli bir rol oynar.

Wang ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçlarına göre dört paranazal sinüs çiftinin tamamı kartilajinöz nazal kapsülden kaynaklanmaktadır[23].

Paranasal sinüslerin embriyolojisinin ince ayrıntıları konusunda araştırmacılar arasında fikir birliği sağlanmasa da büyük sinüslerin etmoid bölgeden kaynaklandıkları açıktır. Belli etmoid hücreler, büyük sinüsleri oluşturacakları yüz kemikleri içine doğru pnömatize olarak sonuçta bu sinüsleri oluştururlar.

Etmoid sinüsler, intra-uterin hayatın 7. haftasında belirmeye başlarlar. Daha sonra gelişimlerine devam ederek anterior ve posterior hücreler olmak üzere iki gruba ayrılır ve sayıları ortalama 9 adet olmak üzere 3-18 adete ulaşır. Etmoid hücreler doğumda içleri sıvı ile dolu küçük boşluklar şeklindedir. 8-12 yaşlarında erişkin boyutlarına ulaşırlar[24].

Maksiller sinüsler, intra-uterin hayatın 10. haftasında belirmeye başlarlar. Doğumda genellikle vardır ve küçük boşluklar halinde içleri sıvı ile doludur[24]. Yaklaşık 12 yaş civarında erişkin boyutlarına ulaşırlar. Maksiller sinüste doğal ostium haricinde %15-40 oranında aksesuar ostiuma rastlanır. Asimetrik veya %9 oranında tek taraflı hipoplazik olabilirler[22].

Frontal sinüs ve frontal resesin gelişimi oldukça karmaşıktır ve kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Frontal sinüsün, potansiyel olarak frontal resesten veya bir ya da daha çok etmoid hücreden ve hatta bazen de etmoid infundibulumun anterosüperior bölümünden bir uzantı şeklinde gelişebileceği ileri sürülmüştür. Stammberger, primer ve sekonder etmotürbinaller arasındaki oluğun çıkan kolunun devamından frontal resesin geliştiğini ve bu resesin frontal kemiğin içine doğru pnömatizasyonundan da frontal sinüsün oluştuğunu savunmaktadır[21]. Schaeffer ise fetal gelişiminin erken dönemlerinde orta meatusun ventral ve kaudal bölümünden sayıları dörde kadar çıkabilen kıvrım ve olukların ortaya çıktığını, bu sekonder oluk ve kıvrımlardan da frontal resesin oluştuğunu ileri sürmüştür. Oluklar, çıkıntı haline gelerek geliştikçe frontal sinüsün ve bazı anterior etmoidal hücrelerin primerini oluşturur. Kasper, primer frontal oluğun en önde yer alan anterior etmoid hücreleri ve çoğunlukla ağız nasi hücrelerini; sekonder frontal oluğun sıklıkla frontal sinüsü ve üçüncü ve dördüncü olukların ise diğer anterior etmoidal hücreleri oluşturduğunu ileri sürmektedir. Ancak nazofrontal bağlantının büyük değişiklikler göstermesinden dolayı frontal sinüs bu olukların herhangi birinden oluşabilir. Bu nedenle frontal sinüs, bir etmoid hücreden kaynaklanan frontal resesin bir bütün halinde frontal kemiğin içinde uzanması ya da nadiren etmoid infundibulumun ventral uzanımı ile oluşturulabilir. 4-7 yaş arası pnömatize olmaya başlarlar, 12 yaşında pnömatizasyonları belirginleşir ve ancak 20 yaşında erişkin boyutuna ulaşırlar[22].

Sfenoid sinüsün gelişimi diğer paranasal sinüslere göre özellik arzeder. Fetal gelişimin 3. ayında, nazal mukoza kartilajinöz nazal kapsülün posterior

bölümüne invajine olur. Bu invajinasyon, nazal kavitenin kartilajinöz kupolar reses'i olarak adlandırılan cep benzeri bir yapı oluşturur. Bu kartilajı çevreleyen duvar, fetal gelişimin ilerleyen aylarında ossifiye olur ve bu oluşum ossiculum Bertini olarak adlandırılır. 2. ve 3. yaşlarda araya giren kartilaj resorbe olur, ossiculum Bertini sfenoid gövdelerine tutunur ve kavite de sfenoide dönüşür. Pnömatizasyon posteriora, lateral ve inferiora doğru devam eder ve yaklaşık 6-7. yıllarda pterigoid kanal sinirine (vidian sinir) kadar ulaşır. Gelişimin devamı ile anterior klinoid ve pterigoid proçes de pnömatize olabilir. Erişkin boyutlarına yaklaşık 15 yaş civarında ulaşır[22].

2.2. Burun ve Paranazal Sinüslerin Anatomisi

Burun, solunum sisteminin başlangıç kısmını oluşturur. Orta hatta kafa tabanı ile oral kavite arasında bulunur. Önde nostriller (anterior nares) aracılığı ile yüze, arkada ise choanae narium (posterior nares) aracılığı ile nazofarinkse açılır. Burun anatomisi eksternal burun ve internal burun olmak üzere iki kısımda incelenir[25].

2.2.1. Eksternal Burun Anatomisi

Burunun eksternal yapısı piramit şeklindedir. Kraniyal kısmı, kemik yapıdan oluşur ve kemik çatı olarak adlandırılır. Kaudal kısım ise kıkırdaktan oluşur ve kıkırdak çatı denir. Nazal kemikler, maksillanın frontal proçesi ve frontal kemiğin nazal spini kemik çatıyı oluşturur. Nazal kemiklerin üstte nazal spin ile birleştiği yere nasion, kemik çatı ile kıkırdak çatının birleştikleri yere ise rhinion denir. Kıkırdak çatıyı başlıca 3 kıkırdaktan oluşur. Bunlar septal kartilaj, üst lateral kartilaj ve alar kartilajdır.

Septal kartilaj dörtgen şeklinde bir kıkırdaktır ve asıl olarak nazal septumu oluşturmaya yardım eder. Posteriora altta vomer ile üstte etmoid kemiğin lamina perpendikularisinin arasına girerek nazal septumu oluşturur. Kaudal kenarı burun apeksinde columella oluşumuna katılır. Septal kartilajın dorsal kısmı ise nazal dorsumun oluşmasına katkıda bulunur.

Üst lateral kartilajlar üçgen şeklinde kıkırdaklardır. Üstte nazal kemiklerin alt kenarına, arkada ise maksillanın frontal proçesinin ön kenarına tutunurlar. İç yan kenarları orta hatta septal kartilaj ve karşı üst lateral kartilaj ile birleşerek nazal dorsumun oluşumuna katkıda bulunur.

Alar kartilaj C şeklinde bir kıkırdaktır ve crus laterale, crus mediale adı verilen iki uzantısı bulunur. Crus laterale anterior nares'in lateral kısmını yapar ve burun kanatlarının kıkırdak iskeletini oluşturur. Crus laterale alt lateral kartilaj olarak da isimlendirilebilir. Crus mediale ise orta hatta karşı taraf crus mediale ve septum ön ucuyla beraber columellayı oluşturur ve anterior naresin medial kısmını yapar[24, 25].

Her üç kartilaj arasında fibroareolar dokular mevcuttur. Bu fibroareolar dokular içerisinde bazen çok küçük sesomoid kıkırdaklar bulunabilir.

Eksternal burun kasları; musculus procerus, musculus nasalis, musculus depresör septi ve musculus levator labii süperioris alaque nasi'dir ve bunlar mimik kasları sınıfında yer alırlar.

Musculus Procerus; orta hattın iki yanında bulunan ince bir kastır. Alt ucu nazal kemiğe tutunarak başlar, yukarıda alın derisinde sonlanır. Kasıldığında alın derisinde transvers plikalar oluşturur.

Musculus Nasalis'in transvers ve alar kısımlardan oluşur. Transvers kısım, canine diş hizasında maksillaya tutunarak başlar, burun sırtında karşı taraftaki eşi ile birleşir. Kasıldığında anteriör naresi daraltır. Alar kısım ise lateral incisör dişler hizasında maksillaya tutunarak başlar, alar kartilajın lateral crusuna tutunarak sonlanır. Kasıldığında anterior naresi genişletir.

Musculus Depresör Septi; incisör dişler hizasında maksillaya tutunarak başlar. Orbicularis oris kasının altından yukarıya doğru ilerleyerek nazal septumun kartilaj kısmında sonlanır. Kasıldığında septumu aşağı doğru çeker ve anterior naresi hafifçe daraltır.

Musculus Levatör Labii Süperioris Alaque Nasi; maksillanın frontal proçesine tutunarak başlar, altta crus laterale ve dudak derisine karışarak sonlanır. Kasıldığında anterior naresi genişletir[22].

2.2.2. İnternal Burun Anatomisi

Burunun internal kısmı (nazal kavite), orta hatta bulunan nazal septum ile ikiye ayrılır. Ancak septum sıklıkla bir tarafa doğru hafif de olsa deviasyon gösterdiği için her iki taraf genellikle simetrik olmayabilir.

Nazal kavitenin anteriordaki açıklığına apertura piriformis, posteriordaki nasofarinkse bağlanan açıklığına ise choanae narium denir. Choanae narium superiorda sfenoid kemiğin corpusu, inferiorda palatin kemiğin horizontal laminası tarafından sınırlanır. Hem apertura piriformisi hem de choanae nariumu septum ikiye böler. Anterior ve posterior duvarı oluşturan bu delikler dışında nazal kavitenin superior, inferior, medial ve lateral duvarları bulunur[24].

Nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spini, etmoid kemiğin cribriform plate'ı ve sfenoid kemiğin corpusunun ön ve alt yüzü, önden arkaya doğru üst duvarın kemik yapılarını oluştururlar. Orta kısımda daha yüksek olan üst duvar, öne ve arkaya doğru gidildikçe alçalır. İnce bir kemik lamel olan ve içerisinden n. olfactoriusa ait liflerin geçtiği cribriform plate nazal kaviteyi ön kafa çukurundan ayırır. Cribriform plate ön kafa tabanı cerrahisinde önemlidir.

Maksillanın processus palatinusu alt duvarın 2/3 ön kısmını ve palatin kemiğin horizontal laminası da 1 /3 arka kısmını oluşturur. Bu kemiklerin karşı eşleri ile birleştikleri yerde oluşan ve septumun oturduğu önden arkaya doğru uzanan çıkıntıya crista nasalis denir.

Nazal kavitenin medial duvarını nazal septum oluşturur. Septum anteriorda septal kartilaj, posterosuperiorda etmoid kemiğin perpendiküler laminası, posteroinferiorda vomer tarafından oluşturulur. Septal kartilaj perpendiküler lamina ve vomer arasındaki boşluğa oturur[26].

Lateral duvar, nazal kavitenin en karmaşık bölümüdür. Bu duvarı oluşturan kemik yapılar maksillanın frontal proçesi, lakrimal kemik, etmoid kemik ve palatin kemiğin lamina perpendikularisidir[26].

Lateral duvarda önden arkaya doğru uzanan 3 adet nazal konka mevcuttur. Üst ve orta konka etmoid kemiğe ait yapılar olmasına rağmen alt konka ayrı bir kemiktir. Üst konkanın arka ve üstündeki alana sfenoetmoidal recess denir. Üst ve

orta konka arasındaki boşluğa üst meatus, orta ve alt konka arasındaki boşluğa orta meatus, alt konkanın altında kalan boşluğa ise alt meatus denir. Sfenoid recess'e sfenoid sinüs, üst meatusa arka grup etmoid hücreler, orta meatusa frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön grup etmoid hücreler, alt meatusa da duktus nasolakrimalis açılır. Duktus nasolakrimalis maksillanın processus palatinusu ve lakrimal kemikteki nasolakrimal sulkusların birleşmesiyle oluşur ve göz yaşı yollunu alt meatusa bağlar[22, 26].

Palatin kemiğin lamina perpendikularisinin üst kenarında bulunan incisura sfenopalatinanın, sfenoid kemiğin corpusu ile eklem yapmasıyla oluşan foramen sfenopalatina, fossa pterygopalatinayı nazal kavitede üst meatusa bağlar. Foramen sfenopalatinadan, sfenopalatin damar ve sinirler geçer.

Lateral duvarda orta konka kaldırıldığında ortaya çıkan kemik kabartıya bulla etmoidalis adı verilir. Bulla etmoidalis ön etmoid hücrelerin en geniş olanıdır. Bulla etmoidalis bazen aplazik olabileceği gibi bazen de orta meatusu tamamen dolduracak kadar hipertrofik olabilir. Etmoid kemiğin genellikle iç yan yüzüne tutunarak başlayan ve bulla etmoidalisin altından geçerek arkaya doğru uzanan yapıya processus uncinatus adı verilir. Processus uncinatusla, bulla etmoidalis arasında kalan boşluğa hiatus semilunaris, hiatus semilunarisin öndeki çıkmaza da infundibulum adı verilir[22, 26].

Frontal sinüs, direkt olarak ya da duktus frontanasalis aracılığı ile infundibulum ya da hemen önüne açılır. Ön ve arka grup etmoid hücreler genellikle bulla etmoidalis üzerine açılır. Maksiller sinüs ostiumu da yine orta meatusa bulunan hiatus semilunaris'e açılır. Orta meatusa, sinüslerin açıldığı yerlerin birbirine olan yakınlığı, infeksiyöz hastalıkların bir sinüsten diğerine yayılmasını kolaylaştırır. Frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön-orta etmoid hücrelerin ostiumları ile orta konka, processus uncinatus ve bulla etmoidalisin birlikte oluşturdukları anatomik yapıya osteomeatal kompleks adı verilir. Osteomeatal kompleksteki patolojiler birçok sinüsü etkileyen infeksiyöz hastalıklara yol açabilmektedir[22, 24].

Maksiller sinüs medial duvarında bazen üzeri mukoza ile örtülü kemik defektleri görülür. Fontanel adı verilen bu kemik defektler hastaların % 20- 25'inde perforedirler. Bu durumda maksillar sinüsün aksesuar ostiumları'nı oluştururlar.

Paranasal sinüslerin cerrahi anatomisindeki en önemli bölge lateral nazal duvardır. Lateral nazal duvarda ilk bakışta üst, orta ve alt olmak üzere üç konka ve bu üç konkanın lateralinde üç meatus göze çarpmaktadır. Ön etmoid hücrelerin, frontal ve maksiller sinüsün drene olduğu orta meatus ve osteomeatal kompleks birçok sinüs hastalığı için anahtar bölgedir. Osteomeatal kompleksin medialinde orta konkanın lateral yüzü, lateralinde lateral nazal duvar ve orbita, üstte ise kafa tabanı bulunur. Önden arkaya doğru ilk lamel unsinat proçestir. İkinci lamella etmoid bullaya denk gelir, üçüncü ise bazal ya da ground lamelladır. Orta konkanın bazal lamellası anterior ve posterior etmoidleri birbirinden ayırdığı için özel bir önem arz eder[20, 22, 24].

Orta konka cribriform plate ile fovea etmoidalis arasında yer alır. Orta konkanın lateral nazal duvardaki ön üst yapışma yeri maksillanın crista etmoidalisine komşudur ve agger nazi denilen ön kabarıklığı oluşturur. Anterior rinoskopide, orta konkanın lateral nazal duvara insersiyon yerinin hemen lateralinde bir çıkıntı olarak göze çarpar ve anterior etmoid hücrelerin en ön kısmını temsil eder. Normal olguların büyük çoğunluğunda agger nazi bölgesi "agger nazi hücresi" denilen bir anterior etmoid hücre tarafından pnömatize edilir. Bu hücre, kaynağını genellikle infundibulum superior bölümünden veya frontal reses bölgesinden alan bir ön etmoid hücredir. Agger nazi hücresinin posteromedialinden frontal sinüs frontal reses aracılığıyla drene olmaktadır. Orta konkanın üst yapışma yeri, arkaya doğru ilerlerken laterale kıvrılır ve lamina papyracea'ya yapışır. Orta konkanın arka 1/3'ünü oluşturan ve lamina papyracea'ya yapışan bu bölümüne ground (bazal) lamella denir. Bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayıran bölge olduğu için önemlidir. Orta konka, medialize edildiğinde hemen altında processus uncinatus ve bulla etmoidalis görünür hale gelir. Unsinat çıkıntı, oblik olarak yerleşmiş kanca şeklinde bir kemik lameldir. Kaudal uçta, alt konkanın hemen üzerinde maksiller sinüsün ön ve arka fontanellerine bağlıdır. Unsinat çıkıntının üst sınırı lateral nazal duvar ile ilişkideyken, arka sınırı ise serbesttir. Unsinat proçes, hemen hemen sagittal planda yerleşmiş olup, neredeyse etmoid bullaya seyreder. Yaklaşık 3–4 mm genişliğinde ve 1,5–2 cm uzunluğundadır. Anterosuperiorda orta konka ve agger nazinin lateral tutunma bölgesinin hemen altında maksillanın etmoid krestine yapışır. Bu noktanın hemen altında ise lakrimal kemiğin posterioru ile birleşir. Unsinat proçesin anteroinferiorda herhangi bir tutunma yeri yoktur.

İnferiorda alt konka kemiğinin etmoidal proçesine tutunur. Bura da, daha iri olan alt konka kemiğine tutunabilmek için ya genişler ya da iki parçaya ayrılır[22].

Unsinatın procesin posterior kenarının hemen arkasında hiatus semilunaris bulunur. Unsinat proçesin posterior serbest kenarı ile etmoid bullanın anterior duvarı arasında bulunan yarımay şeklindeki bu aralık orta meatusla etmoid infundibulumu birbirine bağlar[22].

Bulla etmoidalis, ön etmoidlerin en önde yer alan ve en büyük hücrelidir. Orta meatusta unsinat proçesin tam arkasında ve orta konkanın bazal lamelinin anteriorunda yer alır. Hücre lamine papiraseanın üzerine yerleşir ve orta konkaya doğru bir kabarıklık oluşturur. Hücrenin yapısı ince duvarlı, içi boş, yuvarlak bir kemiksel çıkıntıdan oluşur. Superiorda, etmoid bullanın anterior duvarı kafa tabanına uzanır ve frontal resesin posterior sınırını oluşturur. Bulla etmoidalisin arka ve üst-lateralinde retrobullar reses denilen bir boşluk bulunur.

Etmoidal infundibulum, anterior etmoid hücre bölgesinde yer alan üç boyutlu bir boşluktur. Medialde mukoza ile kaplı unsinat proçes, lateralde lamina papirasea, anterior ve superiorda maksillanın frontal proçesi ve superiolateralde de lakrimal kemikle sınırlandırılmış, ön etmoid hücrelerden, maksiller sinüsten ve bazı olgularda frontal sinüsten gelen sekresyonların orta meaya iletilmesini sağlayan bir bölgedir. Sagittal düzlemde bakıldığında etmoidal infundibulumun, unsinat proçesin ve etmoid bullanın anterior duvarının seyrine uygun olarak kıvrık bir biçim aldığı görülür. Etmoid bullanın anterior duvarı, etmoid infundibulumun posterior sınırını oluşturur. Etmoid infundibulum orta mea ile hiatus semilunaris aracılığı ile bağlantı halindedir. Koronal düzlemde, maksiller ostium seviyesinin hemen üzerinden bakıldığında infundibulumun medial sınırını unsinat proçesin, lateral sınırını lamina papirasea'nın ve inferior sınırını da maksiller ostiumun oluşturduğu görülür. Superior sınırını etmoid bullanın anterior duvarı, superiomedial sınırını ise hiatus semilunaris oluşturur.

İnfundibulumun superior bölümü frontal sinüsle yakın ilişki içindedir. İnfundibulum ve frontal sinüs ilişkisi büyük ölçüde unsinat proçesin yapışma yeri tarafından belirlenir. Daha büyük sıklıkla, unsinat laterale doğru kıvrılarak lamina papirasea'ya tutunur ve etmoid infundibulumun superior bağlantısını, resessus

terminalisi oluşturur. Unsinat lateralde lamina papiraseaya tutunduğunda, frontal reses unsinatın medialine drene olacaktır. Alternatif olarak unsinat etmoid tavana tutunabilir veya orta konkanın içine girebilir. Bu durumlarda frontal reses etmoidal infundibulumla bir devamlılık içinde olabilir[22].

Sinüs lateralis, etmoid bullanın posterosuperiorunda yer alan ve suprabullar ve retrobullar resesler olarak da bilinen kişiye farklılıklar gösterebilen bir hava boşluğudur. Sınırlarını superiorda etmoid tavan, lateralde ve anteriorda lamina papirasea, inferiorda etmoid bulla tavanı ve posteriorda orta konkanın bazal lamellası oluşturur. Etmoid bulla, genellikle posteriorda sinüs lateralise açılır[22].

Frontal reses, anterior etmoid sinüsün anterosuperiorunda yer alan ve frontal sinüsle bağlantı sağlayan bir bölümüdür. Frontal resesin sınırları; lateralde lamina paprisea, medialde orta konka, anteriorda agger nazi hücrelerinin superior duvarı ve posteriorda da etmoid bullanın posteroanterior duvarıdır[26].

Etmoid bullanın anterior duvarı kafa tabanına ulaşmaz ve kesintisiz bir arka duvar oluşturmazsa frontal reses suprabullar resese açılabilir. Frontal reses, superior yerleşimli frontal sinüs internal ağzına yaklaştığında daralır, bu seviyenin üzerinde anterior ve posterior yapraklar eski pozisyonuna geri dönecek şekilde birleşirke tekrar genişler. Bu şekilde en dar yerini frontal ostiumun oluşturduğu, kum saati benzeri bir görünüm ortaya çıkar[22, 24].

Maksiller sinüs ostiumu, genellikle etmoidal infundibulumun tabanının arka 1/3' ne açılır. Bundan dolayı, ancak unsinat proces kaldırıldıktan sonra görülür hale gelebilir. Cerrahi sırasında maksiller sinüse giriş için en emin yol, alt konkanın hemen üstünden, posterior fontanel bölgesinin yanından olmalıdır. Daha nde ve yukarıda çalışıldığında orbitaya girme riski bulunur. Haller hücresi orbita tabanında, maksiller sinüs ostiumuna yakın yerde bulunur. Haller hücrelerinin %88 oranında anterior etmoid, %12 oranında da posterior etmoidden kaynaklandığı düşünülür. Haller hücresine maksillo-orbital hücre, maksillo-etmoidal hücre ve orbito-etmoidal hücre gibi farklı isimler verilmiştir. Haller hücresinin büyük veya infekte olması maksiller sinüs ostiumunu obstrükte ederek drenajı bozabilir. Maksiller sinüs bölgesinde en çok rastlanan anatomik varyasyon infraorbital etmoid hücreler veya Haller hücreleridir[22].

Posterior etmoid sinüs, embriyolojik olarak ikinci ve üçüncü primer oluktan kaynaklandığı için meatus superior ve meatus supremaya açılan, 1-5 adet hücreden oluşur. Posterior etmoid sinüs, anteriorda orta konkanın bazal lamellası, posteriorda sfenoid sinüsün anterior duvarı, lateralde lamina papirasea, medialde konka superior ve konka supremanın vertikal bölümü ve superiorda etmoid tavanı ile sınırlandırılır. Posterior etmoidler kafa tabanına ve optik sinire yakınlıkları nedeniyle cerrahi olarak özel bir öneme sahiptirler. Bazen posterior etmoid hücreler aşırı bir gelişme sonucu sfenoid sinüs ön duvarı hizasından lateralde arkaya doğru 1–1,5 cm kadar ilerleyebilirler. Bunlara, Onodi hücreleri (sfenoetmoid hücreler) adı verilir. Onodi hücrelerinde, lateralde optik sinirin ya da arteria carotis internanın kabarıklığı bulunabileceği gibi bu oluşumlar Onodi hücresinin içinde açık bir şekilde seyredebilirler. Cerrahi işlem sırasında sfenoid sinüsün ön duvarını açmak gerekirse medial ve inferiorda çalışmak daha güvenlidir. Kafatasının merkezinde yer alan sfenoid sinüs bir takım önemli oluşumlarla komşudur. Sinüsün lateralinde karotis arter, optik sinir, kavernöz sinüs ve 3., 4., 5. ve 6. kafa çiftleri bulunur. Sfenoid sinüs eğer iyi pnömatize ise optik sinir ve karotid arter sinüs duvarında sadece ince bir kemik tabakası ile kaplı olarak fark edilir. Bazı olgularda bu yapılar tamamen açıkta olabilirler. Bu nedenle, sfenoid sinüs içindeki disseksiyonlar karotis ve optik sinirde yaralanmalara yol açabilir[22].

2.3. Burun ve Paranazal Sinüslerin Histolojisi

Nazal vestibül ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren deriyle kaplıdır. Olfaktör mukoza dışında, nazal kavitenin geri kalan kısmı silyalı, yalancı çok katlı epitelle kaplıdır. Solunum mukozası olarak da adlandırılan bu mukoza paranazal sinüslerde de devam eder. Bu mukozanın katmaları yüzeyden derine doğru epitel, lamina propria, submukozal tabaka ve periosteal tabaka şeklindedir. Bu mukozada silyalı hücrelere ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri bulunur. Goblet hücreleri nazal mukusun ekzokrin sekresyonundan, mukozal salgı bezleri ise seröz kısmından sorumludur. Mukozanın damar ve sinirleri submuköz tabakada yer alır. Submuköz tabaka farklı bölgelerde farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu bölge içerisinde venöz sinüzoidler içeren alt konkadır.

Nazal kavite içerisinde özellikli mukoza olan olfaktör epitel, kribriform laminanın büyük bir kısmı ile üst konka ve septum superiorunun bir kısmını kaplayan alanda bulunur. Her bir pasajda 200-400 mm² yer kaplamakta ve nazal mukozanın %2,5-3'ünü oluşturmaktadır. Olfaktör mukoza ortalama 40 günlük aralıklarla kendini yeniler. Mukoza altında yer alınan lamina propria mukus salgılayan tubuloalveolar Bowman bezleri bulunur.

Paranasal sinüsler, nazal kavitenin mukoza ile örtülü divertikülleridir. Sinüslerin duvarını genellikle endosteumla örtülü kompakt bir kemik tabaka oluşturur. Endosteum, üzerindeki mukozaya sıkıca yapışmıştır. Sinüslerin mukozası psödostrafiye kolumnar siliyer epitel ile örtülüdür ve nazal kavitenin mukozası ile devamlılık gösterir. Histolojik olarak, her iki mukoza birbirlerine benzer. Sinüs mukozasını döşeyen epitel, silyalı hücreler, bazal hücreler ve mukus salgılayan goblet hücreleri içerir. Lökositler ve mast hücrelerine de nadiren rastlanır. Nazal ve sinüs mukozası içindeki silyalı hücrelerin yenilenmesi hızlıdır. Tüm sinüslerde, silier hareketler sonucunda düzenlenen akımın yönü sinüs ostiumlarına doğrudur[27].

2.4. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Paranasal sinüsler solunum kavitesinin içindedirler ve solunum mukozası ile örtülüdürler. Burun ile paranasal sinüsler birbirlerinin devamı olduklarından fizyolojik fonksiyonları da birlikte değerlendirilebilirler.

Burun iki kompartmandan oluşan tek bir ünite olarak çalışan bir yapıdır. Hem koku alma, hem de solunum organdır. Solunan havayı temizler nemlendirir ve ısıtır.

Paranasal sinüslerin fizyolojik fonksiyonları hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak sinüslerin fonksiyonları hakkında birçok teori üretilmiştir. Bu fonksiyonlar Tablo 2.1'deki gibi sınıflandırılabilir[27].

Tablo 2.1. Paranasal sinüslerin fonksiyonları

Paranasal sinüslerin fonksiyonları
1- Havayolu sağlamak
2- Kafatasının ağırlığını azaltmak
3- Önemli yapıları (orbita, beyin gibi) dış travmaların etkisinden korumak (enerji Emilimi)
4- Solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak
5-Solunum havasını filtre etmek, nemlendirmek ve ısıtmak
6- Vokal rezonansa katkıda bulunmak
7- Yüz iskeletinin gelişiminde rol oynamak

2.4.1. Solunum

Normal bir nazal anatomiye sahip olan bireyler her iki burun deliğinden rahatlıkla nefes alabilirler. Nazal hava akımı en çok alt konkanın hemen üzerinden orta meza seviyesinden olur; daha az olarak da nazal pasajın süperiorundan ve alt konka altından geçer. Solunum yolu direncinin %50'sinden burun sorumludur. Nazal hava yolu direnci burnun üç farklı bölgesinde oluşur. Bunlar nazal vestibül, nazal valv ve nazal kavitedir. Direncin en fazla olduğu bölge, nazal pasajın en dar yeri olan nazal valv bölgesidir.

Nazal kavitedeki hava akımı nazal kavitenin farklı bölgelerinde ve inspirasyon, ekspirasyon, istirahat veya egzersiz sırasında farklı paternler gösterir. İstirahat sırasında solunum inspirasyon evresinde daha çok laminar bir hava akımı söz konusu iken, ekspirasyonda yada egzersizde daha çok türbülans akım görülür.

Nazal hava akımı ve direncin kontrolü nazal mukozadaki vasküler sistem tarafından düzenlenir. Nazal pasajdaki değişikliklerde en büyük rol konkalara ve konkayı oluşturan venöz sinüslere aittir. Burun mukozasında ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Kabaca, sempatik sistem aktivasyonu nazal dekonjesyona, parasempatik sistem aktivasyonu da nazal konjesyona neden olmaktadır. Böylece nazal konjesyonu ve buna bağlı olarak da nazal rezistans ve hava akımını kontrol ederler. Burun rijit bir yapıda olduğundan, nazal mukozada ve özellikle konkalarda ortaya çıkan konjesyon nazal kavitenin

hacmini önemli ölçüde etkiler. Bu durum da nazal rezistansta belirleyici rol oynar[27].

2.4.2. Nazal Siklus

Nazal rezistans hem fizyolojik hem de patolojik nedenlerle değişikliğe uğrayabilir. Nazal siklus, nazal direncin fizyolojik olarak siklik bir şekilde değişmesidir. Sağlıklı bireylerin %70-80'inde bulunduğu bildirilmiştir. Nazal kavitenin bir tarafında konjesyon mevcut iken diğer tarafta dekonjesyon görülür. Bir sonraki siklusta konjesyon ve dekonjesyon taraf değiştirir. Nazal siklusun süresi 2-6 saat arasında değişmektedir. Siklus sırasında burunun bir tarafında konjesyon gelişirken karşı tarafta dekonjesyon gelişmektedir. Bu sayede total nazal direnç değişmeden sırayla burunun her iki tarafının konjesyonu sağlanmaktadır. Total nazal rezistansta bir değişim olmadığından birey burnunda tek taraflı bir tıkanıklık hissetmez. Septum deviasyonu gibi nazal pasajda darlığa neden olan bir patoloji varlığında ise konjesyon patoloji tarafında olduğunda siklik burun tıkanıklığı hissedilebilir[27].

2.4.3. Solunan Havanın Isıtılıp Nemlendirilmesi

Burun, solunan hava sıcaklığını 31-37⁰C arasına getirme yeteneğine sahiptir. Bunu, konveksiyon yoluyla nazal konkalardaki ısıyı solunan havaya ileterek sağlar. Nazal konkaların kanlanması arkadan öne olmaktadır ve solunan hava nazal pasajda önden arkaya doğru ilerlerken hava ve kan akımının ters yönde olması ısı transferinin daha etkin bir şekilde olmasını sağlar.

Solunan havanın ısıtılmasının yanı sıra nemlendirilmesi de sağlanır. Nostrillerden giren hava konkalardan koanaya kadar % 100'e kadar nemlendirilmiş olur. Bu durum goblet hücrelerinden ve submukozal bezlerden salgılanan mukusla sağlanır[27].

2.4.4. Filtrasyon ve Koruma

Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada olur. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışırlar ve burunda kalırlar. Bu aşamada hava akımının tübülan olması havayla temas eden mukoza yüzeyini arttırarak partiküllerin mukusa yapışma ihtimalini arttırmış olur. 4,5 mikron ve daha büyük partiküllerin yaklaşık %85'i, 1 mikron büyüklüğündeki partiküllerinde sadece %1'i burun tarafından solunum havasından uzaklaştırılır[27].

Konkalar, goblet hücreler içeren yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Nazal mukoza goblet hücrelerinden salgılanan yoğun yüzeysel mukus ve serömüsinöz glandlar tarafından salgılanan derin tabaka olmak üzere iki kat mukus ile kaplanır. Bu tabaka 15-20 dakikada silyumların hareketi ile nazofarenkse gönderilir ve yutulur. Sadece konka ön ucunda silyum hareketi anteriora doğrudur. Bu sayede inspire edilen havadaki partiküller mukusla tutularak silyumlar tarafından anteriora doğru atılır. Nazal mukusun temelini seröz bezlerce salgılanan sekresyon oluşturur. Bu sekresyon içerisinde çözünmüş olarak bulunan maddelerin başlıcaları glikoproteinlerdir. Glikoproteinler goblet hücreleri tarafından üretilirler; mukusun içerisinde antikorlar, nörotransmitterler ve immünglobulinler gibi birçok madde bulunmaktadır. Burun mukozasının patojen mikroorganizmalara karşı korumada immünolojik görevleri de vardır. Örneğin lizozim ve immünglobulinler (özellikle IgA) ve mukozadaki enflamatuar hücreler bu görevi üstlenir[28].

2.4.5. Koku Alma

Burnun önemli fonksiyonlarından biri de koku almadır. Koku duyusu, araştırılması zor olmasından dolayı en az anlaşılan duyulardan biridir. Olfaktör epitel kribriiform laminanın büyük bir kısmı ile üst konka ve septum superiorunun bir bölümünü kaplayan alanda bulunur. Koku reseptörleri bu epitelde bulunan olfaktör hücrelerdir. Olfaktör hücrelerin uyarılabilmesi için en başta olması gereken şey, hava akımının hava akımının burnun üst bölgelerine kadar ulaşmasıdır. Maddelerin koku uyarına neden olabilmesi için; solunan havaya karışabilmeleri açısından uçucu

olmaları, musinden olfaktör hücrelere geçebilmeleri için az da olsa suda eriyebilir olmaları ve en önemlisi lipidde erime özelliğine sahip olmaları gerekir[27].

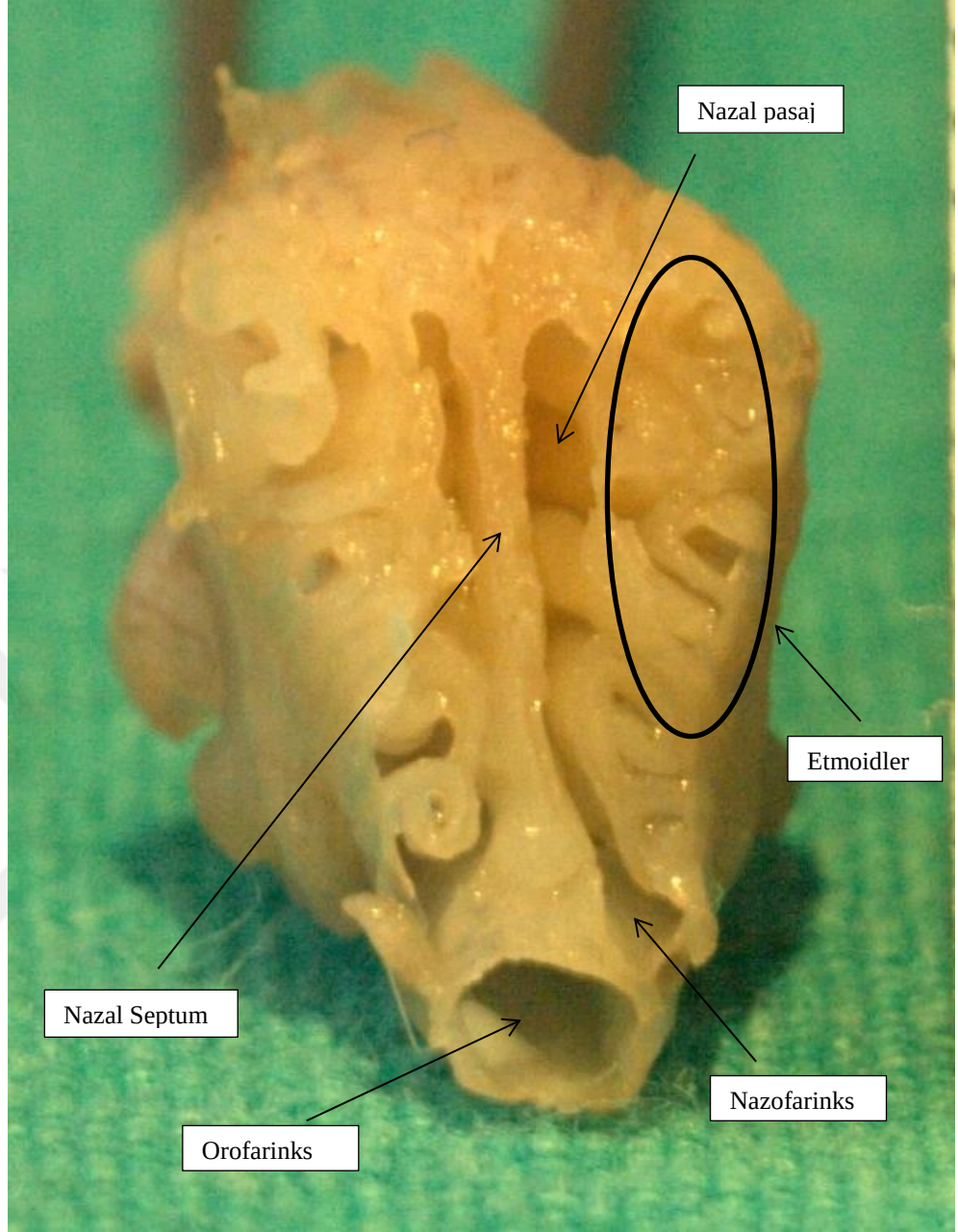
2.5. Sıçan Burun Anatomi ve Histolojisi

Sıçanların nazal anatomisi, lateral duvar haricinde insanların nazal anatomisine oldukça benzemektedir. Solunum epiteli de yapısal, fonksiyonel ve metabolik olarak insan solunum epiteline benzerlik göstermektedir[29, 30].

Vestibulum nasi, ince bir yarık şeklinde olup mediale doğru eğimlidir ve vestibulum vertikal, paramedian ve lateral kısımlarına doğru açılan bir yapı olup burun deliğine şekil verir.

Nazal kavite diğer memelilerdeki gibi segmentlere ayrılır. Dorsal, orta ve ventral meatuslar, orta meatustan nazal konka ile inkomplet olarak ayrılmıştır. Dorsal meatus, dorsal konka, çatı ve nazal kavitenin lateral duvarı ile çevrili olarak geriye doğru etmotürbinal labirent ile birleşir. Orta meatus iki konka ve lateral duvar ile çevrelenmiş olup nazal kavitenin fundusuna kadar uzanır. Ventral meatus dar bir vertikal boşluk olarak önden başlar ve ventral konka ve insisör alveol tarafından sınırlanır. Arka kısımda her iki meatus birleşerek nazofarengeal duktusu oluşturur[29].

Dorsal konkanın ön kısmı nazoturbinat kemik tarafından desteklenir. Kaudalde etmoid ektoturbinat I ile birleşir. Ventral konka maksilloturbinat kemik tarafından desteklenir. Orta nazal konka ektoturbinat II tarafından oluşturulur. Bu yapı eğri bir bazal lamella etrafında iki kıvrılmış spiral lamelladan meydana gelmiştir. Kısa ektoturbinat III ventrale doğru uzanan kanca şeklinde spiral lamelladır. Ektoturbinatlara ek olarak üç tane endoturbinat vardır.



Şekil 2.1. Sıçan burun anatomisi (Posteriordan görünüm)

2.5.1. Sıçan Burun Mukozasının Histolojisi

Nazal septumun epitelial dokusu önden arkaya çok katlı yassı epitel, solunum epiteli ve olfaktor epitel şeklindedir. Vestibulum çok katlı yassı epitelyum ventral meatus tabanından başlayarak insisiv duktusun çıkışına kadar devam eder. Respiratuar bölge nazal meatus denen nazal fossayı, maksillar resesi ve nazofarengeal duktusu kapsayan bölgedir. Epitel dokusu türlere özgü olarak yapısal değişiklik göstermez. Seröz nazal glandlar lamina propria içinde bulunur ve 10-12

adet duktus aracılığıyla lümeneye açılırlar. Respiratuar bölgenin mukozası çok sayıda tubuloalveolar gland içerir. Bu nazal glandlar vestibuluma açılan seröz glandlar ve vomeronazal organa açılan muköz glandlardır[31]. Vomeronazal organ vestibülden insisiv duktusa kadar uzanan 10 mm uzunluğunda epitelyal bir tüptür. Kemik bir lamella çevrili olup kan damarları organa paralel olarak uzanır.

2.6. Rinosinüzitler

2.6.1. Tanım ve Sınıflandırma

Sinüzit paranasal sinüslerin enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalığıdır. Burun ve paranasal sinüs mukozaları birbirleriyle devamlılık içinde bulunduklarından ve benzer yapıya sahip olduklarından çoğunlukla eş zamanlı etkilenirler. Sinüzit varlığında neredeyse daima rinit de mevcuttur. Bu nedenle günümüzde “rinosinüzit” terimi kullanılmaktadır[1].

Genel olarak rinosinüzitler, semptom uzunluğuna göre sınıflandırılabilirler. Akut olanlar 4 haftadan az, subakut olanlar 4-12 hafta, kronik olanlar ise 12 haftadan daha uzun sürer. Bunun yanında rinosinüzitleri 4 sınıfa ayırarak inceleyebiliriz. Akut rinosinüzit, polipli kronik rinosinüzit, polipsiz rinosinüzit ve klasik allerjik fungal rinosinüzit (AFS). Bu sınıflama sistemi hem enfeksiyonun tipi hakkında hem de komplikasyon, inflamatuvar markerlar ve radyolojik bulgular hakkında bilgi verebilir[32, 33].

Tablo 2.2. Rinosinüzit Semptomları[34]

MAJÖR SEMPTOMLAR	MİNÖR SEMPTOMLAR
Yüzde ağrı veya basınç	Baş ağrısı
Yüzde dolgunluk hissi	Ateş (non akut durumlarda)
Burun tıkanıklığı	Halitosis
Burun akıntısı, pürülan veya renkli geniz akıntısı	Yorgunluk
Hipoosmia veya anosmia	Dişlerde ağrı
Nazal kavite muayenesinde pürülan sekresyon	Öksürük
Ateş (sadece ilave olan akut rinosinüzit durumunda)	Kulakta ağrı, basınç veya dolgunluk

Erişkinlerde Rinosinüzitin Klinik Tanımı:

Erişkinlerdeki rinosinüzit şu şekilde tanımlanır:

- Burun ve paranasal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu:

- ± yüzde ağrı/basınç
- ± koku almada azalma veya kayıp

ve şunlardan biri;

- Endoskopik bulgu olarak:
 - NP'ler ve/veya
 - Başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
 - Başlıca orta meada ödem/mukozal obstrüksiyon ve/veya
- Bilgisayarlı tomografi değişiklikleri:
 - Ostiomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler[32]

2.6.2. Epidemiyoloji

Rinosinüzit birçok ülkede en çok tanı konulan hastalıklarda biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 20 milyon akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) tanısı konulmakta ve 30 milyondan fazla insan kronik rinosinüzitten (KRS) yakınmaktadır[1, 2]. Rinosinüzitin neden olduğu maliyetin yıllık 4,3 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir[3]. Ülkemizde rinosinüzit epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmaya rastlanılmamıştır.

2.6.3. Akut Rinosinüzitler

Akut rinosinüzit (ARS) birçok insanı etkileyebilen yaygın bir hastalıktır. Dört haftadan kısa sürer. Altta yatan alerjik rinit, immün yetmezlik ya da bir viral enfeksiyonun inflamatuvar yanıtı gibi nedenlerin etkilişimi sonucu ortaya çıkar. Oluşan inflamasyon ödeme ve sinüs ostiumunun obstrüksiyonuna neden olur, normal ventilasyon ve drenajı bozulan sinüste sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişir[32]. Virüsler ARS vakalarının çoğunluğundan sorumludur ve bunlar arasında rinovirüs, koronavirüs, influenza, solunum sinsityal virüs (RSV) ve parainfluenza bulunur.

Akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS), ani başlangıçlıdır ve 4 haftadan kısa sürer. Çünkü rinosinüzitlerin çoğunda kendini sınırlayan viral enfeksiyon vardır ve bakteriyel enfeksiyon genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben meydana gelir. ABRS tanısı genellikle ÜSYE semptomlarının başlamasından 7 ila 10 gün sonra konulur. ABRS'te baskın bakteriler *Streptococcus pneumoniae* (%20-45), *Haemophilus influenzae* (%20-43) ve *Moraxella catarrhalis* (%14-28)'tir[35]. Daha önce *Staphylococcus aureus* kontaminant olarak kabul edilse de artık günümüzde patojen olarak kabul edilmekte ve vakaların %8-11'inde görülmektedir[36].

Birçok çalışmada ABRS'e neden olan mekanizmanın viral ÜSYE sonrası oluşan inflamasyon olduğu düşünülmüştür[37, 38]. Bahsedildiği gibi ARS tipik olarak akut viral ÜSYE ile birlikte gelişir. Viral ÜSYE geçirmeye yatkın kişilerde daha sık görülebilir. Viral enfeksiyon nazal mukozada ödeme neden olur ve mukozal ödem sinüs ostiumunda dolgunluk yada obstrüksiyona neden olur. Oksijen basıncındaki azalma mukosiliyer transportun bozulmasına ve sinüs içindeki sıvının daha visköz olmasına neden olur[39]. Bunun sonucunda sinüs içerisinde mukus stazı ve bakteriyel kolonizasyon gelişir. Eğer sinüsler tıkalı kalır yada mukosiliyer klirens geri dönmez ise bakteriyel enfeksiyon gelişebilir. Vücudun viral enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişip gelişmemesini belirleyebilir.

Rinosinüzit gelişiminde alerjinin rolü kuvvetli düşünülmüş fakat kanıtlanmamıştır. Antijen-antikor reaksiyonu sonucu gelişen Ig E aracılı hipersensitivite, mast hücresi degranülasyonuna ve sonucunda histamin ve diğer

inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur. Bu mediatörler vasküler permeabilite artışına, mukozal ödem ve ostium obstruksiyonuna neden olur[39].

2.6.3.1. Tanı

Akut bakteriyal rinosinüzit (ABRS) tanısı bir dizi klinik kritere dayanmaktadır fakat bunu viral ÜSZE yada viral rinosinüzitten ayırt etmek genelde zordur. Mevcut tanı test yöntemleri elverişsizdir ve klinik pratikte nadiren kullanılmaktadır. ABRS tanısı genellikle klinik semptomlara göre konulur. Ortak ABRS bulgu ve belirtileri; burun ve / veya postnazal drenaj, burun tıkanıklığı, yüzde basınç / ağrı, hipozmi veya anosmi, ateş, öksürük, yorgunluk, maksiller diş ağrısı ve kulakta basınç ve / veya dolgunluktur. Direkt grafi, BT ve MRG gibi tanı yöntemleri komplikasyondan şüphelenildiği durumlar dışında rutin tanıda önerilmez. Tanıda altın standart yöntem sinüs aspirat ve kültürüdür, fakat invaziv ve ağırlı bir işlemdir[40].

2.6.3.2. Tedavi

Akut rinosinüzitlerin çoğu virüslerden kaynaklı olduğu için kendi kendini sınırlar, bu yüzden semptomatik tedavi dışında tedaviye gerek yoktur. Buna ek olarak ABRS vakalarında bile, çoğu vaka kendini sınırlayabilir ve tedavisiz iyileşebilir. Bu durum, antibiyotik tedavisindeki tutuculuğun artmasına neden olmuştur.

Antibiyotik tedavisi yüksek ateş veya ağır (unilateral) fasiyal ağrısı olan hastalar için saklanmalıdır. Başlangıç tedavisi için, geniş spektrumlu ajanlardan çok, olası patojenlere (*S. pneumoniae* ve *H. influenzae*) etkili en dar spektrumlu ajan kullanılmalıdır[41]. Antibiyotik tedavisine ek olarak dekonjestanlar, nazal lavajlar, antihistaminikler, mukolitikler de tedaviye eklenebilir.

2.6.4. Kronik Rinosinüzitler

Akut rinosinüzit ve kronik rinosinüzit (KRS), aynı hastalığın süre olarak farklı dönemleri gibi düşünülse de etiyopatogenezi açısından birbirlerinden farklıdır. KRS etiyopatogenezi net değildir ve vakaların birçoğu idiyopatik kabul edilmektedir. Ancak bilinen küçük bir kısmında genetik bozukluklar (Kartagener sendromu, kistik fibrozis)[42], otoimmün bozukluklar (sarkoidoz, Wegener granülomatozu, sistemik lupus eritematoz)[32] veya sistemik immün yetersizlikler (HIV)[43] ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çevresel ajanlar, altta yatan sistemik hastalıklarda sinonazal inflamasyonu tetikleyebilir ya da alevlendirebilir. İdiyopatik KRS sinonazal mukozal inflamasyonla ilişkili klinik bir sendromdur; ancak bu inflamasyonun etyoloji ve patogenezi karmaşıktır[4].

Kronik rinosinüzit için en yaygın kabul gören sınıflandırma sistemi nazal polipli KRS ve nazal polipsiz KRS'tir. Eskiden nazal polipsiz KRS'in, akut enfeksiyöz rinosinüzitin yetersiz iyileşmesine bağlı oluşan kalıcı inflamasyon ile karakterize bir hastalık olduğu düşünülüyordu. Diğer yandan nazal polipli KRS'in etiyolojisi net olmayan, muhtemel atopi ile ilişkili non-enfeksiyöz bir hastalık olduğu kabul edilmişti[44]. Günümüzde; mantar, dirençli bakteri, süperantijen, biyofilm, atopi, mukosilier disfonksiyon, çevresel iritanlar, edinilmiş sinonazal obstrüksiyon (özellikle osteomeatal kompleks), osteit ve konağın genetik yada epigenetik değişkenliği gibi faktörler KRS etiyopatogenezi ile ilişkilendirilmiştir[4, 32, 45]. Bazı yazarlar; eksojen faktörlere yetersiz immün yanıtın sinonazal mukozal inflamasyona, radyolojik değişikliklere ve semptomların oluşumuna neden olduğunu düşünmektedir[45, 46]. İdiyopatik KRS'li hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda astım ile güçlü bir ilişki gösterilmesine rağmen diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi varsa da zayıf olduğu görülmüştür[47, 48]. Bu durum, KRS gelişimi ile ilişkili anahtar konak faktörün sistemik immün sistemden ziyade solunum yolu mukozal immüitesi ilgili olduğunu göstermektedir[32].

Kronik rinosinüzitin ekstrinsik sebepleri:

1- Enfeksiyon (Viral, bakteriyel, fungal, parazitik)

2- Nonenfeksiyöz / inflamasyon

a- Allerjik – Ig E aracılığı ile

b- Hipersensitivite (Ig E aracılığı ile olmayan)

c- Farmakolojik

d- İrritanlar

3- Normal ventilasyon veya mukosilier drenajın bozulması

a- Cerrahi

b- Enfeksiyon

c- Travma

Kronik rinosinüzitin intrinsik sebepleri:

1- Genetik sebepler

a- Mukosilier bozukluklar: Kistik fibrozis, primer silier diskinezi

2- Akkiz sebepler

a- Aspirin hipersensitivitesi

b- Otonomik disregülasyon

c- Hormonal sebepler: Gebelik riniti, hipotiroidizm

d- Yapısal sebepler: Neoplazmlar, retansiyon kistleri, antrakoanal

polipler

e- Otoimmün veya idiyopatik sebepler

f- İmmün yetmezlikler

2.7. Alerjik Rinit

2.7.1. Tanım ve Sınıflandırma

Alerjik rinit (AR), alerjen olarak tanımlanan maddeler ile temas sonrası gelişen nazal mukozada inflamasyonla seyreden, burunda tıkanıklık, akıntı, kaşıntı, hapşırık, gözlerde ve boğazda kaşıntı gibi şikayetlerin eşlik ettiği oldukça sık görülen tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur[49]. Aynı zamanda hayat kalitesini düşüren, aktiviteyi kısıtlayan, sinüzit, orta kulak enfeksiyonu ve astım gelişimine de zemin hazırlayan bir hastalıktır.

Önceleri alerjik rinit, semptomların ortaya çıkma zamanına göre perennial (yıl boyu) ve mevsimsel olarak ikiye ayrılırdı. Günümüzde hastaların yakınmalarının süresine göre persistan ve intermittan olanlar diye sınıflama eğilimi vardır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) [50] ile işbirliği içinde yürütülen “alerjik rinit ve astım üzerine etkisi” başlıklı çalışmada alerjik rinite yeni bir sınıflama getirilmiştir. Bu sınıflama, yakınmaların sürekliliği ve şiddetini esas almaktadır. Yakınmaların sürekliliğine göre intermittan ve persistan; şiddete göre hafif ve orta-ağır olarak gruplandırılması üzerinde durulmaktadır. Bu sınıflamada intermittan hastalarda yakınmaların haftada 4 günden az veya yılda 4 haftadan kısa sürdüğü; persistan hastalarda ise yakınmaların hem haftada 4 günden daha fazla hem de yılda 4 haftadan uzun sürdüğü kabul edilmektedir[6].

Tablo 2.3. Alerjik rinit sınıflaması[6]

İntermittan (Aralıklı) Semptomlar < 4 gün / hafta veya < 4 hafta / yıl	Persistan (Sürekli) Semptomlar > 4 gün / hafta veya > 4 hafta / yıl
Hafif • Uyku: normal • Günlük aktivite, spor: normal • Okul-iş devamsızlığı: yok	Orta-Ağır • Uyku düzeni bozuk • Günlük aktivite ve spora katılamama • Okul-iş devamsızlığı: var

2.7.2. Epidemiyoloji

Patofizyolojileri farklı olmakla birlikte alerjik rinit de rinosinüzit gibi toplumda sık görülen bir hastalıktır. AR'in Dünyadaki popülasyonun %20-40'ını etkilediği düşünülmektedir[5, 6]. Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, değişen yaşam tarzları, çevre ve hava kirliliği, kapalı ortamlarda daha çok yaşamak, sigara, beslenme alışkanlığındaki değişiklikler ve bazı genetik faktörler rinitin görülme sıklığını etkilemektedir[50]. AR olgularının %80'i 20 yaşından önce görülmeye başlar. Ortalama başlangıç yaşı, 12-15 yaş arasındadır. Çocukluk çağında erkeklerde daha sıktır, ancak yaş ilerledikçe bu oran eşitlenir ve hatta ilerleyen yaşlarda kadınlarda daha fazla görülmeye başlar.

Ülkemizde yapılan 4125 gönüllünün katıldığı, yedi coğrafi bölgede 44 merkezde yürütülen tarama çalışmasında doktor-tanılı ve kişi beyanlı AR sıklıkları Tablo 2.3'de gösterilmiştir. Bu çalışmada kişi-beyanlı AR oranı %23.1; doktor tanılı oranı AR %20.1 saptanmıştır[51]. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan diğer alerjik rinit epidemiyoloji çalışmalarına bakıldığında AR oranı %10 ile %22,7 arasında değişmektedir[52-55].

Tablo 2.4. Alerjik rinitin cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre dağılımı[51]

	Kişi beyanlı AR (%)	Doktor-tanılı AR (%)
Cinsiyet (n)		
Erkek (1925)	22.3	19.7
Kadın (2200)	23.8	20.4
<i>p</i>	0.261	0.593
Coğrafi Bölge (n)		
Marmara (1006)	27.5	23.4
Akdeniz (504)	25.8	21.4
Ege (516)	22.7	21.9
İç Anadolu (673)	24.1	19.8
Karadeniz (492)	20.9	18.5
Güneydoğu Anadolu (381)	19.7	16.3
Doğu Anadolu (553)	16.3	15.7
<i>p</i>	0.0001	0.004

2.7.3. Risk Faktörleri

2.7.3.1. Genetik Yatkınlık

Alerjik rinit gelişiminde multifaktöriyel poligenik kalıtım söz konusudur. Ailesel olarak atopik olan bireylerde yatkınlık olduğu düşünülür. Bir alerjik ebeveyni olan çocuğun alerji geliştirme riski %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de alerjikse bu oranın %60-80 olacağı tahmin edilmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne sürülmüştür. Ancak bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik olmayan faktörler üzerinde de durulmaktadır[56].

2.7.3.2. Çevresel Etkenler

Genetik yatkınlığa ek olarak çevrenin de alerji gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar, genetik olmayan faktörlerin de güçlü rolünü göstermektedir. Tek yumurta ikizlerinin, genetik yapıları aynı olmasına rağmen sadece %25-50'sinde aynı alerjenlere karşı duyarlılık görülmektedir. Bu farklılığın esas olarak farklı çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Belli bir zaman periyodunda, belli bir alerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o alerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye oranla daha fazladır.

Çevresel etkenlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli rolü olabilir. Çevresel etkenler arasında inhale edilen aeroalerjenler (ev tozu, çimen ve ağaç polenleri, küf mantarı sporları, hayvan deri, tüy ve döküntüleri), besinsel alerjenler, viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, soğuk hava, ilaçlar ve böcek zehirleri sayılabilir. Bu etkenlere özellikle yaşamın ilk yıllarında maruz kalınması alerji gelişme riskini arttırabilir. Henüz mekanizmaları tam olarak gösterilmemekle beraber artan hava kirliliğinin, allerjik hastalık sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Hava kirliliğine neden olan endüstriyel artık partikülleri burun mukozasına yapışır ve önemli bir alerjen taşıyıcı görevi görürler. Kapalı ortamda geçirilen süre arttıkça sigara dumanına olan maruziyet de artar. Sigara dumanı bir

başka çevresel kirlenici ve alerjik rinit artışına neden olabilecek etkidir. Sigara içimi IgE düzeyini artırıcı rol oynayabilir[57].

2.7.3.3. Alerjenler

Alerjenler genelde protein ya da glikoprotein yapısında olan, spesifik IgE antikor oluşumunu tetikleyen ve bu antikor ile reaksiyona girerek bağlanan antijenlerdir. Alerjenler major ve minör alerjenler olarak ikiye ayrılabilir. Az sayıda hastada reaksiyona yol açan alerjenler minör alerjenler olarak adlandırılır. Hastaların yarısından fazlasında reaksiyona neden olan alerjenler ise major alerjenler olarak adlandırılır ve alerjen ekstraktın toplam ağırlığının sadece %1'ini oluşturur. Genelde bir alerjen ekstraktı içinde 1 ile 4 arasında majör alerjen bulunur. Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesine “epitop” veya “antijenik determinant” adı verilir. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı epitopları yanıt oluşturabilmektedir. Bu durum genetik olarak majör histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II genlerinin kontrolü altındadır. Alerjenler solunum, sindirim, direk temas ve enjeksiyon yoluyla alınabilir. Pratikte en sık karşılaşılan inhalan alerjenlerdir. İnhalan alerjenler ev içi ve ev dışı alerjenler olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. Ev dışı alerjenleri polen ve funguslar oluştururken, ev içi alerjenleri hayvan deri, tüy ve döküntüleri, funguslar, ev tozu akarları ve hamam böceği oluşturur. Besin ve mesleki alerjenler alerjik rinitin nadir nedenleridir[58].

2.7.3.4. Prenatal Faktörler ve Beslenme

Prenatal dönemde annenin alerjene fazla maruz kalması, sigara içmesi ve düzensiz beslenmesi, bebekte görülebilecek alerjik hastalıkların sıklığını artırır. Anne sütü ile beslenme alerjik duyarlılık riskini azaltması nedeni ile önemle desteklenmelidir. Omega-3 yağ asiti oranını diyetle arttırmak alerjik hastalıklardan korunmada faydalı olabilir. En önemli doğal kaynağı yoğurt olan probiyotiklerin teorik olarak mukozal immüniteyi oluşturduğu, Th2 yanıtını baskıladığı ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle alerjik yanıtın gelişimini baskıladığı bildirilmiştir[59].

2.7.3.5. Enfeksiyonlar

Hayatın erken döneminde geçirilen enfeksiyonlar interferon salınımına yol açarak Th2 hücrelerini baskın hale getirmekte ve solunum sistemindeki dejeneratif etkilere yol açabilmektedir[60]. Ancak bu daha çok alerjik astım gelişiminde önemlidir. Alerjik rinit için kesin veriler yoktur. Hijyen hipotezinin çocuklarda sık geçirilen enfeksiyonların alerjik yanıtı azalttığı varsayımı göz önünde bulundurulduğunda enfeksiyonların alerjik rinitten koruyucu bir faktör olduğu da düşünülebilir[61].

2.7.4. Alerjik Rinit Patofizyolojisi

Alerjik reaksiyonların genel olarak erken ve geç iki fazı vardır[62]. Erken fazın tipik hücresi mast hücresi, geç fazın ise eozinofildir. T lenfositler, alerjik reaksiyonların düzenleyici hücreleridir.

Alerjik rinitte hakim mekanizma IgE'ye bağımlı Tip I hipersensivite reaksiyonudur. Bu reaksiyon sonucunda, oluşan mediatörler, hücreler, vasküler yapı ve bezler arasında oluşan etkileşim klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır. Alerjik rinit mukoza inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Burada sırayla oluşan basamaklar şunlardır:

- 1- Antijen sunumu
- 2- T hücre farklılaşması
- 3- IgE sentezi
- 4- Mast hücre degranülasyonu [63]

2.7.4.1. Antijen Sunumu

Solunum yoluyla alınan alerjenler, antijen sunan hücreler tarafından parçalanarak T hücrelerine sunulurlar. Hücrelerin, antijen sunan hücre olarak tanımlanabilmesi için bu parçalama işlemini yapacak proteolitik enzimlere sahip olması ve aynı zamanda MHC Class II molekülü taşımaları gerekmektedir. Bu

antijen sunan hücreler dentritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotellerdir. Antijen sunan hücreler tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (Th0) antijen sunumu yapılır. T hücre uyarılması için gereken antijen sunan hücreler ile etkileşimdir[64].

Atopik diyatezi olan kişilerde Th0 hücrelerinin reseptörleri, antijen sunan hücreler üzerindeki MHC Class II tarafından sunulan antijenik peptidi tanıyarak Th 2 hücrelerine dönüşümünü gerçekleştirir. Klasik bilgilerimize göre bu yolla gerçekleşen ekzojen antijen (alerjen gibi) sunumu ile CD4 (yardımcı- helper) T lenfositleri aktive olur. Buna karşılık CD8 T lenfositlerinin aktivasyonu endojen antijenlerin MHC I ile sunulmasıyla gerçekleşir. Ancak son yıllarda bu iki yol arasındaki sınırın düşünüldüğü kadar kesin olmadığı ve bazı ekzojen antijenlerin MHC I ile sınırlı da olsa CD8 lenfositlerini de aktive ettiği gözlenmiştir[63].

2.7.4.2. T Hücre Farklılaşması

CD4 yardımcı T hücreleri hemen tüm alerjik hastalıklarda olduğu gibi alerjik rinitte de düzenleyici hücre rolüne sahiptirler. Salgıladıkları sitokinlere göre bu hücreler Th1 veya Th2 olarak iki ayrı işlevsel gruba ayrılabilirler. Genel olarak Th1 hücrelerinin hücresel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivitede; Th2 hücrelerinin ise humoral immünite, erken tip hipersensitivitede ve alerjik hastalıklarda önemli rol aldıkları bilinmektedir. MHC II, CD 28-B7 arasındaki etkileşim sonucunda CD4 aktive olarak Th2 hücrelerini oluşturur. CD4 hücresi İnterlökin (IL)2 ve IL18 varlığında Th1 hücrelerine, IL4 varlığında ise Th2 hücrelerine farklılaşma gösterir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL4, IL5, IL9, IL10, IL13 ve Gm-CSF salgılar. Th2 hücreleri tarafından sentezlenen sitokinler üç ana fonksiyon üstlenirler. Bunlar; atopi için uygun ortamın sağlanması ve devamı, diğer immün yanıtların süpresyonu ve B hücrelerinden IgE sentezinin stimülasyonudur[63].

2.7.4.3. Ig E Sentezi

T hücresi üzerindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC class II ile bağlanmasından sonra, T hücre yüzeyinde süratle CD40 ligandı belirir. T hücresi yüzeyindeki CD40 ligandı, B hücre yüzeyinde zaten var olan CD40 ile birleşir. Bu birleşme CD28(T hücresinde) ile B7(B hücresinde) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. Bu bağlantı Th2 hücresinden IL4 salınımını artırır. IL4 kendi reseptörüne bağlanır. B hücresinden Ig E salınımının başlaması için iki uyarı gerekmektedir. Bunlar IL4 salgılanması ve CD40-CD40 ligandının oluşmasıdır. Bu uyarılar B hücresinde epsilon ağır zincir sentezini ve sonuçta IgE sentezi başlatmış olur[63].

2.7.4.4. Mast Hücresi Degranülasyonu

B hücreleri tarafından sentezlenen Ig E, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne bağlanır. IgE, mast hücresi üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlandıktan sonra alerjenle tekrar karşılaştığında, alerjen ile IgE molekülleri arasında köprüleşmeye yol açar. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem sentezlenmiş olarak bekleyen mediatörlerin salınımı hem de yeni mediatör sentezi başlar. Mast hücrelerinden salınan bu mediatörler nazal alerjen provakasyon modellerinde incelenmiş ve nazal sıvıda erken dönemde mediatör artışı gösterilmiştir[63].

2.7.4.5. Erken ve Geç Faz Reaksiyonları

Erken faz yanıtı, alerjenle karşılaşmadan dakikalar sonra başlayan, mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda, histamin, lökotrienler, prostoglandinler, kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkan reaksiyondur. Bu faz sırasında burun tıkanıklığı, rinore, hapsırma ve burun kaşıntısı semptomları belirgindir.

Erken faz yanıtından 4-6 saat sonra hedef dokuda eozinofillerin baskın olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize geç faz alerjik yanıt ortaya çıkar[65]. Klinik olarak nazal mukoza kalınlığında artış, hava akımına direncinde

artış ve nazal obstrüksiyon ile kendini gösterir. Hücresel infiltrasyon süreci birtakım mekanizmaların toplamını içerir. Nazal mukozadaki uyarılmış hücrelerden mediatör salgılanmasına ek olarak sitokinler de salgılanır. Salgılanan sitokinler vasküler endotelde adezyon moleküllerini artırır. Sitokin salgılanması nazal mukozada eozinofillerin hayatta kalma süresini de uzatır. Bu süreçte IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF ve TNF- α üretilir[66]. Başlangıçta, dolaşımda mevcut olan inflamatuvar hücreler, yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile vasküler endotele tutunurlar. Daha sonra, hücreler arasındaki etkileşimin etkisiyle matriks proteinleri, sitokinler ve inflamatuvar hücreler endotelial boşluklar arasından sızarlar[65]. Yapılan çalışmalarda, sürekli (persistan) alerjik rinit hastalarında intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir[66]. Bunlara ek olarak, lokal nazal alerjen uyarımının, altı saat içerisinde E-selektin, nötrofil, eozinofil ve T-lenfosit düzeylerinde artışa yol açtığı saptanmıştır[65]. Anti ICAM-1 antikoru ile premedikasyonun, alerjen ilişkili geç faz reaksiyonunu ve eozinofil birikimini azalttığı da gösterilmiştir[66].

Geç faz reaksiyonu alerjik rinitte rastlanılan kronik hastalık bulgularının temel nedenidir. Bu aşamada eozinofiller, bazofiller ve daha az oranda nötrofiller mukozayı infiltre ederler. Mononükleer hücre ve mast hücrelerinde de artış olur. Geç faz mediatörleri arasında lökotrienler; histamin, IL-6 ve IL-1, GM-CSF ve IL-8 sayılabilir. Salınan mediatörlerin önemli bir kısmı geç faz alerjik yanıtın en baskın ve en önemli hücresi olan eozinofilden kaynaklanır. Aktive olan eozinofilden salınan sitokinler, kemokinler ve katyonlar bir yandan doku harabiyetine yol açarken diğer yandan otokrin ve parakrin bir şekilde inflamasyonu artırır[63].

2.8. Trefoil Faktör Ailesi (Trefoil Factor Family)

Trefoil Faktör Ailesi (Trefoil Factor Family), üç trefoil zincirinden oluşan nispeten yeni bir protein ailesidir. Esas olarak mukus sentezleyen ve salgılayan gastrointestinal sistemi döşeyen epitel hücrelerinde ve mukus ile yakın ilişki içinde bulunurlar. Tüm üç insan trefoil faktör genleri kromozom 21q22.3'te toplanmıştır. Üç yapraklı bir yapı oluşturmak amacıyla bir ya da birden fazla, 38-39 aminoasitten

oluşan, altı sistin rezidüsünün üç disülfid bağ oluşturduğu bölgeler içermektedir. İnsanlarda üç adet trefoil peptidi yada trefoil faktör (TFF) tarif edilmiştir. Bunlar; TFF1 (meme kanseri ile ilişkili peptid pS2), TFF2 (pankreatik spazmolitik polipeptid PSP) ve TFF3 (intestinal trefoil factor)'tür[8, 9].

Bulunan ilk TFF molekülü, 1982'de domuz pankreasından insülin saflaştırılması sırasında bulunan TFF2'dir. İlk deneyler mide hareketinde ve asit sekresyonunda inhibe edici etkiye sahip olduğunu göstermiştir ve bu nedenle pankreatik spazmolitik polipeptid (PSP) olarak adlandırılmıştır. Bu peptid, muhtemelen genomik duplikasyonla oluşan iki homolog trefoil domainde 106 aminoasit (12 kD) içerir. İkinci keşfedilen TFF üyesi üyesi TFF1 olmuştur. Başlangıçta meme kanserinde östrojen regülasyonu yapan insan meme kanseri ilişkili peptid 2 (hpS2) olarak tanımlanmıştır. Bu peptid bir trefoil domaini ve 60 aminoasit (6,5 kD) içerir. TFF1 aynı zamanda dimer olarak da bulunabilmektedir. Son tanımlanan TFF üyesi TFF3 olmuştur. Bu protein; intestinal epitel proliferasyonu ve differensiasyonunun düzenlenmesine katkıda bulunan proteinlerin araştırılması sırasında rat intestinal epitel hücrelerinden klonlanmıştır ve bu yüzden intestinal trefoil faktör (ITF) olarak isimlendirilmiştir. TFF3, 59 aminoasitten oluşan ve molekül ağırlığı yaklaşık 6,6 kD (monomer) yada 13 kD (dimer) olan bir trefoil domaini içerir[11].

2.8.1. Normal Dokularda TFF Ekspresyonu

Trefoil faktörler vücuttaki birçok doku tarafından sentezlenebilirler fakat en fazla gastrointestinal sistemde bulunurlar. Bununla birlikte, trefoil faktörler ve özellikle TFF3, mukus salgılayan hücreleri içiren tüm dokularda saptanmıştır. Bu durum, fonksiyonel etkilerinin mukusla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. TFF2 ekspresyonu diğerlerine göre çok daha az yaygındır ve trefoil faktörlerin epitel korunmasında farklı rollere sahip olmaları mümkündür. Bu da, trefoil faktörlerin gastrointestinal sistemdeki tamamlayıcı ekspresyonları ve kendilerine özgü musin tipi ile eş lokalizasyonda olmaları ile ilişkilendirilebilir. TFF1; MUC5AC ile, TFF2; MUC6 ile, TFF3; MUC2 ile ve aynı zamanda mide ve oküler dokularda MUC5AC ile eş lokalizasyon gösterir. Birkaç istisna dışında, türler arasındaki ekspresyon

paternleri benzerdir ve mRNA ekspresyon paterni ile immünohistokimyasal patern arasında iyi bir korelasyon vardır[11].

Tablo 2.5. Trefoil peptidlerin gastrointestinal sistemdeki ekspresyon bölgeleri ve müsin ile ko-lokalizasyonları[11]

Ekspresyon Bölgesi	TFF	Müsin Ko-lokalizasyon
Gastrik yüzey	1,3	MUC5AC
Mukus boyun hücreleri, Pilor bezleri, Brunner bezleri	2	MUC6C
İnce ve kalın bağırsak	3	MUC2

Gastrointestinal sistemde, gastrik katlantılardaki epitel hücre yüzeylerinde TFF1 yüksek eksprese olurken, Brunner bezlerinin üst kısımlarında minimal eksprese olur. Özofagus, ince ve kalın bağırsakta ekspresyon açısından çelişkili sonuçlar olsa da her üç bölgede ekspresyonu rapor edilmiştir[11].

TFF2, bazen mide epitel yüzeyinde saptanırken, sıklıkla ve yüksek düzeyde mukus boyun hücrelerinde, pilorik ve Brunner bezlerinde salgılanır. TFF2; özofagus, ince bağırsak ve kolonda oldukça düşük eksprese olur.

TFF1 ve TFF2 ile karşılaştırıldığında TFF3 midede çok az bulunur. Özellikle midenin kardias ve antrum mukus hücre yüzeyleriyle sınırlı bir alanda görülür.

Gastrointestinal sistem dışında, solunum sistemi, göz, tükürük bezleri, prostat ve kadın üreme sistemi gibi özellikle mukus salgılayan hücrelerin olduğu dokularda çeşitli düzeylerde TFF ekspresyonu gösterilmiştir. Bunun dışında lenfoid doku, beyin, karaciğer, safra kesesi ve kalp kası gibi dokularda da TFF ekspresyonu saptanmıştır. Böylece, vücutta yaygın şekilde birçok organda TFF ekspresyonu olması, bu peptidlerin birden fazla işlevi olabileceğini düşündürmektedir[11].

Solunum sistemi ile ilgili yapılan çalışmalarda TFF ekspresyonu ile ilgili çeşitli sonuçlar alınmıştır. Bunlardan bazılarında solunum sisteminde sadece TFF1 ve TFF3 ekspresyonu varlığı gösterilmişken, bazılarında ise TFF2 ekspresyonunun da olduğu gösterilmiştir[10, 12, 13, 16, 67]. Solunum sistemi içerisinde akciğer, trakea, bronş ve nazal mukoza gibi dokularda TFF varlığı gösterilmiştir. Bu dokularda da gastrointestinal sisteme benzer şekilde çoğunlukla epitelyal goblet hücreleri, silialı epitel hücreleri ve submukozal glandular hücrelerde ekspresyon görülmüştür[10, 12, 13, 16, 67]. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, solunum yolu epitelinde intrastoplazmik granüllerde ve silialarda boyanma görülmesi TFF peptidlerinin sekrete edildiğini düşündürmüştür[10].

2.8.2. TFF Peptidlerinin Olası Fonksiyonları

TFF peptidlerinin bulunmasından sonraki birkaç yıl bu peptidlerin herhangi bir fonksiyonu olmadığı düşünülmüştür. Fakat yıllar içinde yapılan çalışmalarla birlikte özellikle gastrointestinal sistemde mukozal savunma ve iyileşmede rol alabilecekleri düşünölmeye başlanmıştır. Mukus sentezi ile yakın ilişkileri de bu rollerini destekler niteliktedir[8]. Halen TFF peptidlerinin etkileri tam olarak anlaşılmış değildir.

TFF fonksiyonlarını anlayabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Gastrik ülser rat modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada hasar sonrası TFF2 ve TFF3'ün, EGF ve TGF α gibi klasik yenileyici peptidlere göre belirgin bir şekilde daha hızlı arttığı görölmüştür[68]. İnsan çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir[69]. Bunların sonucu olarak TFF peptidlerinin hızlı mukozal iyileşmede önemli olduğunu düşündürmektedir. Ratlarda yapılan asetik asit ile indüklenen kolit modeli çalışmasında akut fazda distal kolonda ektopik TFF1 ekspresyonu artışı görölürken, TFF3 ekspresyonunun akut fazda azaldığı ve iyileşme fazında arttığı görölmüştür[70]. Bunun aksine, rat ve farelerde dekstran sülfat sodyum (DSS) ile indüklenen kolit modellerinde akut fazda TFF3 ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır[71, 72]. Bu farklı sonuçlar, modellerdeki mukoza kaybının değişken olmasının ve farklı ölçüm tekniklerinin yansıması olabilir. Mashimo ve ark.[73] yaptığı çalışmada, ratların TFF3 kodlayan geni hasarlanarak TFF3 ekspresyonu

önlenmiş, çalışma grubu ve normal olan kontrol grubuna oral DSS verilmiş. Çalışma grubundaki ratların mukozal iyileşmelerinin bozulduğu, kötü mukozal iyileşme gösterdikleri ve ağır kolit nedeniyle bazılarının öldükleri görülmüş, buna karşılık kontrol grubundaki ratlarda hafif bir epitelyal hasar olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda gastrointestinal sistem mukozasının bakım ve onarımı için TFF3'ün önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Cook ve ark.[74] yaptığı bir diğer çalışmada, ASA ile gastrik hasar yapılan ratlara oral insan TFF2 proteini verilmiş ve mukoza iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bunlardan başka deneysel fare astım modellerinde TFF1 ve TFF2 ekspresyonu artışı gösterilmiştir[75, 76]. Bu modellerin çoğunda hastalıkla birlikte TFF peptidlerinin biri yada daha fazlasında ekspresyon artışı gözlenmesi; doku rejenerasyon veya korunmasında TFF peptidlerinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Silva ve ark.[10]; tümör ve KF nedeniyle opere olan hastaların solunum yolları dokularını, balgamlarını ve nazal polip dokularını inceledikleri bir çalışmada, normal ve inflame solunum yolu mukozasında TFF1 ve TFF3 varlığını göstermişlerdir. Ayrıca şaşırtıcı bir şekilde kistik fibrozisli iki vakanın solunum yolları lümeninde ve balgam örneklerinde, salgılanan TFF peptidlerinin *S. aureus* etrafındaki müsin içerisinde *S. aureus* ile yakın ilişki içinde olduğu saptanmış ve bunun sonucu olarak TFF peptidlerinin bakteri adezyonu, fagositoz ve immün sinyalizasyon gibi önemli bakteri-konak etkileşimlerini etkileyebileceğini öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar, TFF peptidlerinin mukozal farklılaşma süreçlerini etkileyebileceğini göstermiştir. Kouznetsova ve ark.[76] bir murin astım modelinde, TFF1'in Clara hücrelerinin goblet hücrelerine trans-differansiyasyonunda bir otokrin faktör gibi intrinsik rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. LeSimple ve ark.[77], nazal polip ve bronş epiteli hasarlandığında TFF3'ün siliogenezisi ve silialı epitel hücresi farklılaşmasını tetiklemesinin mümkün olabileceğini savunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 04.03.2015 tarihli ve 2015/08 numaralı onayı alındıktan sonra Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.2. Deney Hayvanı Seçimi

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan ortalama 150-200 gram ağırlığındaki 70 adet sağlıklı Wistar albino türü dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar 75x36x48 cm boyutlarındaki kafeslerde, her birinde en fazla 10 hayvan olacak şekilde tutuldu. Sıçanlar için hazırlanmış pellet yem kullanılarak ad libitum koşullarda beslendi ve su verildi. Sıcaklık 22-24°C, yaklaşık 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde ortam koşulları sağlandı.



Şekil 3.1. Çalışmamızda kullanılan Wistar albino türü dişi sıçanlar

3.3. Deney Gruplarının Belirlenmesi

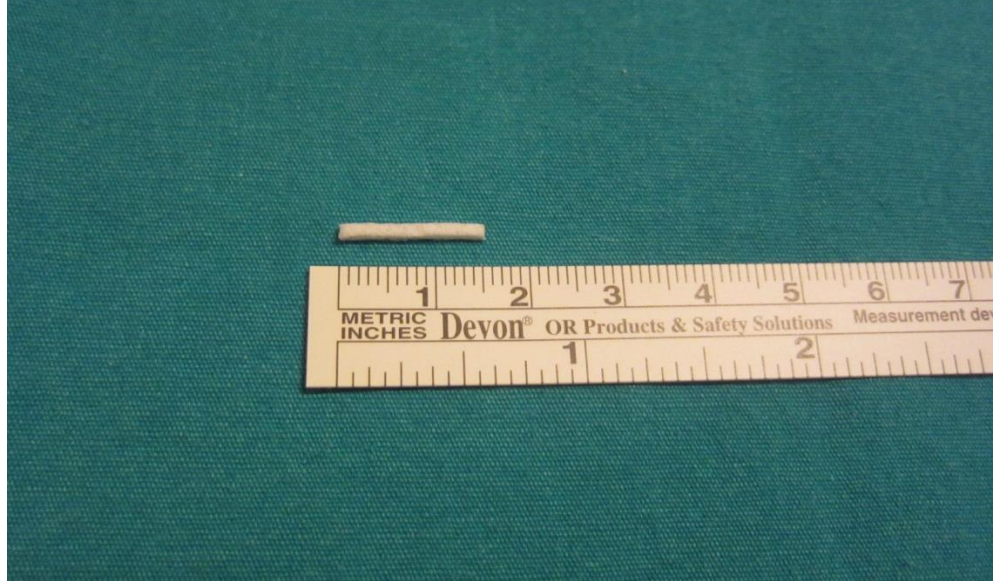
Hayvanlar her grupta 10 sıçan olmak üzere rastgele 7 gruba ayrıldı. Gruplardaki hayvanlar her birinde 10 adet sıçan olacak şekilde 7 kafese rastgele konuldu ve kafesler numaralandırıldı.

Grup 1(Tampon 7 gün): Bu gruptaki ratlara işlem öncesi genel anestezi için ketamin 60 mg/kg i.p. ve ksilazin 10 mg/kg i.p. uygulandı. Anestezi gerçekleşikten sonra 0,5x1x15 mm boyutlarında hazırlanan polivinil alkol (PVA)(Merocell) sünger tamponlar ratların sol nazal pasajlarına yerleştirildi[78, 79]. Ratlar 7 gün süre ile takip edildi. 7 gün sonunda ratlar 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak sakrifiye edildi.

Grup 2(Tampon 28 gün): Bu gruptaki ratlara işlem öncesi genel anestezi için ketamin 60 mg/kg i.p. ve ksilazin 10 mg/kg i.p. uygulandı. Anestezi gerçekleşikten sonra 0,5x1x15 mm boyutlarında hazırlanan polivinil alkol sünger tamponlar ratların sol nazal pasajlarına yerleştirildi. Ratlar 28 gün süre ile takip edildi. 28 gün sonunda ratlar 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak sakrifiye edildi.



Şekil 3.2. Kullanılan polivinil alkol sünger tampon



Şekil 3.3. 0,5x1x15 mm boyutlarında hazırlanan polivinil alkol sünger tampon



Şekil 3.4. Hazırlanan polivinil alkol sünger tamponun sıçanın sol nazal pasajına yerleştirilmesi

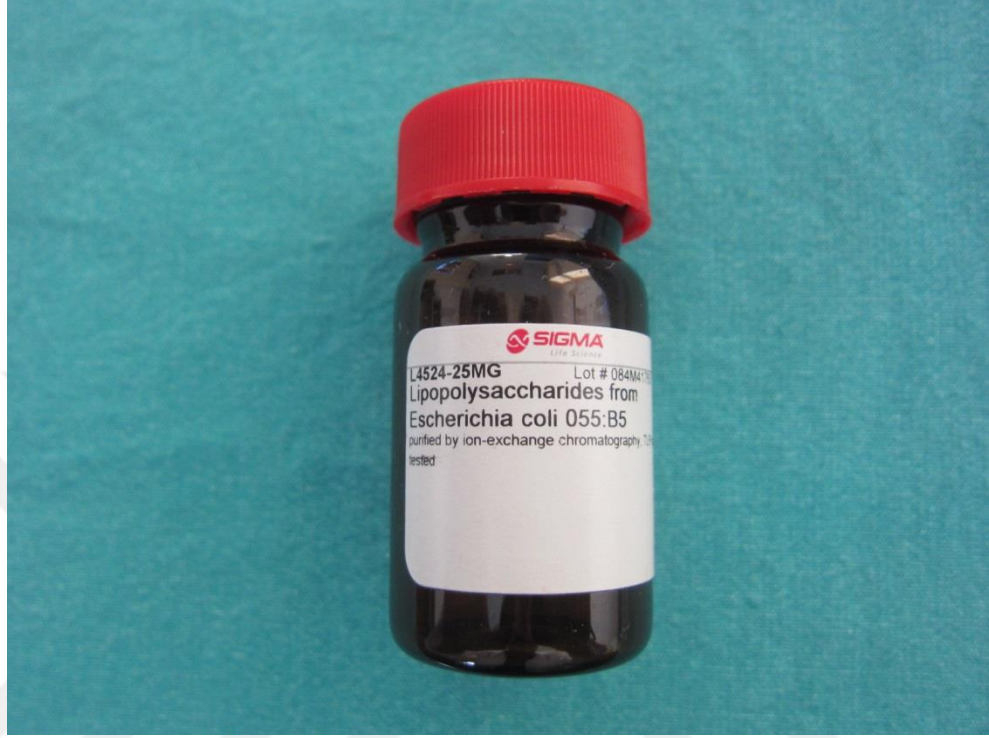


Şekil 3.5. Sıçanın sol nazal pasajına yerleştirilmiş tamponun görünümü

Grup 3(LPS 7 gün): Bu gruptaki sıçanlarda rinosinüzit modeli oluşturmak için *Escherichia coli*'den elde edilen Lipopolisakkarit (*Escherichia coli* 055:B5, Sigma L4524; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) kullanıldı. Lipopolisakkarit (LPS) normal salin içerisinde çözülerek 1mg/ml konsantrasyonunda çözelti oluşturuldu. Hazırlanan LPS çözeltisi hayvanların burun deliklerine 3 gün boyunca günde birer kez 0,1 ml damlatıldı. Daha sonra 0,5mg/ml LPS çözeltisi gün aşırı 0,1 ml damlatılmaya devam edildi. Damlatma işlemi sırasında sıçanların solunum ile solüsyonu burun deliklerine aspire etmesi beklenildi. Gün aşırı burun 7 gün deliklerine LPS damlatılan hayvanlar 7. gün sonunda 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak kurban edildi[80, 81].

Grup 4(LPS 28 gün): Bu gruptaki sıçanlarda rinosinüzit modeli oluşturmak için *Escherichia coli*'den elde edilen Lipopolisakkarit (*Escherichia coli* 055:B5, Sigma L4524; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) kullanıldı. Lipopolisakkarit (LPS) normal salin içerisinde çözülerek 1mg/ml konsantrasyonunda çözelti oluşturuldu. Hazırlanan LPS çözeltisi hayvanların burun deliklerine 3 gün boyunca günde birer kez 0,1 ml damlatıldı. Daha sonra 0,5mg/ml LPS çözeltisi gün aşırı 0,1 ml damlatılmaya devam edildi. Damlatma işlemi sırasında sıçanların solunum ile solüsyonu burun deliklerine aspire etmesi beklenildi. Gün aşırı 28 gün burun

deliklerine LPS damlatılan hayvanlar 28. gün sonunda 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak sakrifiye edildi[80-82].



Şekil 3.6. Kullanılan Lipopolisakkarit



Şekil 3.7. İntranazal damlatma yöntemi

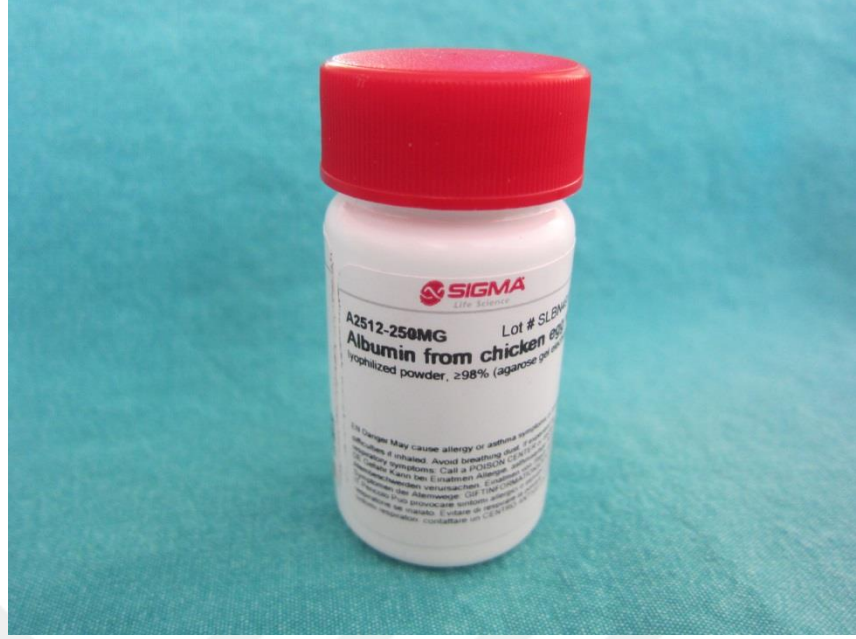
Grup 5(OVA 7 gün): Bu gruptaki hayvanlara alerjik rinit modeli oluşturmak için Ovalbumin (Grade IV, $\geq 98\%$ purity, A2512; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) kullanıldı. 1 ml % 0.9'luk serum fizyolojik içinde 0.3 mg Ovalbumin ve adjuvan olarak 30 mg alüminyum hidroksit $Al(OH)_3$ olacak şekilde hazırlanmış antijen solüsyonu intraperitoneal yolla, her hayvana 1 ml olacak şekilde, günde bir kez olmak üzere toplam 14 gün boyunca saat 12:00-13:00 arasında uygulanarak sensitizasyon oluşturuldu.

İkinci aşamada, sensitize edilmiş hayvanlarda alerjik rinit modeli oluşturmak için % 0.9'luk serum fizyolojik içinde 2 mg/ml olacak şekilde hazırlanan OVA solüsyonundan her iki burun deliğine insülin enjektörü ile 15 gün boyunca 12:00-13:00 saatleri arasında her gün 0,1 ml damlatıldı. Damlatma işlemi sırasında sıçanların solunum ile solüsyonu burun deliklerine aspire etmesi beklenildi.

Rinit semptomlarının değerlendirilmesi, son intranazal OVA uygulamasının hemen sonrasında, her kafeste bir hayvan olacak şekilde 10 dakikalık bir uyum süresinin ardından 10'ar dakika boyunca aynı kişi tarafından burun kaşıma hareketi ve hapşıрма gözlemlenerek yapıldı. Hayvanların burun kaşıma hareketi, hapşıрма ve burun akıntısı değerlendirilerek skorlandı (Tablo 3.1). Toplam skorun >5 puan olması durumunda başarılı bir alerjik rinit modeli olduğu kabul edildi[83, 84]. Alerjik rinit olduğu kabul edilen sıçanlar 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak sakrifiye edildi.

Tablo 3.1. Alerjik rinit skora yöntemi[83, 84]

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Burun kaşıma hareketi sayısı	Yok	2 defa/dk	4-6 defa/dk	> 6 defa/dk
Hapşıрма sayısı	Yok	2 defa/dk	4-6 defa/dk	> 6 defa/dk
Burun akıntısı miktarı	Yok	Bir burun deliğinde	Her iki burun deliğinde	Dışarı doğru akan



Şekil 3.8. Kullanılan Ovalbumin



Şekil 3.9. İntraperitoneal enjeksiyon uygulaması

Grup 6(OVA 28 gün): Bu gruptaki hayvanlara alerjik rinit modeli oluşturmak için Ovalbumin (Grade IV, $\geq 98\%$ purity, A2512; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) kullanıldı. 1 ml % 0.9'luk serum fizyolojik içinde 0.3 mg Ovalbumin ve adjuvan olarak 30 mg alüminyum hidroksit $Al(OH)_3$ olacak şekilde hazırlanmış antijen solüsyonu intraperitoneal yolla, her hayvana 1 ml olacak şekilde, günde bir kez olmak üzere toplam 14 gün boyunca saat 12:00-13:00 arasında uygulanarak sensitizasyon oluşturuldu.

İkinci aşamada, sensitize edilmiş hayvanlarda alerjik rinit modeli oluşturmak için % 0.9'luk serum fizyolojik içinde 2 mg/ml olacak şekilde hazırlanan OVA solüsyonundan her iki burun deliğine insülin enjektörü ile 15 gün boyunca 12:00-13:00 saatleri arasında her gün 0,1 ml damlatıldı. Damlatma işlemi sırasında sıçanların solunum ile solüsyonu burun deliklerine aspire etmesi beklenildi.

Rinit semptomlarının değerlendirilmesi, son intranazal OVA uygulamasının hemen sonrasında, her kafeste bir hayvan olacak şekilde 10 dakikalık bir uyum süresinin ardından 10'ar dakika boyunca aynı kişi tarafından burun kaşıma hareketi ve hapşıрма gözlemlenerek yapıldı. Hayvanların burun kaşıma hareketi, hapşıрма ve burun akıntısı değerlendirilerek skorlandı (Tablo 3.1). Toplam skorun >5 puan olması durumunda başarılı bir alerjik rinit modeli olduğu kabul edildi[83, 84]. Alerjik rinit olduğu kabul edilen sıçanlara 21 gün boyunca % 0.9'luk serum fizyolojik içinde 2 mg/ml olacak şekilde hazırlanan OVA solüsyonundan, gün aşırı her iki burun deliğine 12:00-13:00 saatleri arasında insülin enjektörü ile 0,1 ml damlatıldı[85, 86]. Sonrasında bu gruptaki hayvanlar 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak kurban edildi.

Grup 7(Kontrol grubu): Bu gruptaki hayvanlar kontrol grubu olarak kullanıldı. Herhangi bir işlem yapılmadan 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak kurban edildi.

Grup 1 (n:10): 10 rat, polivinil alkol sünger tampon uygulaması → 7. günde sakrifikasyon

Grup 2 (n:10): 10 rat, polivinil alkol sünger tampon uygulaması → 28. günde sakrifikasyon

Grup 3 (n:10): 10 rat, 3 gün intranazal LPS → 7 gün, gün aşırı intranazal LPS → sakrifikasyon

Grup 4 (n:10): 10 rat, 3 gün intranazal LPS → 28 gün, gün aşırı intranazal LPS → sakrifikasyon

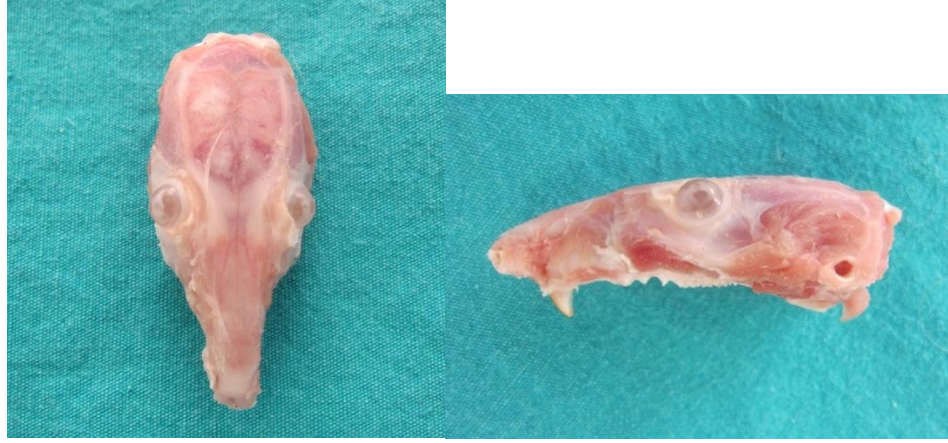
Grup 5 (n:10): 10 rat, 14 gün intraperitoneal ovalbumin → 14 gün intranazal ovalbumin → sakrifikasyon

Grup 6 (n:10): 10 rat, 14 gün intraperitoneal ovalbumin → 14 gün intranazal ovalbumin → 21 gün, gün aşırı intranazal ovalbumin → sakrifikasyon

Grup 7 (n:10): Kontrol grubu. 10 rat → sakrifikasyon.

3.4. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Gruplardaki işlemler sonunda hayvanlar 80 mg/kg pentobarbital i.p. enjeksiyonu yapılarak dekapite edildi. Kafatasının derisi ve mandibula çıkarıldı. Elde edilen spesmenler 18-24 saat %10'luk nötral formaldehitde bekletildi. Dokuların incelenmesinde immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılacağından ve dokulardan kesit alınabilmesi için yapılan dekalsifikasyon işleminde kullanılan formik asit, nitrik asit gibi solüsyonların immünohistokimyasal antikorların çalışmasını olumsuz etkileyebileceğinden spesmenler dekalsifikasyon solüsyonlarında bekletilmedi. Bunun yerine Dunston ve ark.[87] yaptıkları çalışmada tarif ettikleri gibi rat nazal kemik iskeleti, nazal ve paranazal sinüs mukozası korunarak uzaklaştırıldı.



Şekil 3.10. Derisi ve mandibulası çıkarılmış spesmen

Nazal ve paranasal sinüs mukozasından nazal kemik iskeletin uzaklaştırılması işlemine başlamadan önce iskeleti dışarıdan örten tüm yumuşak dokular ve kaslar soyularak uzaklaştırıldı. Orbitalar ve periorbital yağ dokuları uzaklaştırıldı. Daha sonra spesmen nazofarenks seviyesinden, bu bölgedeki kemik yapıların ince olmasından faydalanılarak koronal planda 10 numara bistüri ile kesildi, beyin dokusu ve çevresindeki kemik dokular çıkarıldı. Ardından ön kesici dişler klemp yardımı ile bütün halinde çıkarıldı. Sonraki işlemler otomikroskopi altında küçük ve ince uçlu klemp ve forsepsler kullanılarak yapıldı. Önce önden arkaya doğru her iki taraftaki maksiller kemikler ve zigomatik kemikler eksize edildi. Bu işlemler sırasında kemiklerin iç yüzeylerine yapışmış olan mukozanın yırtılmamasına dikkat edilerek, kemik yapılar küçük parçalar halinde oldukları yerde kırıldı ve yüzeylerindeki mukoza hassas bir şekilde sıyrılarak nazal septum, lateral nazal duvar ve sinüs mukozaları bir bütün halinde çıkarılmaya çalışıldı. İnferior yüzde vomerin alt sınırı bulundu ve her iki yanındaki mukoza dorsale doğru eleve edildi. Sonra yavaşça yerinden hareket ettirilerek kıkırdak septumdan ayrıldı ve çıkarıldı. Son olarak nazal ve frontal kemikler de benzer şekilde çıkarıldı ve ortaya konan nazal septum, lateral nazal duvar ve sinüs mukozaları bir bütün halinde çıkarılmış oldu.

Tarif edilen bu işlem esnasında kemiklerin kırılma şekillerine göre çıkarılma sıralamasında değişiklikler yapılmasına karşın genellikle anlatılan sırada yapıldı.

Elde edilen dokular patoloji laboratuvarına teslim edildi. Burada dokular koronal düzlemde 4 eşit parçaya bölünerek takibe alındı.



Şekil 3.11. Nazal iskelet etrafından orbitaların, periorbital yağ dokularının ve kasların temizlenmiş görünümü



Şekil 3.12. Nazal iskelettten ön kesici diş ve sert damağın çıkarılmış halinin sağ lateralden görünümü



Şekil 3.13. Nazal iskeletten her iki taraftaki ön kesici diş ve sert damağın çıkarılmış halinin üstten görünümü



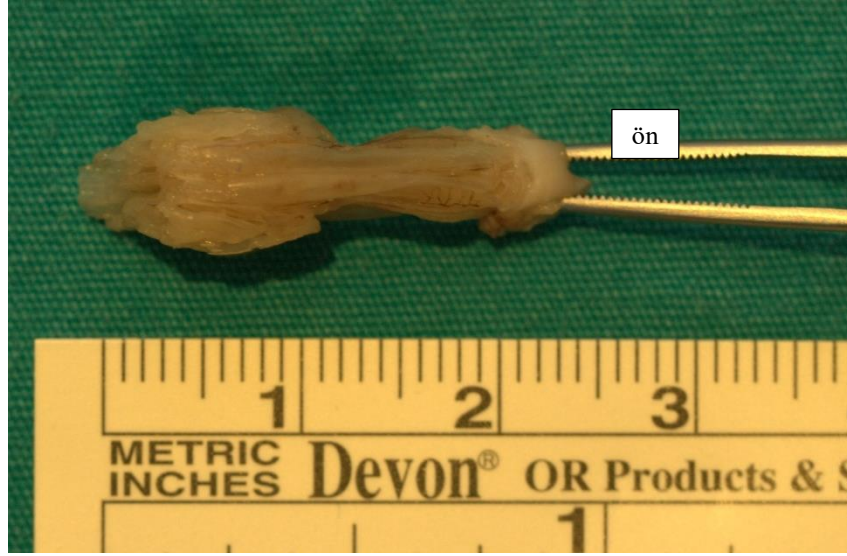
Şekil 3.14. Nazal iskeletten maksiller krest ve vomerin çıkarılmış görünümü
(Altta önde maksiller krest, arkada vomer)



Şekil 3.15. Nazal iskeletten her iki nazal kemiğin çıkarılmasının üstten görünümü



Şekil 3.16. Nazal iskeletten bütün kemiklerin çıkarılmasından sonra geriye kalan dokunun sağ lateralinden görünümü



Şekil 3.17. Nazal iskeletten bütün kemiklerin çıkarılmasından sonra geriye kalan dokunun üstten görünümü



Şekil 3.18. Nazal iskeletten bütün kemiklerin çıkarılmasından sonra geriye kalan dokunun posteriordan görünümü

3.5. Histopatolojik İnceleme

Örnekler patolojiye numaralandırılarak gönderildiği ve örneğin hangi gruba dahil olduğu patolog tarafından bilinmediği için kör değerlendirme yapması sağlandı. Her örnek koronal planda arkadan öne doğru sırasıyla “a, b, c, d” kodları verilecek 4 eşit parçaya bölündü ve her biri kasetlendi. Daha sonra otomatik doku takip cihazında (Leica ASP-300S), bir gece süre ile takip işlemi yapıldı. Takip işleminden sonra parafine gömülen dokulardan 3,5 mikron kalınlıkta ikişer lam kesitler alınarak hematoksilen-eosin ile boyama yapıldı.

Tüm değerlendirmeler aynı patolog tarafından yapıldı. Kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51TF, Olympus Optical, Japonya) ile incelendi. Özellikle kesitlerden dijital fotoğraflama (Infinity 1, Lumenera, Canada) yapıldı.

Değerlendirmede tüm kesitler incelendi. Parametrelerin değerlendirmesi değişikliklerin en yoğun olduğu alanlardan yapıldı. Işık mikroskopik inceleme ile silya kaybı, vasküler konjesyon, mukozal ödem, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu ve intraepitelal lenfosit infiltrasyonu derecesi değerlendirilerek skorlandı. Skorlama, semikantitatif olarak, her parametre için ayrı ayrı yapıldı ve değişiklik olmaması halinde “0”, değişiklik derecesi hafif ise “1”, belirgin ise “2”, ileri ise “3” puan verilerek yapıldı[88].

Peryodik Asit Schiff (PAS) boyaması:

Kesitler deparafinizasyon-ksilen-etüv-%96’lık alkol işlemlerinden sonra %70’lik alkolde 1-2dk. ve suda 3-4 dk. bekletildi. Daha sonra sırasıyla %5’lik Periodic Asit solüsyonunda 20dk. bekletildi ve distile suyla yıkandı, Schiff Colemans solüsyonunda 20dk. bekletildi ve musluk suyunda yıkandı, Mayers Hematoksilen solüsyonunda 5 dk. bekletildi ve musluk suyunda yıkandı. Daha sonra kurutuldu, Ksilende 30dk. bekletildi ve etüvde kurutularak kapatıldı.

Alcian Blue-Periyodik Asit Schiff (AB/PAS) boyaması:

Kesitler deparafinizasyon-ksilen-etüv-%96’lık alkol işlemlerinden sonra %70’lik alkolde 1-2dk. ve Alcian Blue’da 30dk. bekletildi ve musluk suyunda yıkandı. Daha sonra sırasıyla Periodic Asit solüsyonunda 10dk. bekletildi ve musluk suyunda 5dk. yıkandı, Schiff Colemans solüsyonunda 10dk. bekletildi ve ılık musluk

suyunda yıkandı, Mayers Hematoksilen solüsyonunda 5 dk. bekletildi ve musluk suyunda yıkandı. Daha sonra kurutuldu, Ksilende 30dk. bekletildi ve etüvde kurutularak kapatıldı.

Peryodik Asit Schiff (PAS) ve Alcian Blue-Peryodik Asit Schiff (AB/PAS) boyaması ile hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirme değişikliğin en yoğun olduğu alanlardan yapıldı. Skorlama, semikantitatif olarak, goblet hücre artışı için eğer herhangi bir değişiklik yoksa “0”, hafif derecede değişiklik varsa “1”, belirgin derecede değişiklik varsa “2”, ileri derecede değişiklik varsa “3” puan verilerek yapıldı.

İmmünohistokimyasal inceleme:

Örneklerde immünohistokimyasal olarak TFF1, TFF2 ve TFF3 çalışılmak üzere her blok için 3 adet 3,5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Poly-L-Lysine lamblara alındı. Kullanılan antikorların özellikleri Tablo 3.2’de verilmiştir. Dilüsyon ve optimum boyanma tekniği uygun pozitif kontroller kullanılarak ayarlandı. Kontrol dokusu olarak insan kolon dokusu kullanıldı. Üretici firmanın önerileri göz önüne alınarak otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Leica Bond-Max) ile standart immünohistokimyasal boyama tekniği uygulandı.

Tablo 3.2. İmmünokimyasal boyaların özellikleri

Antikor	Üretici firma	Kod	Dilüsyon	Uygulama süresi	Antijen açığa çıkarma
TFF1	Abcam	ab150578	1/100	40 dk	Sitrat
TFF2	Abcam	ab131147	1/100	40 dk	Sitrat
TFF3	Abcam	ab109104	1/500	40 dk	Sitrat

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal ekspresyon değerlendirmesinde ışık mikroskopunda her bir antikor için sitoplazmik ve epitelin apikal boyanma paterni göz önüne alındı. İncelenmek için hedef kabul edilen lezyon alanının %10'unu aşan boyanma, pozitif boyanma olarak kabul edildi. Boyanmalar yaygınlık ve yoğunluk dikkate alınarak sırası ile 1+, 2+ ve 3+ şeklinde semikantitatif olarak skorlandı [16].

3.6. İstatistiksel Analizler

Bulguların sayısal verileri “IBM SPSS Statistics 17.0” istatistik programında analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Deney Modellerinin Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Nazal tampon modeli oluşturulan Grup 1 ve Grup 2'deki hayvanların sol nazal pasajlarına polivinil alkol sünger tampon yerleştirilmesini takiben 3. günden itibaren, tampon bulunan burun deliklerinde mukoid akıntı oluşmaya başladığı ve bazılarının hareketlerinde yavaşlama olduğu gözlemlendi. Her iki gruptan birer hayvan deney modeli tamamlanmadan ex oldu. Bunun nedeninin enfeksiyon yada beslenme bozukluğu olabileceği düşünüldü. Geri kalan 9'ar hayvanda mukopürulan burun akıntısı dışında ek bulguya rastlanmadı. Deney sonunda genel anestezi altında dekapite edilen hayvanların sol nazal pasajlarında bulunan tamponlar alındığında her iki gruptaki hayvanların hepsinde, mukozanın oldukça ödemli olduğu ve nazal pasajda mukopürulan akıntı olduğu görüldü.



Şekil 4.1. Tampon modelinde deney sonundaki görünüm

LPS damlatılarak rinosinüzit modeli oluşturulan Grup 3 ve Grup 4'teki hayvanlarda, 3. günden itibaren mukoid burun akıntısı görülmeye başlandı.

Alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 5 ve Grup 6’da yer alan hayvanlarda, ilk topikal intranazal OVA uygulamasını takiben hapşırma, burun kaşıma hareketi, burun akıntısı gibi tipik alerjik rinit semptomlarının ortaya çıktığı görüldü. Tekrarlayan topikal intranazal OVA uygulamalarında semptomların devam ettiği dikkati çekti. Alerjik rinitin subjektif değerlendirilmesinde, Grup 5 ve Grup 6’daki bütün hayvanlarda topikal intranazal OVA uygulamasının 14. günde toplam skor > 5 olduğu için başarılı bir alerjik rinit modelinin oluştuğu kabul edildi. Böylelikle Grup 5 ve Grup 6’daki bütün hayvanlar çalışmaya dahil edildi.

Grup 5’teki hayvanlar skorlama sonunda kurban edilirken, Grup 6’daki hayvanlara OVA uygulamasına 21 gün daha devam edildi. Uygulama tamamlandığında Grup 6’daki hayvanlarda, hapşırma, burun kaşıma hareketi, burun akıntısı gibi tipik alerjik rinit semptomlarının şiddetinin başlangıca göre daha fazla olmasına rağmen 14. gündeki değerlerden daha az olduğu görüldü. Yani OVA uygulamasının uzamasıyla birlikte alerjik rinit semptomlarının şiddetinde bir miktar hafifleme olduğu saptandı.

4.2. Histolojik Değerlendirme

Nazal kavite, septum ve lateral nazal duvar yapılarının semikantitatif histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendiğinde; ışık mikroskobu ile değerlendirmede kontrol grubunda genel olarak normal histolojik yapılar izlendi. Respiratuar pseudostratifiye silli silindirik epitel hücrelerinde silyalar ve goblet hücreleri olağan görüldü, lamina propriada bazı alanlarda seyrek inflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü. Burun uç kısımlarında az sayıda eozinofil infiltrasyonu görüldü. Bağ dokusunda damar yapılarının normal olduğu, vasküler konjesyon ve mukozal ödem bulunmadığı görüldü. Mukozal bezler ve kondrositler normal olarak izlendi.

Tampon konulan Grup 1 ve Grup 2’deki ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HE boyamalarında, silia kaybı ve eozinofil infiltrasyonu dışındaki tüm histolojik parametrelerde anlamlı farklılık saptandı. Grup 1 ve Grup 2’de nötrofil, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu, fibroblast artışı, vasküler konjesyon ve mukozal ödem kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$). Ayrıca bu parametreler dışında Grup 1 ve Grup 2'deki ratlarda abse formasyonu, skuamöz metaplazi ve ülser oluşumu bulgularının kontrol grubuna göre belirgin olduğu görüldü.

Grup 1 ve Grup 2 kendi aralarında karşılaştırıldığında HE boyamalarında sadece eozinofil infiltrasyonunun Grup 2'de anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Bunun dışında Grup 2'deki mün artışının Grup1'e göre daha belirgin olduğu dikkati çekti.

LPS uygulanarak sinüzit modeli oluşturulan Grup 3 ve Grup 4'teki ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HE boyamalarında, silia kaybı ve fibroblast artışı dışındaki tüm histolojik parametrelerde anlamlı farklılık saptandı. Grup 3 ve Grup 4'te nötrofil, lenfosit, eozinofil ve plazma hücresi infiltrasyonu, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve mukozal ödem kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$). Yine bu gruplarda da Grup 1 ve Grup 2'dekine benze şekilde abse formasyonu, skuamöz metaplazi ve ülser oluşumu bulgularının belirgin olduğu görüldü.

Grup 3 ve Grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında HE boyamalarında sadece eozinofil infiltrasyonu ve mukozal ödemde istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Eozinofil infiltrasyonun Grup 4'te ve mukozal ödemin Grup 3'te daha fazla olduğu görüldü. Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Bunun dışında Grup 4'teki mün artışının Grup3'e göre daha belirgin olduğu dikkati çekti.

OVA uygulanarak alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 5 ve Grup 6'daki ratlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HE boyamalarında, Grup 5'te nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu ve fibroblast artışı dışındaki tüm histolojik parametrelerde anlamlı farklılık saptanırken, Grup 6'da nötrofil, lenfosit, plazma hücresi ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu dışındaki tüm histolojik parametrelerde anlamlı farklılık saptandı. Grup 5'te lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu, silia kaybı, vasküler konjesyon ve mukozal ödem kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$). Grup 6'da ise eozinofil infiltrasyonu, silia kaybı, fibroblast artışı, vasküler konjesyon ve mukozal ödem kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$).Ayrıca bu parametreler dışında Grup 5 ve Grup 6'daki ratlarda

abse formasyonu ve skuamöz metaplazi bulgularının kontrol grubuna göre belirgin olduğu görüldü.

Grup 5 ve Grup 6 kendi aralarında karşılaştırıldığında HE boyamalarında eozinofil, plazma hücresi ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu ve fibroblast artışında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Eozinofil infiltrasyonu ve fibroblast artışı Grup 6'da, plazma hücresi ve intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu Grup 5'te daha fazla bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Öte yandan Grup 6'daki müsin artışının Grup 5'e göre daha belirgin olduğu dikkati çekti.

Peryodik Asit Schiff (PAS) ve Alcian Blue-Peryodik Asit Schiff (AB/PAS) ile yapılan boyamalar değerlendirildiğinde respiratuar epitel içerisinde goblet hücrelerinin olağan görünümde oldukları gözlemlendi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında goblet hücre artışı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Trefoil Faktör Ailesi peptidlerinin incelemesi için standart immünohistokimyasal yöntem ile TFF1, TFF2 ve TFF3 antikorları kullanıldı. Yapılan boyamalar ışık mikroskopunda incelendiğinde her üç peptidin de silialı respiratuar epitelin özellikle silialarında ve sitoplazmalarının apikal kısımlarında boyanmaya neden olduğu görüldü. Bunun yanında goblet hücrelerinin yoğun olduğu alanlarda intraepitelyal boyanmanın goblet hücrelerine paralel şekilde artmış olduğu görüldü. Ancak hem apikal boyanma hem de intraepitelyal boyanma paternlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.1. Histopatolojik değerlendirme skorlarının gruplara göre dağılımı

	Gruplar						
	Grup1 (Tampon 7 gün)	Grup2 (Tampon 28 gün)	Grup3 (LPS 7 gün)	Grup4 (LPS 28 gün)	Grup5 (OVA 7 gün)	Grup6 (OVA 28 gün)	Grup7 (Kontrol)
Silia kaybı skorunun ortalama değeri	0,73	0,33	0,40	0,58	0,88	0,75	0,15
Nötrofil infiltrasyonu skorunun ortalama değeri	2,08	1,33	1,85	1,40	1,38	1,38	0,74
Eozinofil infiltrasyonu skorunun ortalama değeri	0,17	0,53	0,10	0,73	0,43	1,38	0,35
Lenfosit infiltrasyonu skorunun ortalama değeri	1,56	1,41	1,45	1,23	1,28	1,13	0,68
Plazma hücresi infiltrasyonu skorunun ortalama değeri	1,81	1,75	1,80	1,65	1,98	1,40	0,90
İntraepitelyal lenfosit infiltrasyonu skorunun ortalama değeri	1,01	1,00	1,88	1,38	1,45	0,83	0,35
Fibroblast skorunun ortalama değeri	0,56	0,28	0,14	0,10	0,13	0,80	0,03
Vasküler konjesyon skorunun ortalama değeri	1,81	1,33	1,83	1,50	1,80	1,65	0,50
Mukozal ödem skorunun ortalama değeri	1,78	1,33	1,85	1,38	1,70	1,93	0,51
TFF1 Apikal boyanma skorunun ortalama değeri	1,89	1,33	1,44	2,20	2,00	2,30	2,00
TFF1 İntraepitelyal boyanma skorunun ortalama değeri	0,67	1,33	1,11	1,30	1,20	0,30	1,00
TFF2 Apikal boyanma skorunun ortalama değeri	1,89	1,33	1,89	1,60	1,90	1,80	1,80
TFF2 İntraepitelyal boyanma skorunun ortalama değeri	0,67	0,89	1,33	1,10	1,00	0,30	0,70
TFF3 Apikal boyanma skorunun ortalama değeri	1,56	1,33	1,11	1,40	1,80	1,00	1,50
TFF3 İntraepitelyal boyanma skorunun ortalama değeri	0,89	1,11	1,11	1,00	1,20	0,30	0,50
Goblet hücresi artışı skorunun ortalama değeri	2,22	1,78	2,11	2,00	1,70	1,70	2,20

Histopatolojik veriler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; eozinofil dışında inflamatuvar hücrelerin birbirleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyonun olduğu bulundu ($p<0,01$). Yine benzer şekilde eozinofil infiltrasyonu dışında diğer inflamatuvar hücre infiltrasyonları ile vasküler konjesyon ve mukozal ödem arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyonun olduğu görüldü ($p<0,01$). Bunun dışında eozinofil ve lenfosit dışında diğer inflamatuvar hücre infiltrasyonları, vasküler konjesyon ve mukozal ödem ile silia kaybının pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiği görüldü ($p<0,05$).

İmmünohistokimyasal değerlendirme verileri ile diğer veriler arasındaki ilişki incelendiğinde TFF peptidlerinin genel olarak birbirleri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği görüldü. TFF1, TFF2 ve TFF3'ün apikal boyanma paternleri ile silia kaybının pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında TFF3'ün apikal boyanma paterni ile plazma hücresi infiltrasyonu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyonun olduğu bulundu ($p<0,01$). Ayrıca TFF1'in intraepitelyal boyanma paterni ile fibroblast artışının negatif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında diğer TFF peptidleri ile fibroblast artışı arasında anlamlı olmamakla birlikte negatif yönde bir korelasyonun olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Histopatolojik değerlendirme skorlarının korelasyonu

		Silia kaybı	Nötrofil infiltrasyonu	Eozinofil infiltrasyonu	Lenfosit infiltrasyonu	Plazma hücresi infiltrasyonu	İntraepitelyal lenfosit infiltrasyonu	Fibroblast artışı	Vasküler konjesyon	Mukozal ödem
TFF1 Apikal	R p N	,292* ,017 66	,160 ,198 66	,217 ,080 66	,039 ,755 66	,211 ,089 66	,083 ,755 66	,003 ,978 66	,082 ,513 66	,046 ,715 66
TFF1 İntraepitelyal	R p N	,059 ,636 66	-,104 ,405 66	,014 ,908 66	-,042 ,738 66	,084 ,501 66	,162 ,194 66	-,291* ,018 66	-,025 ,840 66	-,174 ,162 66
TFF2 Apikal	R p N	,250* ,041 67	,024 ,847 67	,106 ,393 67	,025 ,841 67	,208 ,090 67	,074 ,552 67	-,033 ,790 67	,092 ,458 67	,053 ,671 67
TFF2 İntraepitelyal	R p N	,020 ,871 67	-,080 ,518 67	-,063 ,613 67	,053 ,668 67	,103 ,405 67	,118 ,341 67	-,215 ,081 67	,010 ,934 67	-,104 ,403 67
TFF3 Apikal	R p N	,306* ,012 67	,134 ,280 67	,040 ,750 67	,071 ,568 67	,347** ,004 67	,166 ,181 67	-,139 ,262 67	,131 ,291 67	,020 ,871 67
TFF3 İntraepitelyal	R p N	,170 ,169 67	,013 ,916 67	-,012 ,925 67	,090 ,468 67	,166 ,181 67	,130 ,295 67	-,177 ,151 67	,026 ,835 67	-,117 ,345 67

** Korelasyon $p < 0,01$ düzeyinde anlamlıdır * Korelasyon $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır R: Pearson Korelasyon katsayısı p: Anlamlılık N: Denek sayısı

4.2.1. Silia Kaybı

İstatistiksel olarak, alerjik rinit oluşturulan Grup 5 ve 6'daki ve rinosinüzit oluşturulan Grup 1 ve Grup 4'teki silia kaybının kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,05$). Diğer grupların birbirleri ile karşılaştırılmalarında silia kaybı açısından anlamlı fark saptanmadı.

4.2.2. Nötrofil İnfiltrasyonu

İstatistiksel olarak, sadece tampon ve LPS ile rinosinüzit modeli oluşturulan gruplardaki (Grup 1, 2, 3 ve 4) nötrofil infiltrasyonunun kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Diğer grupların birbirleri ile karşılaştırılmalarında nötrofil infiltrasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı.

4.2.3. Eozinofil İnfiltrasyonu

İstatistiksel olarak, kısa süreli tampon uygulaması ile rinosinüzit oluşturulan Grup1, LPS ile rinosinüzit modeli oluşturulan gruplar (Grup 3 ve 4) ve uzun süre OVA verilerek alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 6'daki eozinofil infiltrasyonunun kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Diğer grupların birbirleri ile karşılaştırılmalarına bakıldığında tampon, LPS ve OVA uygulamasının uzun süre yapıldığı gruplardaki (Grup 2, 4 ve 6) eozinofil infiltrasyonunun kısa süre yapıldığı gruplardan (Grup 1, 3 ve 5) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunların dışında OVA uygulaması ile alerjik rinit modeli oluşturulan gruplar (Grup 5 ve 6), tampon ve LPS uygulaması ile sinüzit modeli oluşturulan gruplar (Grup 1, 2, 3 ve 4) ile karşılaştırıldığında, OVA gruplarında eozinofil infiltrasyonunun anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Tampon konulan gruplar (Grup 1 ve 2) ile LPS uygulanan gruplar (Grup 3 ve 4) arasında eozinofil infiltrasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı.

4.2.4. Lenfosit İnfiltrasyonu

İstatistiksel olarak, tampon ve LPS ile rinosinüzit modeli oluşturulan gruplardaki (Grup 1, 2, 3 ve 4) ve kısa süre OVA verilerek alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 5'teki lenfosit infiltrasyonunun kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasındaki diğer karşılaştırmaların hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı.

4.2.5. Plazma Hücresi İnfiltrasyonu

İstatistiksel olarak, tampon ve LPS ile rinosinüzit modeli oluşturulan gruplardaki (Grup 1, 2, 3 ve 4) ve kısa süre OVA verilerek alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 5'teki plazma hücresi infiltrasyonunun kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında Grup 5'teki plazma hücresi infiltrasyonunun Grup 6'dan anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı.

4.2.6. İntraepitelyal Lenfosit İnfiltrasyonu

İstatistiksel olarak, tampon ve LPS ile rinosinüzit modeli oluşturulan gruplardaki (Grup 1, 2, 3 ve 4) ve kısa süre OVA verilerek alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 5'teki intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında Grup 5'teki intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun Grup 6'dan anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup 1'deki intraepitelyal lenfosit infiltrasyonunun Grup 3'ten anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı.

4.2.7. Fibroblast Artışı

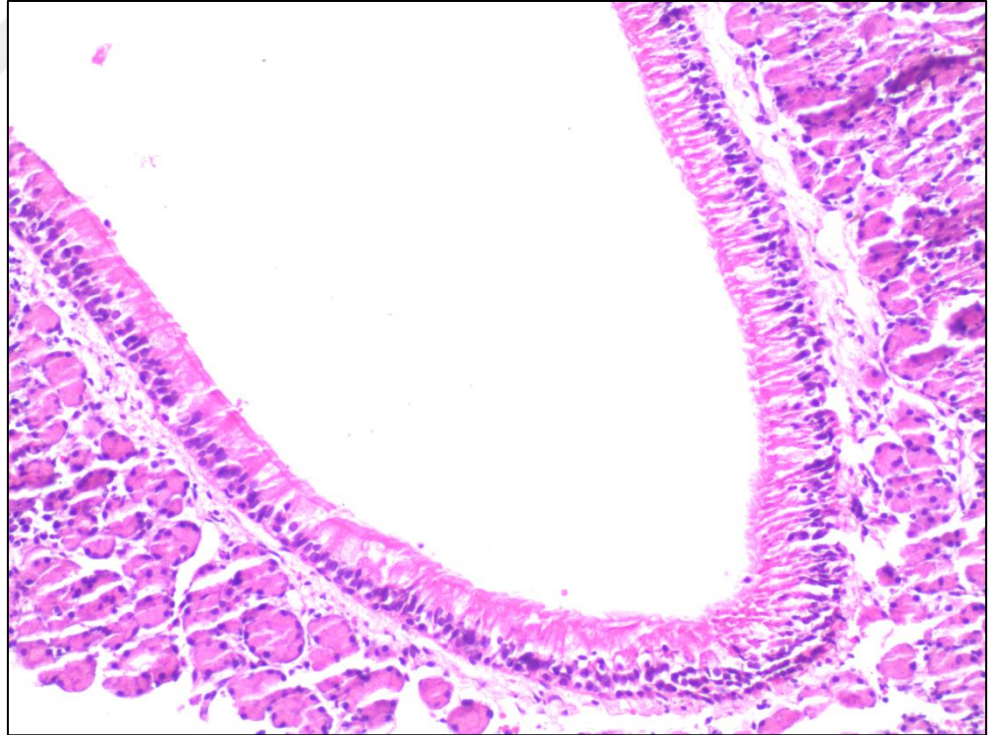
İstatistiksel olarak, tampon ile rinosinüzit modeli oluşturulan gruplardaki (Grup 1 ve 2) ve uzun süre OVA verilerek alerjik rinit modeli oluşturulan Grup 6'daki fibroblast artışının kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunun dışında OVA uygulanan gruplar karşılaştırıldığında Grup 6'daki fibroblast artışının Grup 5'ten anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Grup 1'deki fibroblast artışının Grup 3 ve Grup 5'ten anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Ayrıca Grup 6'daki fibroblast artışının Grup 2 ve Grup 4'ten anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı.

4.2.8. Vasküler Konjesyon

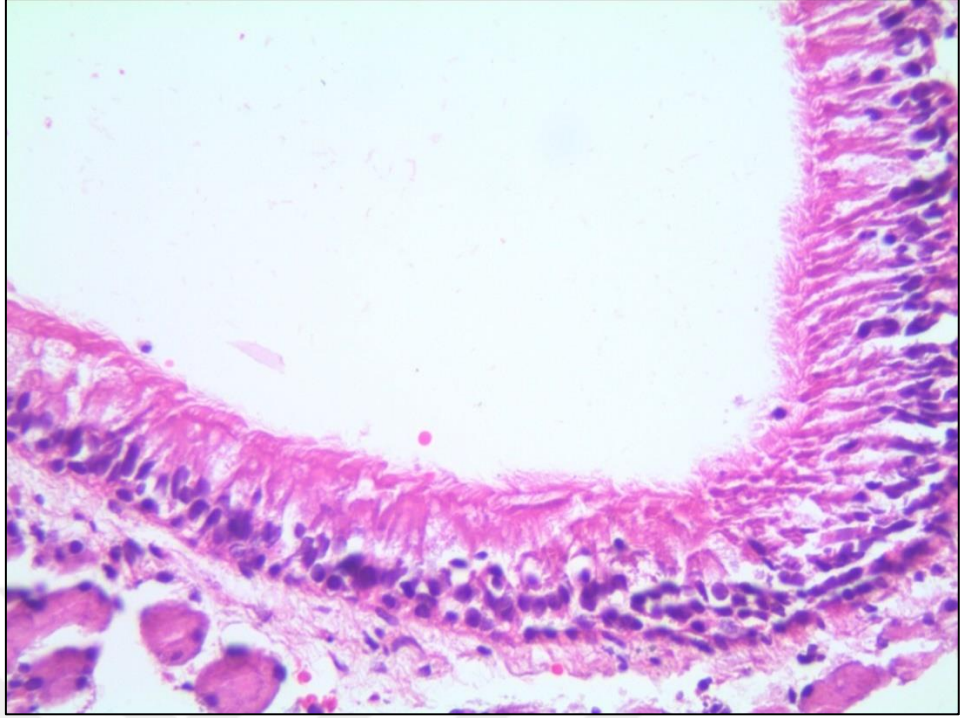
İstatistiksel olarak, model oluşturulan tüm gruplardaki (Grup 1, 2, 3, 4, 5 ve 6) vasküler konjesyonun kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). Bunun dışındaki diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı.

4.2.9. Mukozal Ödem

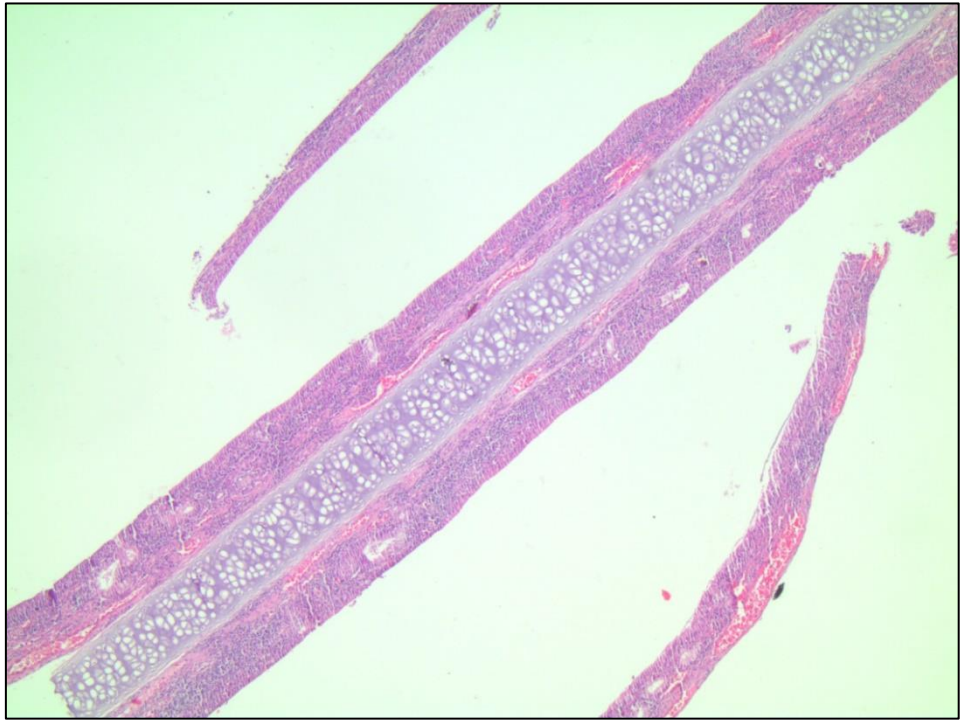
İstatistiksel olarak, model oluşturulan tüm gruplardaki (Grup 1, 2, 3, 4, 5 ve 6) mukozal ödemin kontrol grubundan (Grup 7) anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$). LPS uygulanan gruplardan Grup 3'teki mukozal ödemin Grup 4'tekinden anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Kalan diğer karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı.



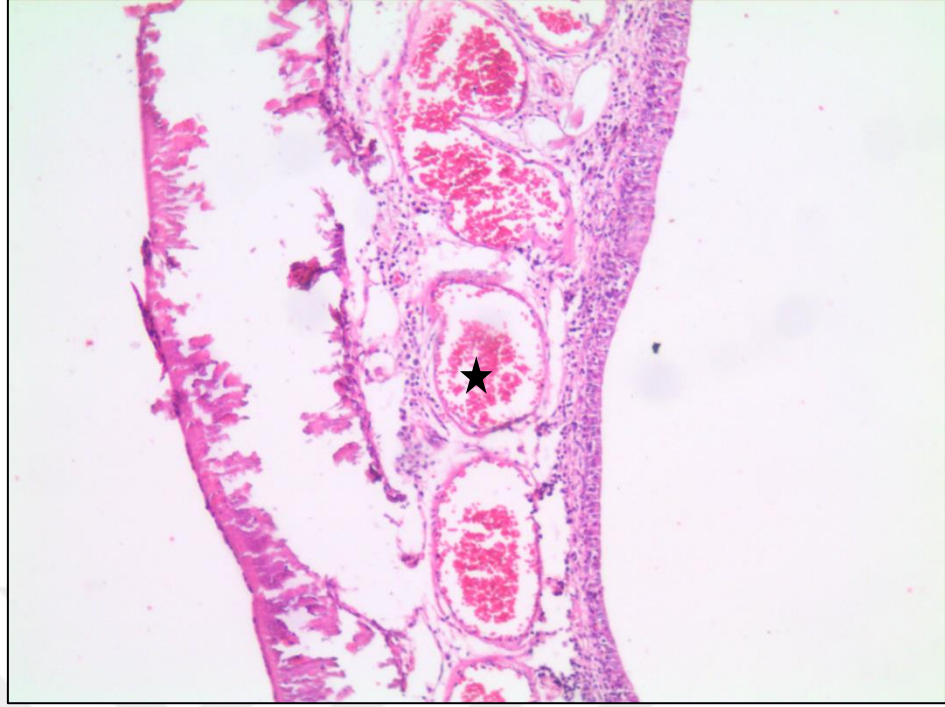
Şekil 4.2. Kontrol grubunda respiratuar epitelde normal silia varlığı (HE x200)



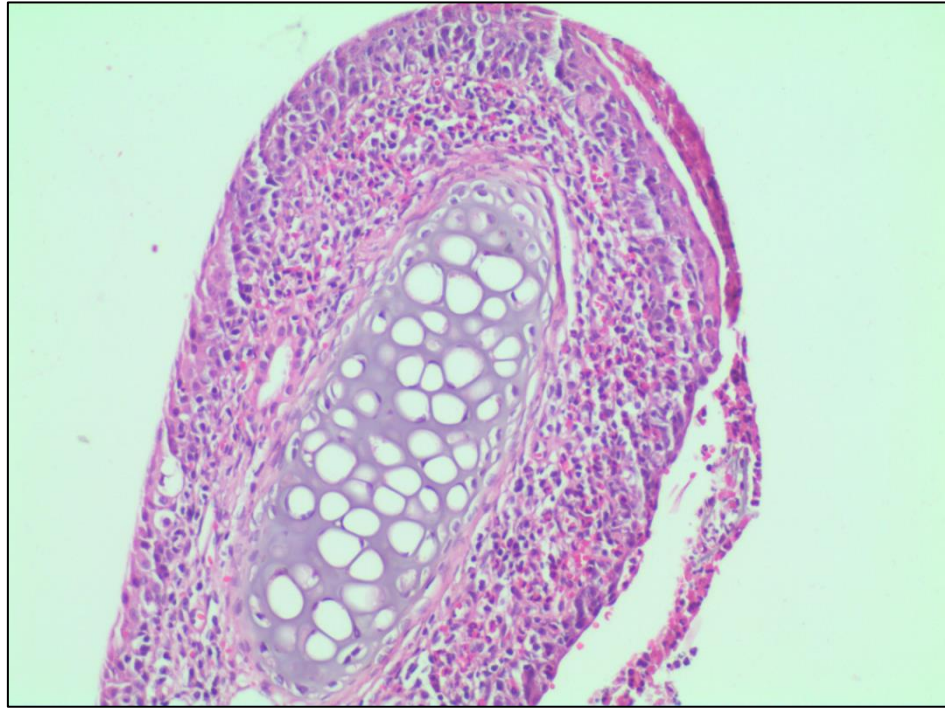
Şekil 4.3. Kontrol grubunda respiratuar epitelde normal silia varlığı (HE x400)



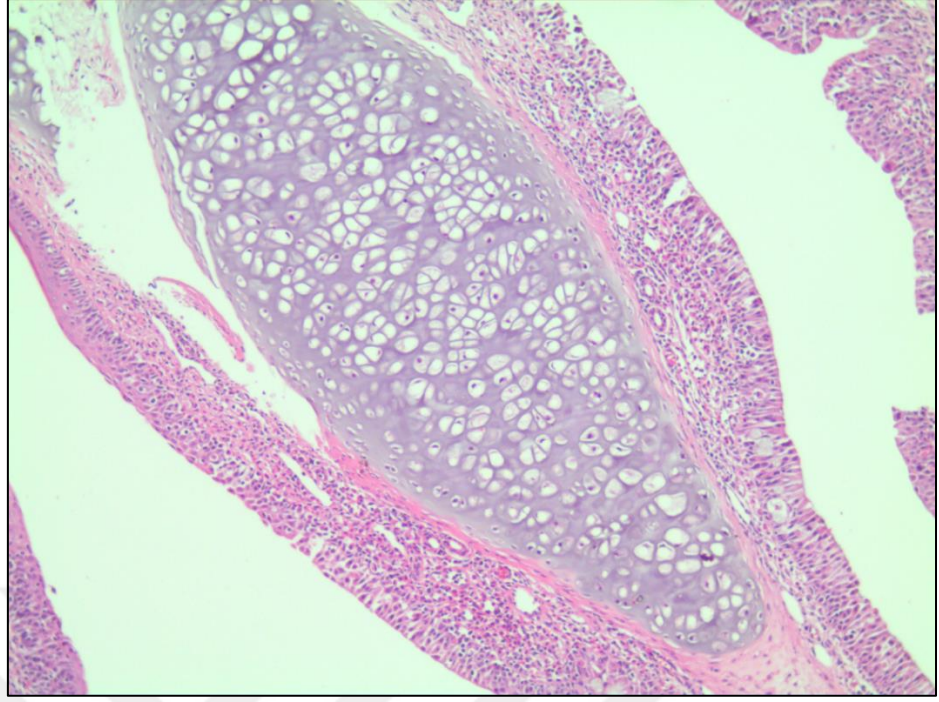
Şekil 4.4. Grup 3(LPS 7 gün)'te respiratuar epitelde inflamasyon varlığı (HE x40)



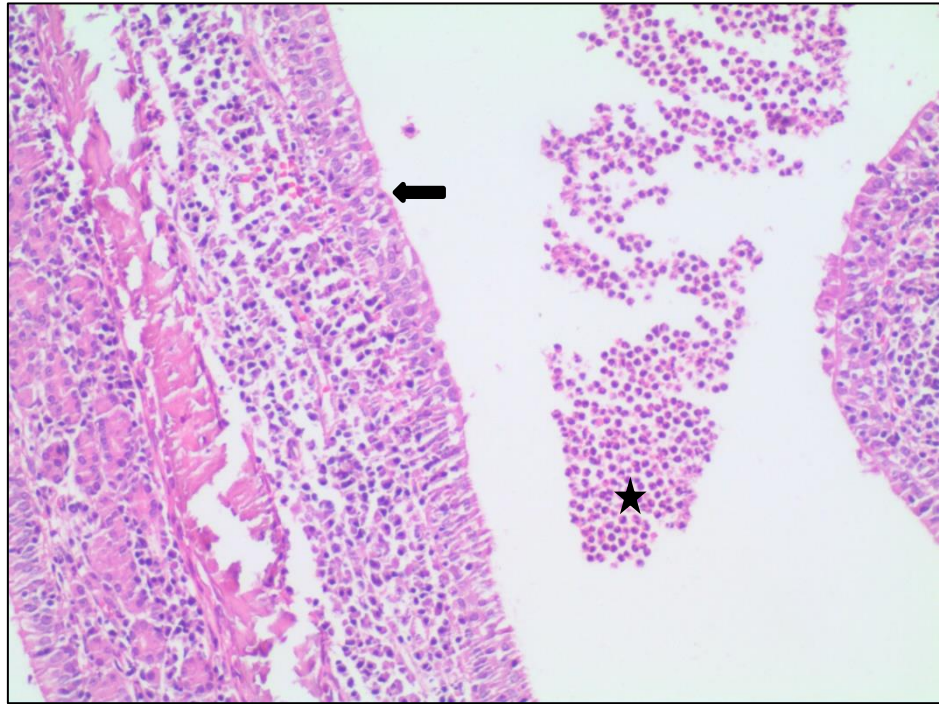
Şekil 4.5. Grup 3(LPS 7 gün)'te respiratuar epitelde vasküler konjesyon varlığı (HE x100)



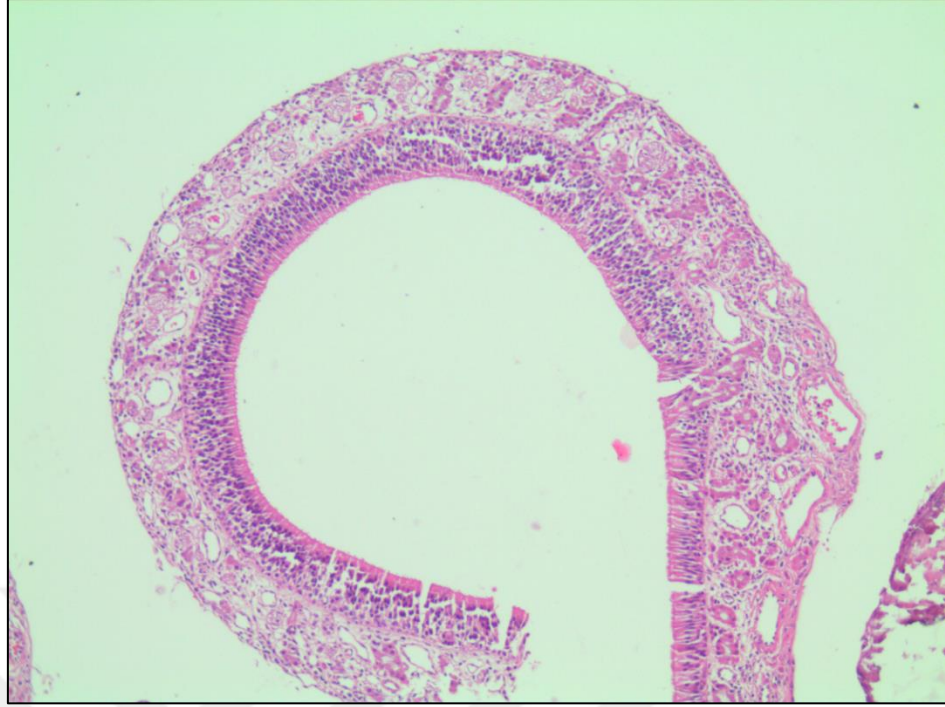
Şekil 4.6. Grup 5(OVA 7 gün)'te eozinofilden zengin inflamasyon varlığı (HE x200)



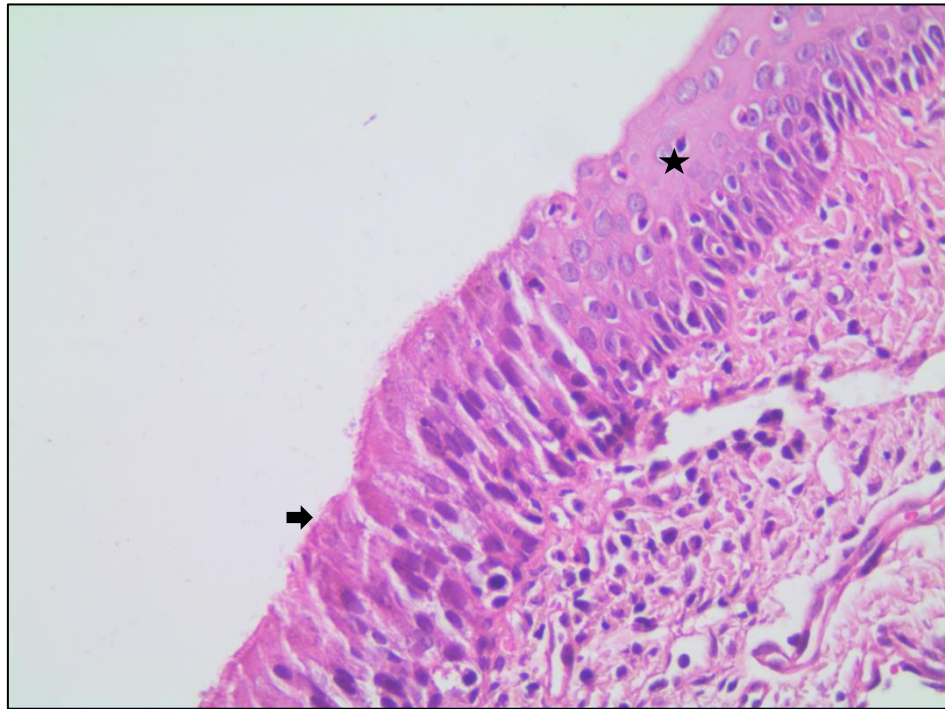
Şekil 4.7. Grup 4(LPS 28 gün)'te eozinofilden zengin inflamasyon varlığı (HE x100)



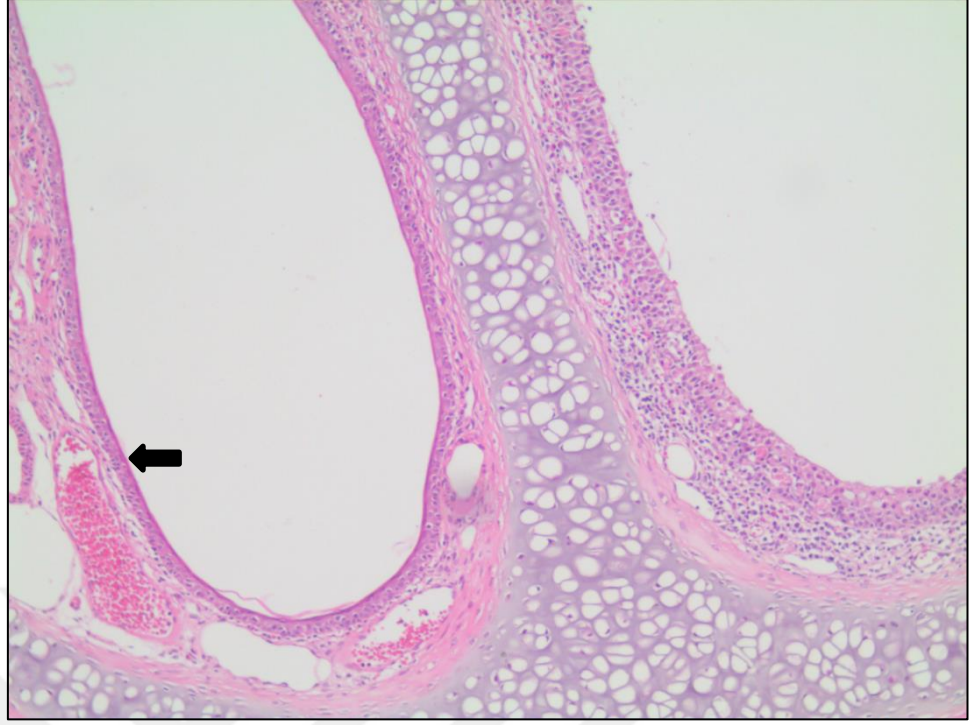
Şekil 4.8. Grup 4(LPS 28 gün)'te plazma hücrelerinden zengin inflamasyon, silia kaybı ve abse varlığı (HE x100) (Ok: Silia kaybı, yıldız: abse)



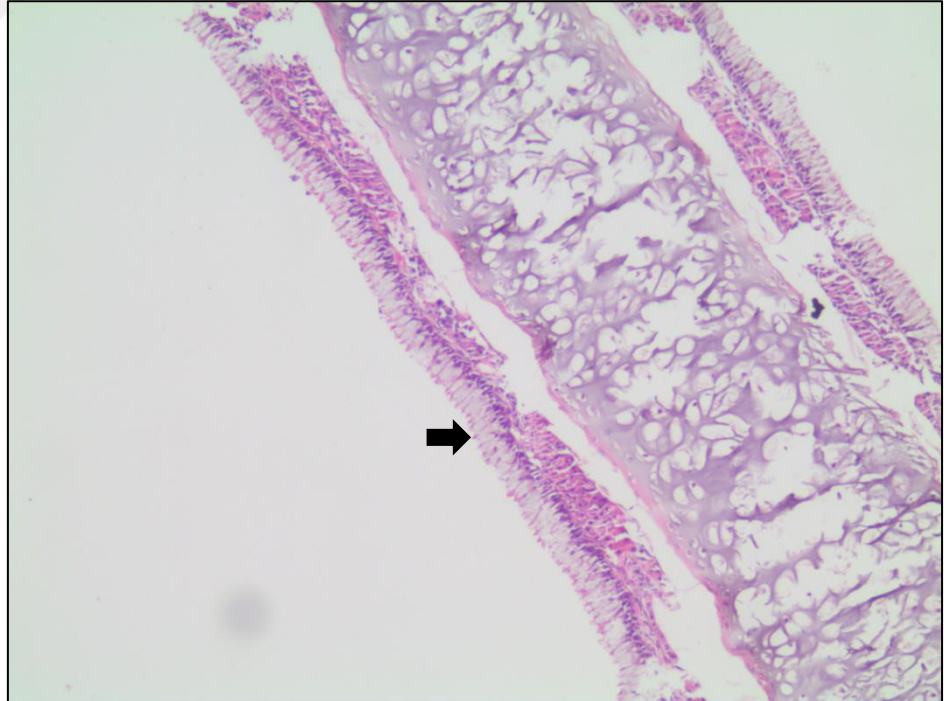
Şekil 4.9. Grup 6(OVA 28 gün)'da mukoza ödemi ve vasküler konjesyon (HE x100)



Şekil 4.10. Grup 1(Tampon 7 gün)'de silialı respiratuar epitelin skuamöz epitele geçişi (Skuamöz metaplazi) (HE x400) (Ok: Silialı epitel, yıldız: skuamöz epitel)



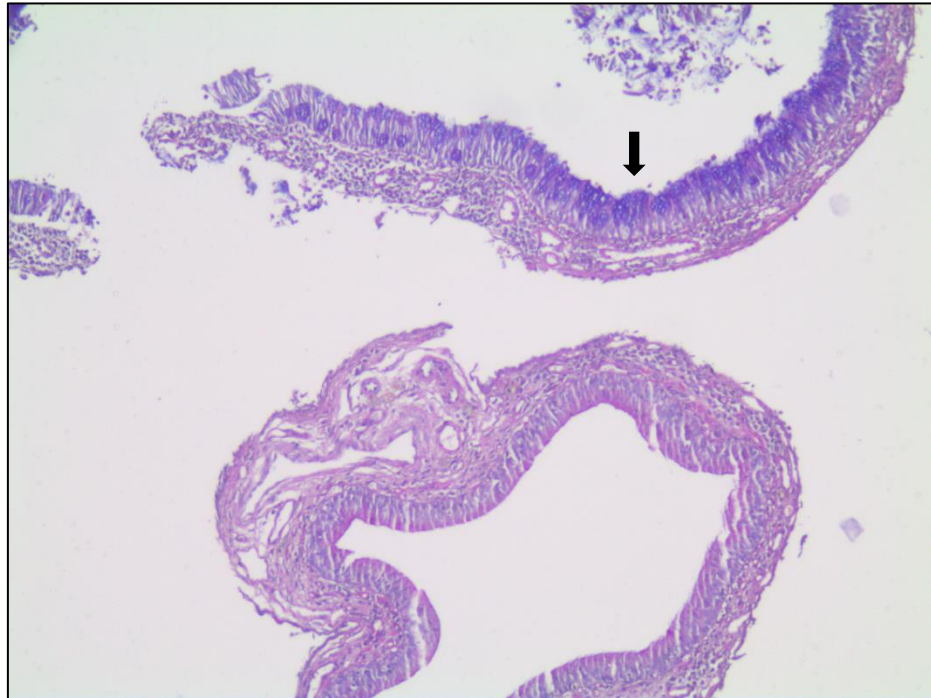
Şekil 4.11. Grup 2(Tampon 28 gün)'de skuamöz metaplazi (HE x200)



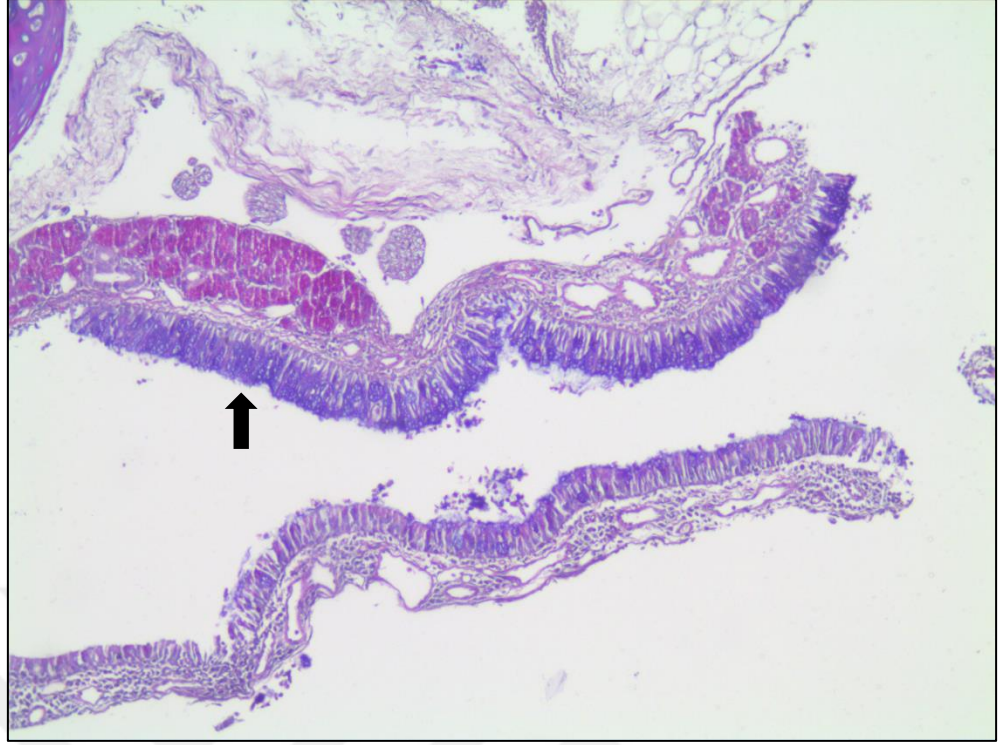
Şekil 4.12. Grup 6(OVA 28 gün)'da respiratuar epitelde müsin artışı (HE x100)



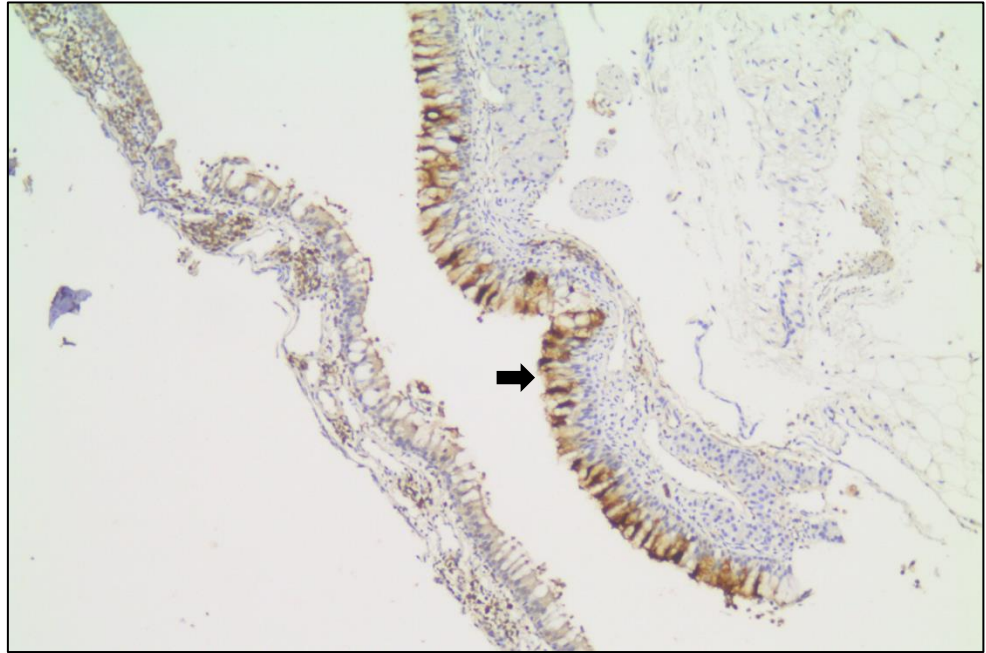
Şekil 4.13. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde mûsin artışı (HE x100)



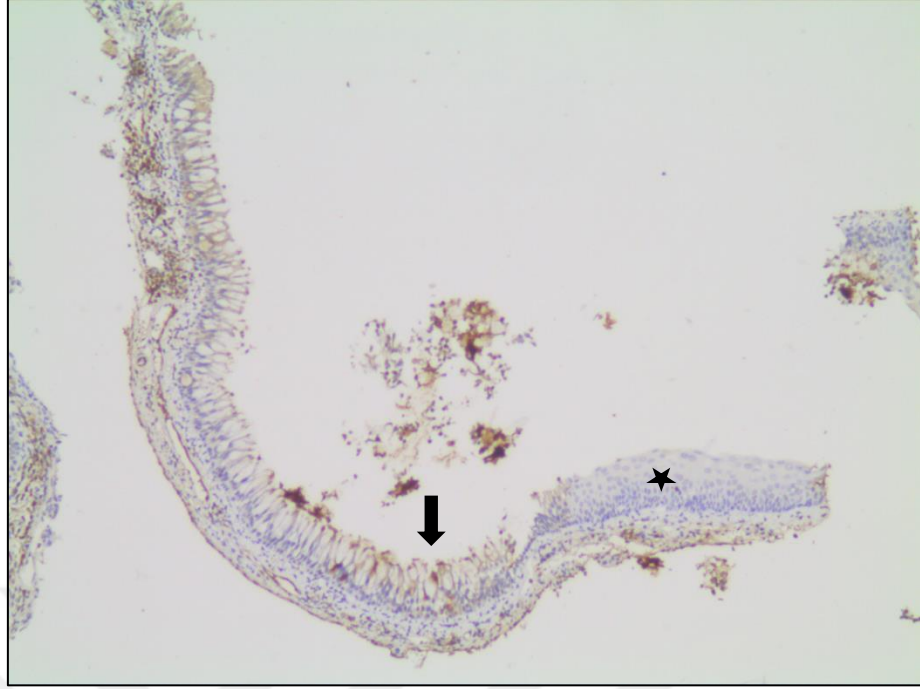
Şekil 4.14. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde mûsin artışının ve goblet hücrelerinin PAS-AB ile boyanması (x100)



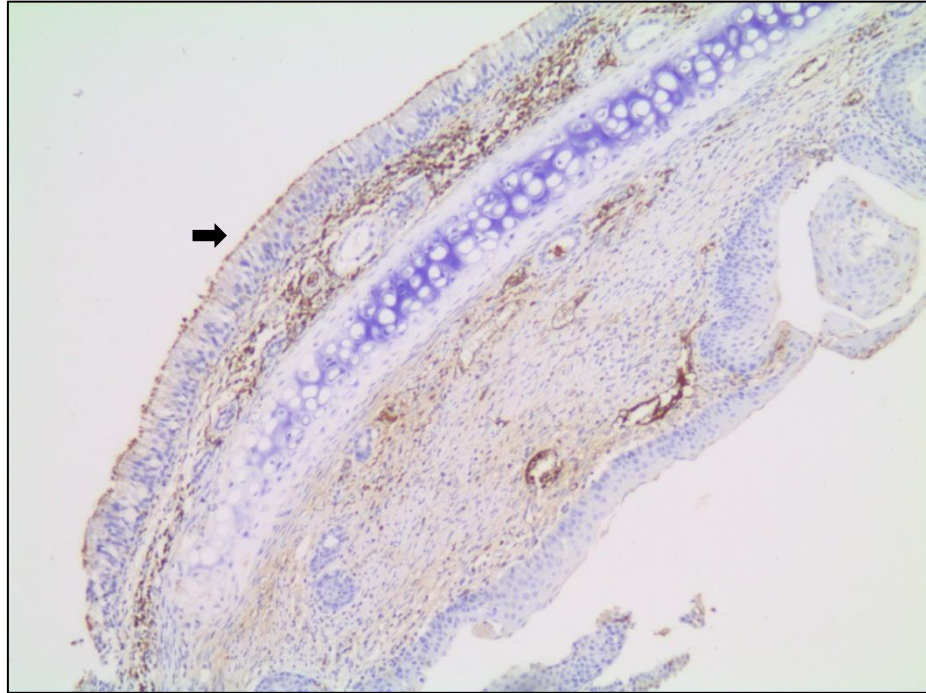
Şekil 4.15. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde m sin artışının ve goblet hücrelerinin PAS-AB ile boyanması (x100)



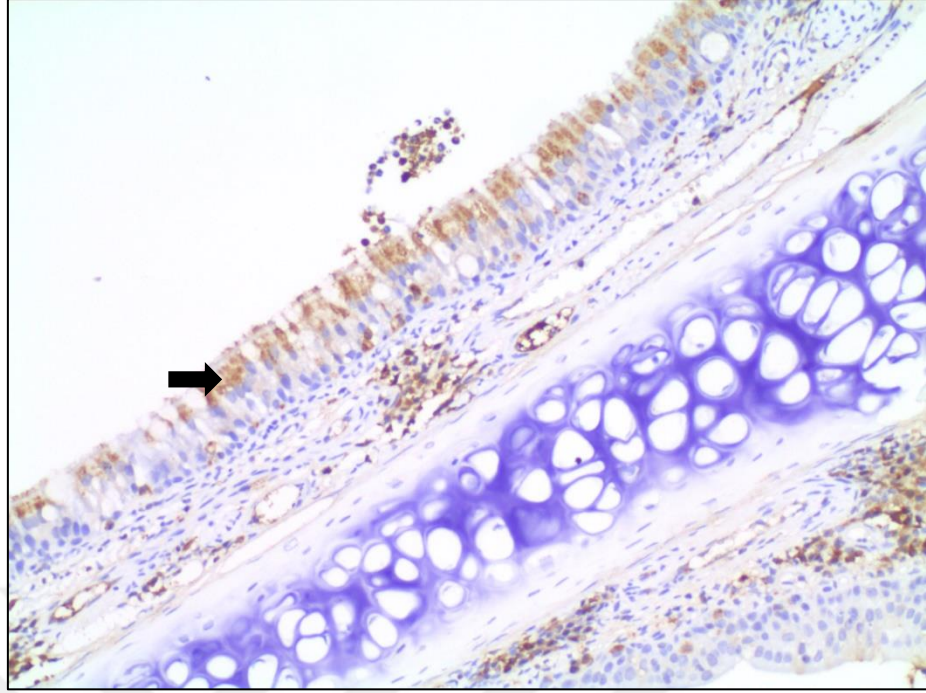
Şekil 4.16. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde m sin artışının ve goblet hücrelerinin yoğun olduğu alanda TFF1 ile yoğun boyanma (x100)



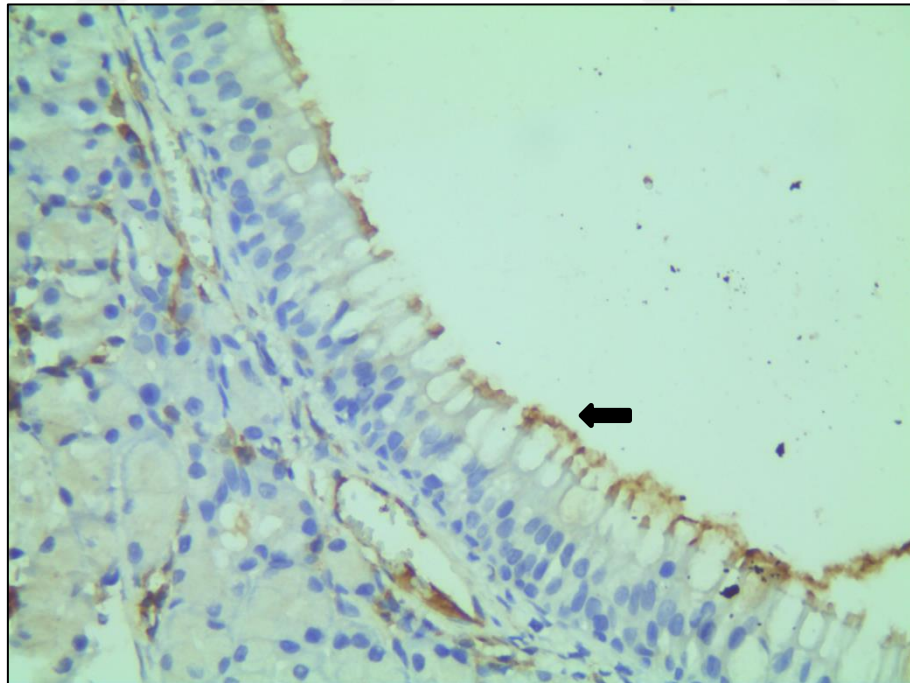
Şekil 4.17. Grup 1(Tampon 7 gün)'de respiratuar epitelin skuamöz epitele geçişi. TFF1 ile respiratuar epitelde boyanma varken skuamöz epitelde boyanma yok (x100) (Ok: Silialı epitelde boyanma var , yıldız: skuamöz epitelde boyanma yok)



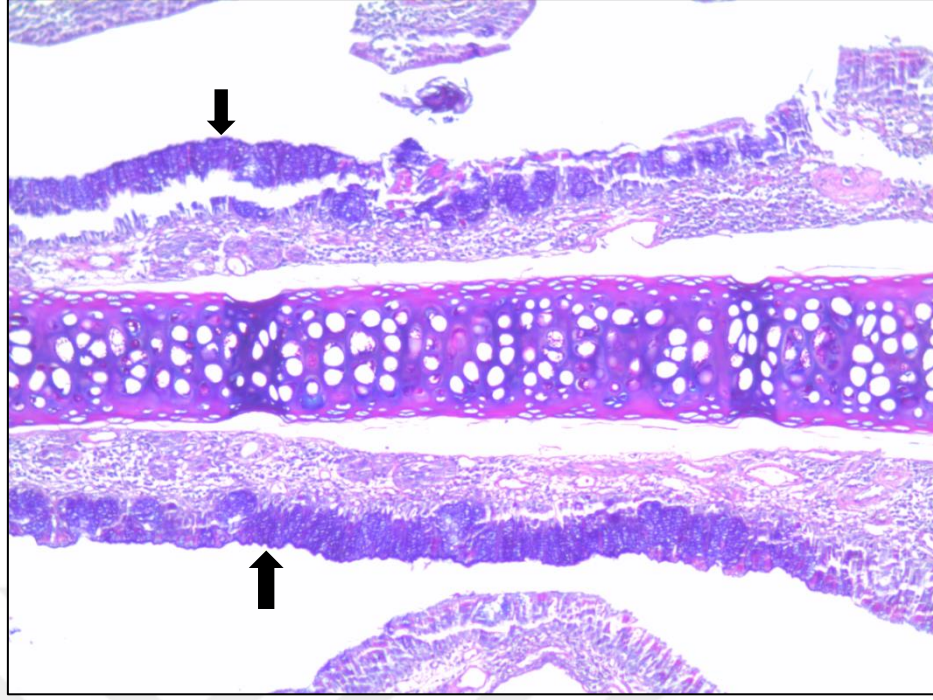
Şekil 4.18. Grup 1(Tampon 7 gün)'de TFF2 ile siliaların boyanması (x100)



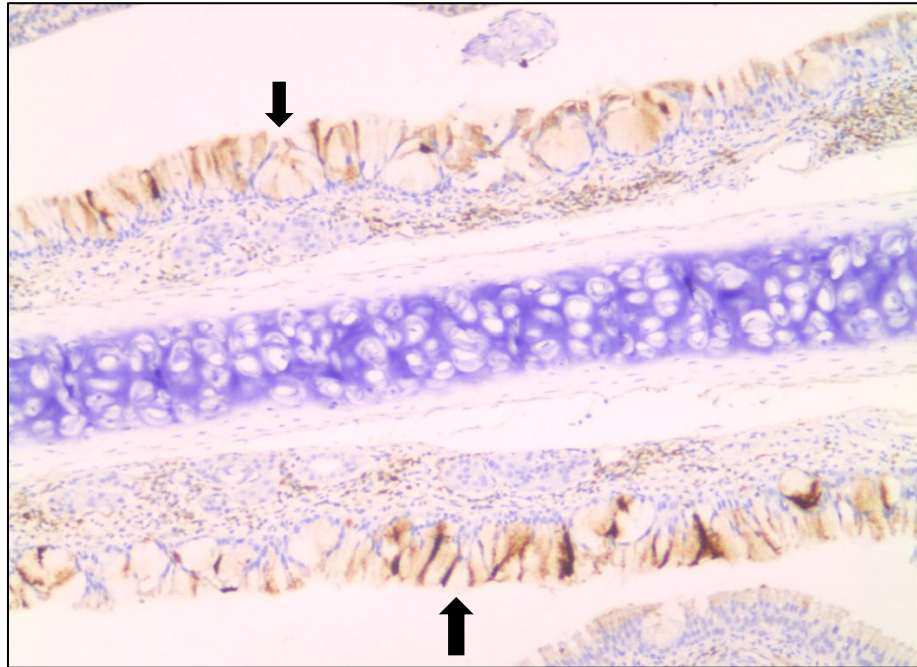
Şekil 4.19. Grup 1(Tampon 7 gün)'de TFF2 ile silialı epitelin apikal kısmının boyanması (x200)



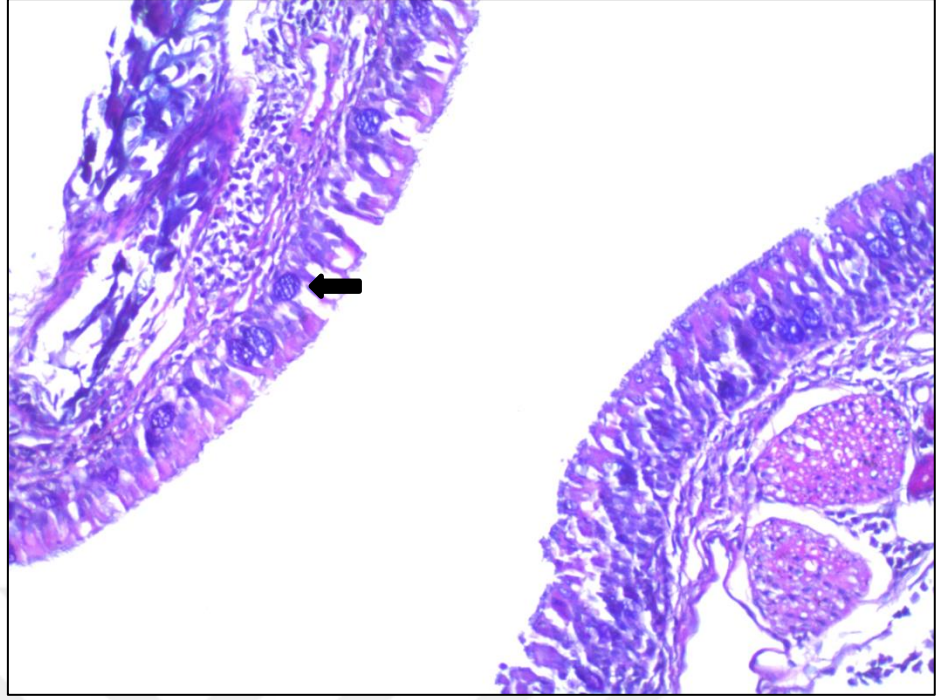
Şekil 4.20. Grup 4(LPS 28 gün)'te TFF3 ile siliaların boyanması (x400)



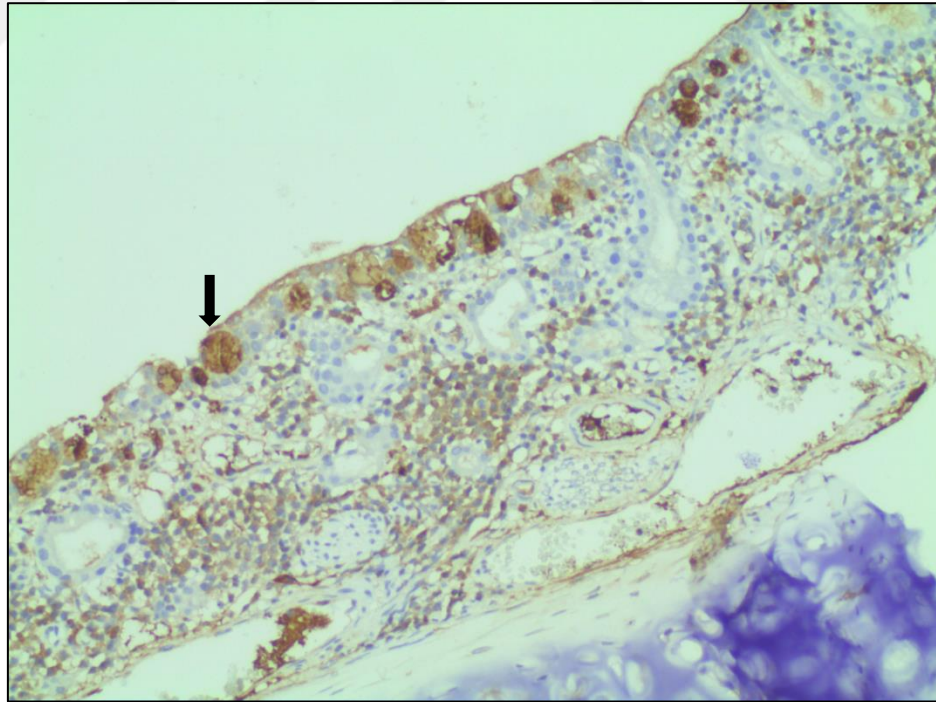
Şekil 4.21. Grup 6(OVA 28 gün)'da müsin artışının PAS-AB ile gösterilmesi (x100)



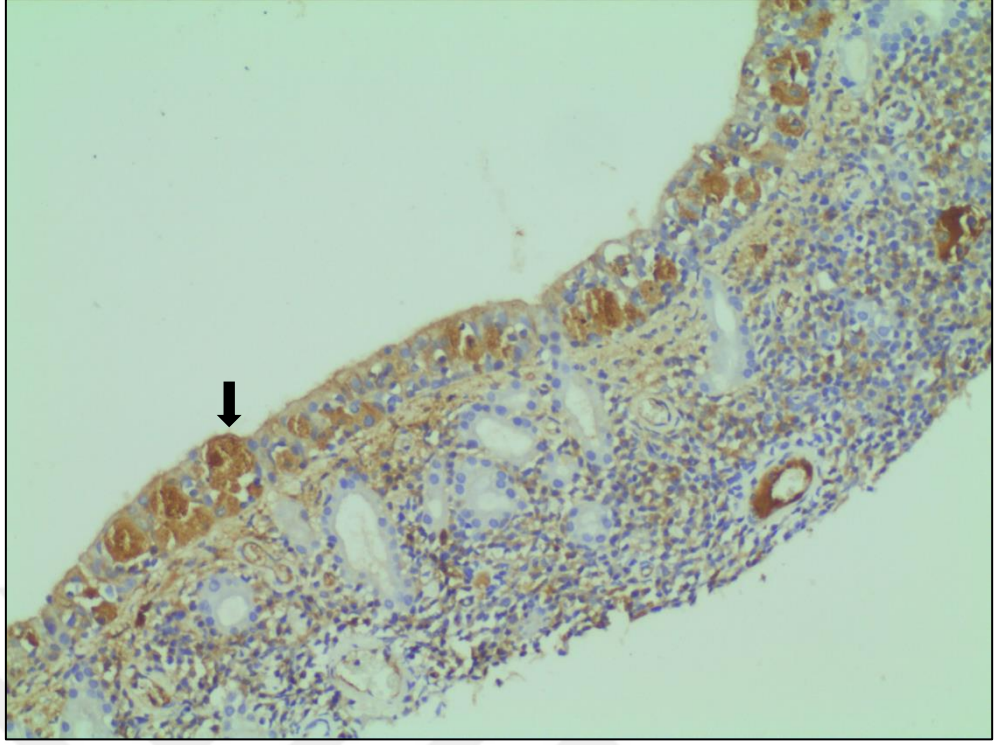
Şekil 4.22. Grup 6(OVA 28 gün)'da müsin artışının yoğun olduğu alanlarda TFF1 ile yoğun boyanma (x100)



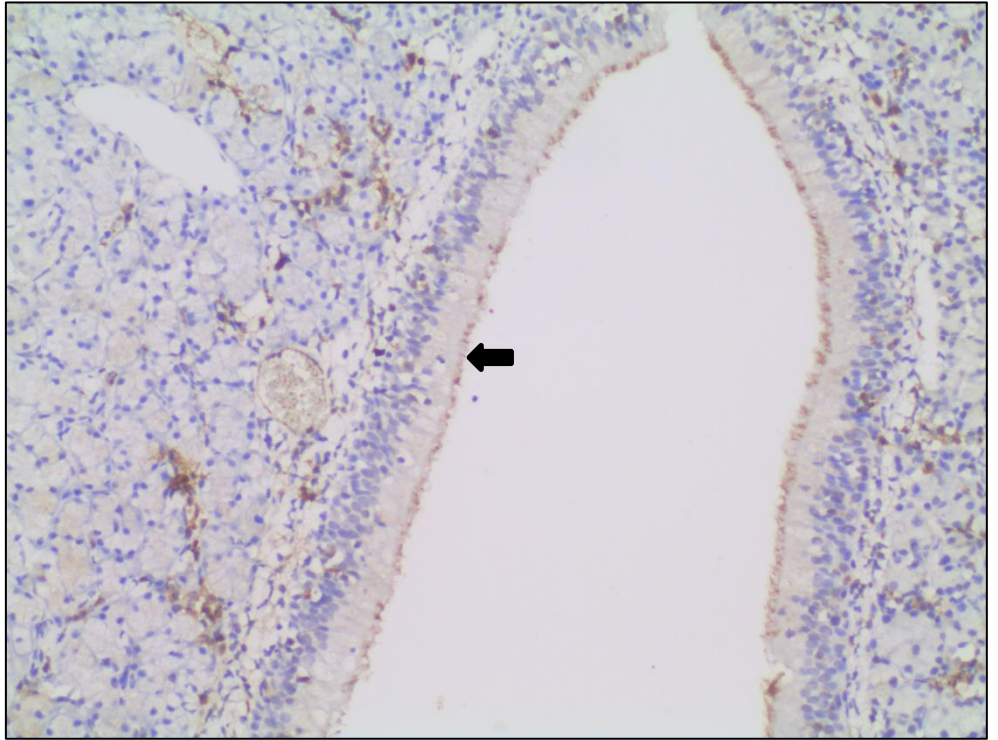
Şekil 4.23. Grup 5(OVA 7 gün)'te goblet hücreleri (PAS-AB x200)



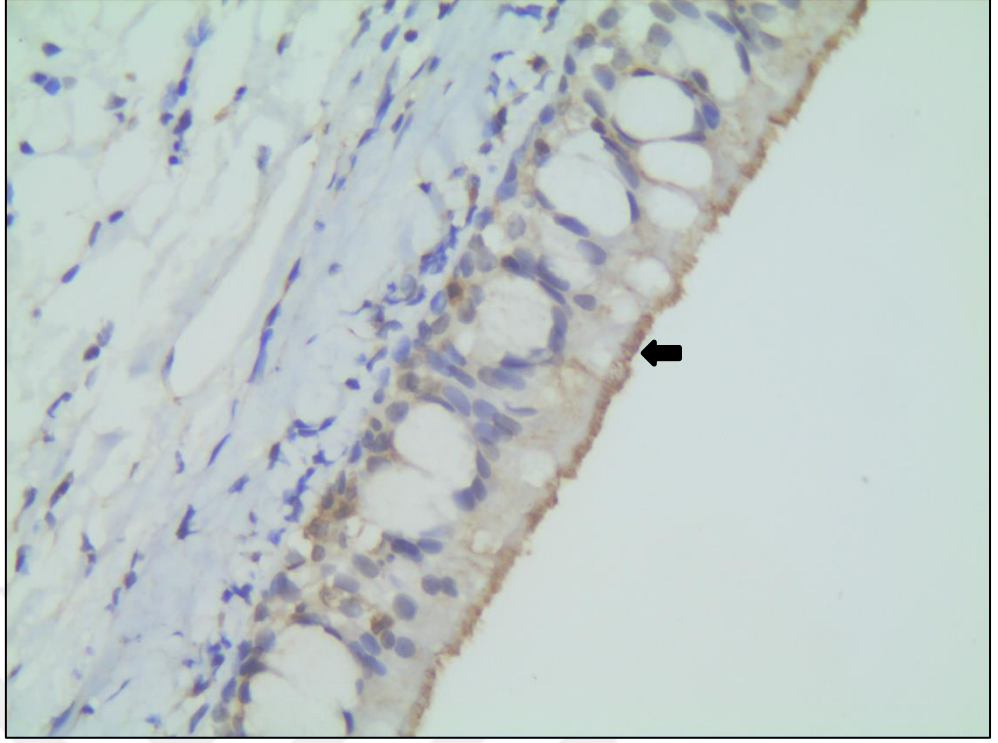
Şekil 4.24. Grup 3(LPS 7 gün)'te goblet hücrelerinin etrafında TFF1 ile yoğun boyanma (x200)



Şekil 4.25. Grup 2(Tampon 28 gün)'de goblet hücrelerinin etrafında TFF2 ile yoğun boyanma (x200)



Şekil 4.26. Kontrol grubunda TFF1 ile siliaların boyanması (x100)



Şekil 4.27. Grup 6(OVA 28 gün)'da TFF3 ile siliaların boyanması (x400)

5. TARTIŞMA

Burun ve paranazal sinüslerin inflamatuvar hastalıkları birçok ülkede sık tanı konulan hastalıklardandır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda yaklaşık 20 milyon akut bakteriyel rinosinüzit tanısı konulmakta ve 30 milyondan fazla insan kronik rinosinüzitten yakınmaktadır[1, 2]. Benzer şekilde AR'in Dünyadaki popülasyonun %20-40'ını etkilediği düşünülmektedir[5, 6]. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında alerjik rinit görülme oranı %10-22,7 arasında olduğu görülmekle birlikte rinosinüzit ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamamaktadır[51-55]. ABD'de yapılan çalışmalarda rinosinüzitin neden olduğu maliyetin yıllık 4,3 milyar dolar, alerjik rinitin toplam yıllık maliyetinin, eşlik eden hastalık durumuna göre 2-5 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir[3, 89]. Ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada sadece alerjik rinitli bir hastanın yıllık doğrudan maliyeti 80 dolar bulunurken, astım ve/veya göz semptomlarının olması durumunda tedavinin yıllık maliyeti 140 dolara yükselmektedir[90]. Bu hastalıklar; kişilerin günlük hayatlarını ve okul/iş verimliliklerini de etkilendiğinden önemli bir ekonomik ve sosyal sorun haline almaktadır.

Farklı iki hastalık olmakla birlikte alerjik rinit ve rinosinüzit, nazal mukozal inflamasyonla seyreden hastalıklardır. AR, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nazal mukozal ödem ve inflamasyonla seyreden bir hastalıktır[7]. Rinosinüzit gelişiminde alerjinin rolü kuvvetli düşünülmüş fakat kanıtlanmamıştır. Akut rinosinüzit ve kronik rinosinüzit, aynı hastalığın süre olarak farklı dönemleri gibi düşünülse de etiyopatogenez açısından birbirlerinden farklıdırlar. KRS etiyopatogenezi net değildir. Günümüzde; mantar, dirençli bakteri, süperantijen, biyofilm, atopi, mukosilier disfonksiyon, çevresel iritanlar, özellikle osteomeatal kompleks bölgesindeki edinilmiş sinonazal obstrüksiyon, osteit ve konağın genetik yada epigenetik değişkenliği gibi faktörler KRS etiyopatogenezi ile ilişkilendirilmektedir [4, 32, 45].

Alerjik rinit patofizyolojisi büyük oranda anlaşılmış olmasına rağmen günümüzdeki tedaviler tam çözüm sağlamayabilmektedir. Hastalar uzun süre ilaç kullanmalarına rağmen günlük yaşantılarında büyük sıkıntılar yaşayabilmektedirler. Bu yüzden yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Trefoil Faktör Ailesi nispeten yeni keşfedilen, esas olarak mukus sentezleyen dokularda bulunan bir protein ailesidir[8, 9]. Yapılan çalışmalarda Trefoil faktörlerin vücuttaki birçok dokuda sentezlenebiliği fakat en fazla gastrointestinal sistemde bulunduğu görülmüştür. Bununla birlikte, trefoil faktörler ve özellikle TFF3, mukus salgılayan hücreleri içeren tüm dokularda saptanmıştır ve bu durum, fonksiyonel etkilerinin mukusla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu üç peptidin dokularda bulunma oranının farklı olduğu görülmüş ve bundan dolayı her bir trefoil peptidinin farklı rollere sahip olabileceği düşünülmüştür[11]. TFF ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında çoğunlukla gastrointestinal sistemle ilgili yapılan çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar sonucunda trefoil faktörlerin mukozal savunma ve iyileşmede rol alabilecekleri, inflamasyonla ilgili etkilerinin olabileceği düşünülmüştür[11, 68-72]. Fakat halen trefoil faktörlerin etkileri tam olarak anlaşılmış değildir.

Çalışmamızda sıçanlarda oluşturulan rinosinüzit modellerine, uygulama yönteminin süresi ile sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemek için farklı sürelerde uygulama yapıldı. Çalışmadaki sıçanlarda üçüncü günden itibaren, tampon gruplarında daha pürülan olmakla birlikte beklenildiği gibi tüm rinosinüzit gruplarında mukoid akıntı görülmeye başlandı. Tampon gruplarında, tamponlar çıkarıldığında nazal pasajda yoğun pürülan akıntı ve mukoza ödemi dikkat çekti. Histolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında tüm rinosinüzit gruplarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve mukozal ödem skorları kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca bu gruplarda süpüratif enfeksiyon bulgularının, skuamöz metaplazinin ve müsin artışının kontrol grubuna göre belirgin olduğu gözlemlendi. Bunların dışında Grup 1(Tampon 7 gün)'de ve Grup 4(LPS 28 gün)'te silia kaybı skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla olduğu saptandı. Bu sonuçlar bizlere sıçanlarda rinosinüzitin oluşturulmuş olduğunu göstermiş oldu. Ayrıca tampon gruplarında fibroblast artışının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Rinosinüzit hayvan modeli ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Jacob ve ark.[78] yaptığı çalışmada tampon ve bakteri uygulanan gruplarda kontrol ve sham gruplarına göre inflamasyon, goblet hücre artışı ve epitel hasarı belirgin artış göstermiş, Ye ve ark.[91] yaptığı çalışmada tampon konulan grupların hepsinde kontrol ile karşılaştırıldığında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun artmış olduğu ve bunun 2.

haftada en fazla olduğu, 3. ve 4. haftalarda giderek azaldığı, epitel hasarı ve silia kaybının 2. haftada en fazla olduğu, 3. ve 4. haftalarda giderek azaldığı ve 4. haftada epitelin tamamen rejenere olduğu rapor edilmiştir. Akut ve kronik rinosinüzitin histopatolojisine bakıldığında; akut rinosinüzitte eksudatif sürecin belirgin olduğu ve predominant inflammatuar hücrenin nötrofil olduğu görülmektedir. Kronik rinosinüzitte ise proliferatif süreçle ilişkili lamina propriada fibrozis ile lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil predominansının daha belirgin olduğu bilinmektedir[34]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak rinosinüzit modellerinde daha kısa süre uygulama yapılan gruplarda nötrofil predominansı görülürken daha uzun süre uygulama yapılanlarda ise eozinofil predominansı dikkati çekmektedir. Bununla birlikte lenfosit, plazma hücresi ve fibrozis açısından süre ile bir değişiklik görülememiştir. Bu sonuçlar deney gruplarımızdaki uygulama süresinin yeteri kadar uzun olamamasına bağlı olabileceğini düşündürdüğü gibi akut/kronik süreçlerde farklı inflammatuar hücre predominansı olduğunu desteklemektedir. Literatürde kronik rinosinüzit ile yapılan diğer çalışmalar, nazal polipsiz kronik rinosinüzitteki inflammatuar hücre paterninin ağırlıklı olarak nötrofil olduğunu, nazal polipli kronik rinosinüzitteki inflammatuar hücre paterninin ise daha çok eozinofil ve karışık mononükleer hücreler olduğunu göstermektedir[92-96]. Kronik rinosinüzitte yer alan predominant inflammatuar hücre tipi, KRS sınıfına göre farklılık gösterebilir.

Literatürde KRS ile ilgili yapılan diğer histopatolojik çalışmalarda; kronik rinosinüzitte nazal mukozada önemli bir düzensizlik olduğu, siliaların azaldığı ya da tamamen kaybolduğu ve silia kaybı olan hücrelerin yerlerini goblet hücrelerinin aldığı gösterilmiştir[97, 98]. Bazılarında ise hafif silia kaybından, siliaların ve goblet hücrelerinin tam kaybına kadar değişen derecelerde hasar olduğu gösterilmiştir[99]. Bizim çalışmamızda Grup 1 (Tampon 7 gün) ile Grup 4'te (LPS 28 gün) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da silia kaybı görüldü. Fakat goblet hücresi açısından ise tüm gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Çalışmamızdaki alerjik rinit deney modelleri uygulama süresinin etkilerini inceleyebilmek için farklı sürelerde uygulama yapıldı. Farklı süreleri içeren her iki alerjik rinit deney grubunda sensitizasyondan sonra burun kaşıma, hapşırma ve burun akıntısı gibi semptomların kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı gözlemlendi ve AR modellerinin olduğu doğrulanmış oldu. Fakat uygulamaya devam

edilmesiyle birlikte zamanla semptomların bir miktar azaldığı dikkati çekti. Bunun gibi Nakaya ve ark.[86] uzun süre alerjene maruziyetin etkilerini inceledikleri çalışmalarında da, alerjene maruz kalınan sürenin artmasıyla, alerjene bağlı burun kaşıma ve hapşıma gibi nazal semptomların azaldığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızdaki alerjik rinit gruplarında silia kaybı, vasküler konjesyon artışı ve mukozal ödem skorlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş olduğu gözlemlendi. Eozinofil infiltrasyonu skorları ise kontrol grubuna göre Grup 6(OVA 28 gün)'da istatistiksel olarak anlamlı, Grup 5(OVA 7 gün)'te istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış göstermiş olduğu saptandı. Goblet hücresi skorları kontrol grubuna benzer olmasına karşın müsin artışının Grup 6(OVA 28 gün)'da daha fazla olmakla birlikte her iki alerjik rinit grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca literatürü destekler nitelikte, Grup 6(OVA 28 gün)'da fibroblast artışının fazla olması dikkati çekti[86].

Çalışmamızdaki histopatolojik veriler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; eozinofil dışındaki diğer inflamatuvar hücre skorlarının birbirleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiği gözlemlendi. Yine benzer şekilde eozinofil infiltrasyonu dışındaki diğer inflamatuvar hücre infiltrasyonları ile vasküler konjesyon ve mukozal ödem skorları arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyonun olduğu görüldü. Bunun dışında eozinofil ve lenfosit dışında diğer inflamatuvar hücre infiltrasyonları, vasküler konjesyon ve mukozal ödem ile silia kaybının pozitif yönde anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptandı. Bu bulgular ışığında çalışmamızdaki deney gruplarında sinonazal inflamasyon bulgularının beklenen şekilde elde edildiğini söyleyebiliriz. Ancak goblet hücre artışı açısından gruplar arasında farklılık görülmemesi önceki çalışmalara baktığımızda beklediğimiz bir sonuç değildi. Fakat goblet hücre artışı görülmemiş olmasına rağmen kontrol grubuna göre diğer deney gruplarında müsin artışı gözlemlendi. Bu da goblet hücre artışı olmadan bu hücrelerin hiperfonksiyone olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda immünohistokimyasal değerlendirmede kontrol grubu ile diğer gruplar arasında TFF1, TFF2 ve TFF3 skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Miyahara ve ark.[13], turbinektomi ameliyatı yapılan alerjik rinitli hastalarda yaptığı çalışmada nazal mukozada, immünohistokimyasal yöntemle TFF1 ve TFF3 lokalizasyonunu ve real-time PCR yöntemi ile mRNA

transkripsiyon seviyelerini incelemiştir. Sonuçta TFF1 ve TFF3'ün epitelyal goblet hücrelerinde, silialı epitelde ve submukozal glandüler yapılarda benzer paternlerde bulunduğunu, TFF1 ve TFF3 seviyelerinin alerjik rinit tanısı olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgulara göre TFF1 ve TFF3'ün alerjik rinitli hastaların klinik durumlarında önemli rol oynayabileceğini ve bununla birlikte oynadıkları rolün ne olduğunu göstercek yeterli kanıt bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Li ve ark.[14] kronik rinosinüzit nedeniyle ve başka nedenle sinonazal cerrahi uygulanan hastalardan aldıkları dokuları inceledikleri çalışmada, immünohistokimyasal yöntemle TFF1, TFF2 ve TFF3 lokalizasyonunu ve real-time PCR yöntemi ile mRNA transkripsiyon seviyelerini incelemiştir. Sonuçta TFF1 ve TFF3 sinonazal dokularda yüksek oranda eksprese olurken, TFF2'nin tespit edilemeyen düzeye yakın olduğu saptanmıştır. Ayrıca TFF1 ve TFF3'ün polipsiz kronik rinosinüzitli hastaların dokularında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla eksprese olduğu, kontrol grubu ile polipli kronik rinosinüzitli hastalar arasında fark olmadığı raporlanmıştır. Bu yazarlar TFF peptidlerinin sinonazal mukoza savunmasında önemli fizyolojik rollerinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda burun mukozasında sadece TFF1 ve TFF3'ün bulunduğu ve TFF2'nin bulunmadığı öne sürülmektedir.[10, 12-14]. Silva ve ark.[10] yaptıkları çalışmada, insan nazal mukozasında ve respiratuar sistem epitelinde en fazla TFF3'ün bulunduğunu ve bunu TFF1'in takip ettiğini göstermiştir. TFF2'nin ise insan solunum yolu mukozasında bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Greeley ve ark.[15] yaptığı çalışmada ise tüm akciğer ve solunum yollarında her üç TFF peptidinin de bulunduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda sıçan nazal mukozasında her üç TFF peptidinin de bulunduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda dikkat çeken sonuçlardan biri ise silia kaybı ile her üç TFF peptidinin özellikle apikal boyanma paternlerinin korele olmasıdır. Gruplar arasında TFF peptid skorları açısından herhangi bir fark olmamasına rağmen silia kaybı açısından bazı gruplar arasında farklılık olduğu gösterildi. Bir çok çalışmada TFF'nin mukozal defans ve epitel rejenerasyonu gibi fonksiyonları olduğu ileri sürülmüştür[15, 68-70, 72-74]. Bizim çalışmamızda TFF'nin silia kaybı ile

korelasyon göstermesi, TFF'nin silia hasar ya da rejenerasyonu üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir ve literatürle uyumludur. Benzer şekilde silier hasar da TFF artışını tetikleyebilir. Özellikle kronik rinosinüzitte ve diğer sinonazal inflamatuvar hastalıklarda değişen derecelerde silia kaybı görülebilmektedir[97-99]. Bundan dolayı TFF'nin burundaki inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülebilir. Alison ve ark.[68] gastrik ülser sıçan modelinde yaptıkları çalışmada, gastrik ülser oluşturulup 10 gün süre ile TFF2, TFF3, EGF ve TGF α mRNA cevaplarına bakılmıştır. Ülserasyona cevap olarak çok hızlı şekilde ilk olarak TFF2 ekspresyonunun ve ardından TFF3 ekspresyonunun arttığı görülmüş, klasik rejenerasyon peptidleri olan EGF ve TGF α 'nın ise sırası ile 3. ve 6. günlerde maksimum seviyelerine ulaştığı görülmüştür.

Hiroshi ve ark.[70] asetik asit ile sıçanlarda kolit oluşturdukları çalışmasında, akut fazda TFF1 ekspresyonunun arttığını ve iyileşme fazında normale döndüğünü, buna karşın akut fazda TFF3 ekspresyonunda azalma olup iyileşme fazında ise artış olduğunu göstermişlerdir. Bunun sonucu olarak TFF1'in mukozal ülserasyonun akut fazında epitel proliferasyonunda önemli rol oynayabileceğini ve TFF3'ün ise iyileşme fazında hücre diferensiyasyonundan sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Buna karşın Kjelleve ve ark.[72] dekstran sülfat sodyum (DSS) ile farelerde kolit oluşturdukları çalışmasında TFF3'ün ekspresyonunun akut fazda arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında TFF peptidleri açısından anlamlı farklılık olmamasına rağmen, TFF3 ile plazma hücresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür. Plazma hücresinin inflamasyonun geç evrelerinde hakim hücre olduğu düşünüldüğünde TFF3 ile kronik enfeksiyon arasında ilişki kurulabilir.

Greeley ve ark.[15] yaptıkları çalışmada naftalin ile fare solunum yollarında hafif ve ağır derecelerde epitel hasarı oluşturmuşlar ve iyileşme süresince TFF peptidlerinin ekspresyon paternlerini incelemişlerdir. TFF2 solunum yollarında en fazla bulunan peptid olmuştur. Ağır hasar oluşturulan grupta TFF1 ekspresyonunun 24. saat, 4. gün ve 7. günde anlamlı artış gösterdiği, buna karşın TFF2 ekspresyonunun 24. saat ve 4. günde düşüş gösterip 7. günde normal seviyesine döndüğü görülmüştür. TFF3 ekspresyonunda ise deney süresince değişiklik göstermediği saptanmıştır.

Mashimo ve ark.[73] yaptıkları çalışmada, farelerde TFF3 genini hasarlayarak kolit modeli oluşturmak için oral DSS vermişler ve TFF3 geni hasarlı farelerde mukozal iyileşmenin bozulmuş olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada TFF3 geni hasarlı farelerin yaygın kolit nedeniyle öldüğü de belirtilmiştir. TFF3 geni normal olan farelerde ise hafif epitelyal hasar olduğu rapor edilmiştir. Buna karşın Cook ve ark.[74] yaptıkları çalışmada asetil salisilik asid (ASA) vererek oluşturdukları gastrik ülser modelinde, oral TFF2'nin sıçan mide mukozasında makroskopik hasarı azalttığını göstermişlerdir.

Yapılan çalışmalarda TFF peptidlerinin ekspresyonunun epitel hasarına olan cevabı çok farklılık göstermektedir. TFF peptidlerinin ekspresyonu epitel hasarında bazı durumlarda artarken bazen de azalmakta ya da hiç etkilenmemektedir. Bu değişiklikler kimi zaman hasarın erken döneminde görülürken kimi zamansa iyileşme evresinde oluşmaktadır. Bundan dolayı TFF'lerin inflamasyonda, epitel korunmasında ve rejenerasyonunda nasıl bir etkisinin olduğunun anlaşılması zor olabilir. Aynı zamanda her üç TFF peptidi birbirlerinden farklı zamanlarda artış ya da azalma gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda da farklı inflamasyon modelleri ve farklı deney süreleri olmasına rağmen gruplar arasında TFF skorlarında farklılık görülmemiştir. Bunun nedeni çalışmamızdaki deney modellerinin süreleriyle ilgili olabilir. Bazı çalışmalarda ileri sürüldüğü gibi çalışmamızda TFF seviyeleri artış ya da azalma gösterip daha sonra tekrar normal seviyelerine dönmüş ve alınan numuneler bu zaman dilimine tekabül etmiş olabileceğinden TFF skorundaki farklılık tespit edilememiş de olabilir. Bunun yanında TFF peptidleri doğrudan inflamasyonla ilişkili olmayıp ortaya çıkan mukoza hasarı ve rejenerasyon sürecinde rol oynuyor olabilir. Bizim çalışmamızda da TFF'lerin silia kaybı ile korelasyon göstermiş olması, bu peptidlerin epitel hasarı, epitel iyileşmesi ve mukosilier klirens üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu ilişkinin nasıl olduğu henüz net değildir.

Mukosilier klirens, sinonazal mukozanın primer doğal bağışıklık mekanizmasıdır. Mukusla birlikte iritan ve enfeksiyöz etkenlere karşı solunum yolu epitelinde bariyer görevi görür[13, 100]. Hem akut hem de kronik rinosinüzit patofizyolojisinde mukosiliyer klirensin önemli yeri vardır. Mukosiliyer klirensin yavaşlaması ve drenajın bozulması durumunda sinonazal mukozada bakteriyel

enfeksiyon gelişmesi kolaylaşır. Bunun dışında kronik rinosinüzit patofizyolojisinde, mukosilier bozukluk ve yoğun müsin üretiminin eşlik ettiği Kartagener Sendromu ve Kistik Fibrozis gibi hastalıkların rolü olduğu bilinmektedir[32, 39, 42]. Çalışmamızda TFF ile silia kaybı skorları arasında korelasyon bulunması ve literatürde müsin ile TFF'in yakın ilişki içinde olduğunun bilinmesi rinosinüzit patofizyolojisinde TFF'in rolünün olabileceğini düşündürülebilir. Li ve ark.[14] kronik rinosinüzit nedeniyle ve başka nedenle sinonazal cerrahi uygulanan hastalardan aldıkları dokuları inceledikleri çalışmada, TFF1 ve TFF3'ün polipsiz kronik rinosinüzitli hastaların dokularında daha fazla eksprese olduğunu, kontrol grubu ile polipli kronik rinosinüzitli hastalar arasında fark olmadığını göstermişlerdir. TFF peptidlerinin sinonazal mukozal savunmada önemli fizyolojik rollerinin olabileceğini ortaya atmışlardır.

Bazı çalışmalarda TFF peptidlerinin mukozal farklılaşma süreçlerini düzenlediği düşünülmektedir. Kouznetsova ve ark.[76] mürin astım modelinde yaptıkları çalışmalarında TFF1'in Clara hücrelerinin goblet hücresine transdiferansiyasyonunda bir otokrin faktör gibi rol alabileceğini vurgulamıştır. LeSimple ve ark.[77] yaptıkları çalışmalarında nazal polip ve bronş epitelinde hasar oluşması durumunda, TFF3'ün siliogenezisi ve silialı epitel diferensiyasyonunu tetikleyebileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki silia kaybı TFF ilişkisi de TFF peptidlerinin silia üzerine olan etkilerinden kaynaklanabilir. Belki de çalışmamızdaki gruplar arasında TFF peptidleri açısından farklılık olmaması silia kaybının yeteri kadar şiddetli olmamasına bağlanabilir.

TFF peptidleri müsin ile yakın ilişki içindedirler. Müsin ile birlikte solunum yolu ve gastrointestinal sistemde mukozal savunmada rol oynayabileceği düşünülmektedir[8]. İnsan nazal mukozasında altı müsin geni (MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC5B ve MUC7) gösterilmiştir[101]. Lee ve ark.[12] nazal epitelyal hücrelerde TFF1 ve TFF3 lokalizasyonunun MUC1, MUC2, MUC4, ve MUC5AC lokalizasyonuna karşılık geldiğini bildirmişlerdir. Wiede ve ark.[102] TFF3'ün primer olarak MUC5B ile birlikte submukozal glandüler hücrelerde ve MUC5AC ile de alt solunum yollarında respiratuar goblet hücrelerinde bulunduğunu rapor etmiştir. Miyahara ve ark.[13], çalışmalarında TFF1 ve TFF3'ün nazal epitelde MUC5AC ile, epitel ve submukozal glandlarda MUC5B ile ko-lokalize olduğunu ve

alerjik rinitli hastalarda TFF1, TFF3 ve MUC5B ekspresyonunun normale göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda müsin genlerine bakılmadı. Ancak müsin artışının fazla olduğu epitel bölgelerinde TFF peptidlerinin daha yoğun boyandığı görüldü. Müsin genlerinin değerlendirildiği çalışmalarda TFF ile müsin ilişkisi daha net gösterilebilir.

Birçok çalışmada bakteriyel biyofilmlerin üst solunum yolu enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir[103-105]. Son yıllarda araştırmacılar özellikle KRS patofizyolojisinde biyofilm varlığının üzerinde durmaktadırlar[99, 106]. Ramadan ve ark.[99] yaptıkları çalışmada, KRS nedeniyle opere ettikleri 5 hastanın hepsinde biyofilm oluşumunu göstermişlerdir. Bu hastalarda biyofilm oluşumuyla birlikte, hafif silia kaybından, silialı hücrelerin ve goblet hücrelerinin tam kaybına kadar değişen derecelerde hasar olduğu gösterilmiştir. Galli ve ark.[106] yaptıkları çalışmada 24 KRS hastasının 10'unda biyofilm gösterilmiştir. Bakteriyel biyofilm varlığı gösterilen 10 örnekte tam silia kaybıyla birlikte belirgin epitel hasarının görülmesi dikkati çekmiştir. Kültür sonucu pozitif olmasına rağmen diğer örneklerde epitel hasarı daha hafif bulunmuştur. Biofimler; medikal tedaviye dirençte önemli faktör olmalarına ve inatçı enfeksiyona neden olmalarına rağmen, halen kronik sinüs enfeksiyonu patofizyolojisine etkileri belirsizdir. Literatürde biyofilm ile TFF ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda biyofilm varlığı gösterilmiş doku örneklerinde silia hasarının daha şiddetli olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda bulunan TFF ile silia kaybı arasındaki korelasyonun biyofilm oluşumu ile ilgili olup olmadığı araştırılabilir. Bunun yanında Kistik fibrozisli hastalardan elde edilen balgam örneklerinde bakteriler (*S aureus*) etrafında ve bunları sarmış şekilde TFF peptidlerinin tespit edilmiş olması, TFF'lerin biyofilm ve diğer bakteriyel inflamasyonlarda da rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Royce ve ark.[16] kronik alerjik havayolu modelinde TFF2'nin etkilerini inceldikleri çalışmalarında, oluşturulan alerjik havayolu modelinde TFF2 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Bu modele dışarıdan TFF2 tedavisi uygulandığında oluşan epitel kalınlık artışını, subepitelyal kollejen birikimini, goblet hücre metaplazisini ve havayolu aşırı duyarlılığını düzelttiği fakat havayolu inflamasyonunu düzeltmediği rapor edilmiştir. Bununla birlikte eksojen olarak verilen TFF2 havayolunun yeniden şekillendirilmesinde etkili olmuştur. Bu yüzden astım ve

alerjik rinit gibi kronik alerjik hastalıklarda, havayolunun yeniden şekillendirilmesinde, TFF2 potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir.

TFF peptidleri aynı zamanda sekrete edilen proteinlerdir. Literatürde tükürük, idrar, mide sıvısı ve serum gibi vücut sıvılarında gösterilmiştir[11]. Silva ve ark.[10], kistik fibrozisli ve bronşitli hastaların balgam örneklerinde TFF1 ve TFF3 peptidlerini göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda, inflamatuvar bağırsak hastalıkları olan ya da üst gastrointestinal sistemde ülserasyon ve/veya inflamasyon olan hastalarda, yüksek TFF1-3 serum düzeyleri gösterilmiş ve ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur[107-109]. Çalışmamızda TFF peptidleri sadece nazal mukozada araştırıldı. Sıçanların nazal sekresyonları ya da kanlarında TFF peptid düzeylerine bakılmadı. Bunlara bakılabilseydi belki de gruplar arasında TFF peptidleri açısından anlamlı farklılık görülebilirdi. Ayrıca TFF peptidleri ileride bazı hastalıklarda marker görevi görebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Sıçan nazal mukozasında her üç TFF peptidinin de varlığı gösterilmiştir.
- 2- TFF skorları ile inflamasyon skorları arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir.
- 3- Bütün gruplar ele alındığında TFF skorları ile silia kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Öneriler:

- 1- TFF peptidleri ileri çalışmalarda kan ve burun salgılarında da bakılabilir
- 2- TFF peptidlerinin araştırılmasında kantitatif yöntem olarak PCR kullanılabilir.
- 3- TFF peptidlerinin biofilm ile ilişkisinin incelendiği çalışmalar yapılabilir.
- 4- Kullandığımız nazal mukoza elde etme yöntemi, kesit alınmadan önce kemik dokularının yumuşatılması için beklenen süreyi kısalttığından benzer çalışmalarda kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Benninger, M.S., et al., *Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2003. 129(3): p. S1-S32.
2. Anon, J., et al., *Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis*. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2004. 130(1 Suppl): p. 1-45.
3. Fishman, P., et al., *Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2002. 127(5): p. 367-376.
4. Tan, B.K., R.P. Schleimer, and R.C. Kern, *Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis*. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2010. 18(1): p. 21.
5. Costa, D.J., et al., *Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care*. Prim Care Respir J, 2009. 18(4): p. 250-7.
6. Bousquet, J., et al., *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008**. Allergy, 2008. 63(s86): p. 8-160.
7. Baroody, F.M., *Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2003. 128(5): p. 616-631.
8. Wong, W., R. Poulson, and N. Wright, *Trefoil peptides*. Gut, 1999. 44(6): p. 890-895.
9. Thim, L., *Trefoil peptides: from structure to function*. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 1997. 53(11-12): p. 888-903.
10. dos Santos Silva, E., et al., *Trefoil factor family domain peptides in the human respiratory tract*. The Journal of pathology, 2000. 190(2): p. 133-142.
11. Kjellef, S., *The trefoil factor family--small peptides with multiple functionalities*. Cellular and molecular life sciences, 2009. 66(8): p. 1350-1369.
12. Hag Lee, S.H.L., Byung Hoon Oh, Heung Man Lee, Jong Ouck Choi, Kwang Yoon Jung, Sang, *Expression of mRNA of trefoil factor peptides in human nasal mucosa*. Acta otolaryngologica, 2001. 121(7): p. 849-853.
13. Miyahara, N., et al., *Expression of Trefoil factor family peptides in the nasal allergic mucosa*. Rhinology, 2012. 50(4): p. 408-416.
14. Li, P. and J.H. Turner. *Chronic rhinosinusitis without nasal polyps is associated with increased expression of trefoil factor family peptides*. in *International forum of allergy & rhinology*. 2014. Wiley Online Library.
15. Greeley, M.A., et al., *Airway trefoil factor expression during naphthalene injury and repair*. Toxicological sciences, 2010. 113(2): p. 453-467.
16. Royce, S.G., et al., *Trefoil Factor-2 Reverses Airway Remodeling Changes in Allergic Airways Disease*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2013. 48(1): p. 135-144.
17. Nikolaidis, N.M., et al., *Allergen induced TFF2 is expressed by mucus-producing airway epithelial cells but is not a major regulator of inflammatory responses in the murine lung*. Experimental lung research, 2006. 32(10): p. 483-497.
18. Helfferich, F. and S. Viragh, *Histological investigations of the nasal mucosa in human fetuses*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 1997. 254(1): p. S39-S42.
19. Lee, A., *The physiology of the nose and paranasal sinuses* In: Kerr AG, Hibbert J. Scott-Brown's *Otolaryngology, Vol: 1; Laryngology and Head and Neck Surgery*. Butterworth-Heinemann, 1997. 6: p. 1-21.
20. Özcan, M., *Burun Anatomisi ve Fizyolojisi*. . Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi. Ankara. , 2013: p. 391-396.
21. Stammemberger, H., *Functional endoscopic sinus surgery: the messerklinger technique*. Philadelphia: BC Decker, 1991: p. 168.
22. Bolger, W., *Paranasal Sinüslerin anatomisi*. İn: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. *Sinüs hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: p. 1-10.

23. Wang, R.-G., S. Jiang, and R. Gu, *The cartilaginous nasal capsule and embryonic development of human paranasal sinuses*. The Journal of otolaryngology, 1994. 23(4): p. 239-243.
24. Lee, K., *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi.8.baskı*. Ankara: Güneş kitabevi, 2004: p. 388-410.
25. Shiffman, M.A. and A. Di Giuseppe, *Advanced Aesthetic Rhinoplasty: Art, Science, and New Clinical Techniques*. 2013: Springer Science & Business Media.
26. Önerci, M., *Endoskopik sinüs cerrahisi*. Ankara, Kutsan Ofset, 1996: p. 6-18.
27. Koç, C., *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş- boyun Cerrahisi*. Ankara Güneş Yayınevi, 2013: p. 379-396.
28. Kennedy, D.W., et al., *Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis*. The Laryngoscope, 1998. 108(4): p. 502-507.
29. Hebel, R. and M. Stromberg, *Respiratory system*. Anatomy of the Laboratory Rat. Hebel R, and Stromberg MW (Eds). Baltimore: The Williams & Wilkins Co, 1976. 5561.
30. Schreider, J., *Comparative anatomy and function of the nasal passages*. Toxicology of the nasal passages, 1986: p. 1-25.
31. Gaafar, H., et al., *The Effect of Ammonia on the Respiratory Nasal Mucosa of Mice: A Histological and Histochemical Study*. Acta oto-laryngologica, 1992. 112(2): p. 339-342.
32. Fokkens, W.J., et al., *EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists*. Rhinology, 2012. 50(1): p. 1-12.
33. Rosenfeld, R.M., et al., *Clinical practice guideline: adult sinusitis*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2007. 137(3): p. S1-S31.
34. Lanza, D.C. and D.W. Kennedy, *Adult rhinosinusitis defined*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 1997. 117(3 suppl): p. S1-S7.
35. Benninger, M., I. Brook, and D.J. Farrell, *Disease severity in acute bacterial rhinosinusitis is greater in patients infected with Streptococcus pneumoniae than in those infected with Haemophilus influenzae*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2006. 135(4): p. 523-528.
36. Payne, S.C. and M.S. Benninger, *Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis*. Clinical infectious diseases, 2007. 45(10): p. e121-e127.
37. Benninger, M.S., J. Anon, and R.L. Mabry, *The medical management of rhinosinusitis*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 1997. 117(3 suppl): p. S41-S49.
38. Kennedy, D.W., et al., *Functional endoscopic sinus surgery: theory and diagnostic evaluation*. Archives of Otolaryngology, 1985. 111(9): p. 576-582.
39. Benninger, M.S., *Rhinitis, sinusitis, and their relationships to allergies*. American journal of rhinology, 1992. 6(2): p. 37-43.
40. Chow, A.W., et al., *IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults*. Clinical Infectious Diseases, 2012: p. cir1043.
41. Hickner, J.M., et al., *Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background*. Annals of Internal Medicine, 2001. 134(6): p. 498-505.
42. Ooi, E.H., et al., *Innate immunity*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. 43(3): p. 473-87, vii.
43. Chee, L., et al., *Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting*. The Laryngoscope, 2001. 111(2): p. 233-235.
44. García-Rodríguez, J.F., et al., *Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV*. The Laryngoscope, 1999. 109(6): p. 939-944.
45. Kern, R.C., et al., *Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis*. American journal of rhinology, 2008. 22(6): p. 549.
46. Littman, D.R. and E.G. Pamer, *Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses*. Cell host & microbe, 2011. 10(4): p. 311-323.
47. Chandra, R.K., et al., *Chronic rhinosinusitis in the setting of other chronic inflammatory diseases*. American journal of otolaryngology, 2011. 32(5): p. 388-391.
48. Tan, B.K., et al., *Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. 131(5): p. 1350-1360.

49. Bousquet, J., et al., *Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care*. Journal of allergy and clinical immunology, 2006. 117(1): p. 158-162.
50. Bousquet, J., et al., *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. J Allergy Clin Immunol, 2001. 108(S147).
51. Cingi, C., et al., *Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey*. Acta oto-laryngologica, 2010. 130(5): p. 600-606.
52. Dinmezel, S., et al. *The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey*. in *Allergy and asthma proceedings*. 2005. OceanSide Publications, Inc.
53. Sakar, A.A., et al., *The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey (A western city from a country bridging Asia and Europe)*. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2006. 24(1): p. 17.
54. Özdemir, N., et al., *The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey*. Respiratory medicine, 2000. 94(6): p. 536-541.
55. Kurt, E., et al., *Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults*. European Respiratory Journal, 2009. 33(4): p. 724-733.
56. Dold, S., et al., *Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis*. Archives of disease in childhood, 1992. 67(8): p. 1018-1022.
57. Johanning, E., *Indoor moisture and mold-related health problems*. European annals of allergy and clinical immunology, 2004. 36(5): p. 182-185.
58. Carrer, P., et al., *Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects*. Science of the total environment, 2001. 270(1): p. 33-42.
59. YÜKSEL, H., *Çocukluk Çağında Allerjik Rinit*. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences, 2005. 1(9): p. 16-26.
60. Strachan, D., *Is allergic disease programmed in early life?* Clinical & Experimental Allergy, 1994. 24(7): p. 603-605.
61. Martinez, F.D., *Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective?* Thorax, 1994. 49(12): p. 1189-1191.
62. Naclerio, R., *Pathophysiology of perennial allergic rhinitis*. Allergy, 1997. 52(s36): p. 7-13.
63. Önerci, M., *Allerjik Rinosinüzitler, Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım*. Ankara, 2005. 1(1).
64. Godthelp, T., et al., *Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation*. Clinical & Experimental Allergy, 1996. 26(6): p. 677-688.
65. Klementsson, H., et al., *Allergen-induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes*. Acta oto-laryngologica, 1991. 111(4): p. 776-784.
66. Howarth, P., et al., *Cytokines and airway inflammation*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1994. 725(1): p. 69-82.
67. Madsen, J., et al., *Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2007. 55(5): p. 505-513.
68. Alison, M.R., et al., *Experimental ulceration leads to sequential expression of spasmolytic polypeptide, intestinal trefoil factor, epidermal growth factor and transforming growth factor alpha mRNAs in rat stomach*. The Journal of pathology, 1995. 175(4): p. 405-414.
69. Taupin, D., et al., *The trefoil gene family are coordinately expressed immediate-early genes: EGF receptor-and MAP kinase-dependent interregulation*. The Journal of clinical investigation, 1999. 103(9): p. R31-R38.
70. Hiroshi, I., et al., *cDNA cloning of rat pS2 peptide and expression of trefoil peptides in acetic acid-induced colitis*. Biochemical Journal, 1996. 318(3): p. 939-944.
71. Renes, I.B., et al., *Epithelial proliferation, cell death, and gene expression in experimental colitis: alterations in carbonic anhydrase I, mucin MUC2, and trefoil factor 3 expression*. International journal of colorectal disease, 2002. 17(5): p. 317-326.
72. Kjellef, S., et al., *Cellular localization, binding sites, and pharmacologic effects of TFF3 in experimental colitis in mice*. Digestive diseases and sciences, 2007. 52(4): p. 1050-1059.

73. Mashimo, H., et al., *Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor*. Science, 1996. 274(5285): p. 262-265.
74. COOK, G.A., et al., *Oral human spasmolytic polypeptide protects against aspirin-induced gastric injury in rats*. Journal of gastroenterology and hepatology, 1998. 13(4): p. 363-370.
75. Nikolaidis, N.M., et al., *Trefoil factor-2 is an allergen-induced gene regulated by Th2 cytokines and STAT6 in the lung*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2003. 29(4): p. 458-464.
76. Kouznetsova, I., et al., *Induced trefoil factor family 1 expression by trans-differentiating Clara cells in a murine asthma model*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2007. 36(3): p. 286-295.
77. LeSimple, P., et al., *Trefoil factor family 3 peptide promotes human airway epithelial ciliated cell differentiation*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2007. 36(3): p. 296-303.
78. Jacob, A., B.T. Faddis, and R.A. Chole, *Chronic bacterial rhinosinusitis: description of a mouse model*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2001. 127(6): p. 657-664.
79. Ye, J., J. He, and Z. Liu, *Olfactory mucosal microstructural changes in a rat model of acute rhinosinusitis with dysosmia*. Genetics and molecular research: GMR, 2014. 13(2): p. 3859.
80. Shimizu, T., et al., *Differential properties of mucous glycoproteins in rat nasal epithelium: a comparison between allergic inflammation and lipopolysaccharide stimulation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. 164(6): p. 1077-1082.
81. Kim, D.-H. and S.W. Yeo, *Effects of normal saline and selenium-enriched hot spring water on experimentally induced rhinosinusitis in rats*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2013. 77(1): p. 117-122.
82. Vernooy, J.H., et al., *Long-term intratracheal lipopolysaccharide exposure in mice results in chronic lung inflammation and persistent pathology*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2002. 26(1): p. 152-159.
83. Avincsal, M.O., et al., *Effects of topical intranasal doxycycline treatment in the rat allergic rhinitis model*. Clinical and experimental otorhinolaryngology, 2014. 7(2): p. 106-111.
84. Brozmanova, M., et al., *Early and late allergic phase related cough response in sensitized guinea pigs with experimental allergic rhinitis*. Physiological research, 2006. 55(5): p. 577.
85. Palmans, E., J.C. Kips, and R.A. Pauwels, *Prolonged allergen exposure induces structural airway changes in sensitized rats*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. 161(2): p. 627-635.
86. Nakaya, M., et al., *Prolonged allergen challenge in murine nasal allergic rhinitis: nasal airway remodeling and adaptation of nasal airway responsiveness*. The Laryngoscope, 2007. 117(5): p. 881-885.
87. Dunston, D., et al., *An effective manual deboning method to prepare intact mouse nasal tissue with preserved anatomical organization*. JoVE (Journal of Visualized Experiments), 2013(78): p. e50538-e50538.
88. Ercan, I., et al., *Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: a preclinical assessment study*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2006. 134(5): p. 751-755.
89. Reed, S.D., T.A. Lee, and D.C. McCrory, *The economic burden of allergic rhinitis*. Pharmacoeconomics, 2004. 22(6): p. 345-361.
90. Çelik, G., et al. *Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey*. in Allergy and asthma proceedings. 2004. OceanSide Publications, Inc.
91. Ye, J., J. He, and Z. Liu, *Olfactory mucosal microstructural changes in a rat model of acute rhinosinusitis with dysosmia*. Genetics and molecular research: GMR, 2013. 13(2): p. 3859-3868.
92. Georgitis, J., B. Matthews, and B. Stone, *Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid*. International archives of allergy and immunology, 1995. 106(4): p. 416-421.
93. Suzuki, H., et al., *Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis*. Journal of allergy and clinical immunology, 1996. 98(3): p. 659-670.

94. Ferguson, B.J., *Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity*. The Laryngoscope, 2000. 110(5): p. 799-813.
95. Steinke, J.W., *The relationship between rhinosinusitis and asthma sinusitis*. Current allergy and asthma reports, 2006. 6(6): p. 495-501.
96. Saitoh, T., et al., *Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis*. Rhinology, 2009. 47(3): p. 275.
97. Chen, B., et al., *Altered sinonasal ciliary dynamics in chronic rhinosinusitis*. American journal of rhinology, 2006. 20(3): p. 325-329.
98. Palmer, J., *Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis*. The Annals of otology, rhinology & laryngology. Supplement, 2006. 196: p. 35-39.
99. Ramadan, H.H., J.A. Sanclement, and J.G. Thomas, *Chronic rhinosinusitis and biofilms*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2005. 132(3): p. 414-417.
100. Ramanathan, M. and A.P. Lane, *Innate immunity of the sinonasal cavity and its role in chronic rhinosinusitis*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2007. 136(3): p. 348-356.
101. Aust, M.R., et al., *Mucin mRNA expression in normal and vasomotor inferior turbinates*. American journal of rhinology, 1997. 11(4): p. 293-302.
102. Wiede, A., et al., *Localization of TFF3, a new mucus-associated peptide of the human respiratory tract*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. 159(4): p. 1330-1335.
103. Galli, J., et al., *Recurrent upper airway infections and bacterial biofilms*. The Journal of Laryngology & Otology, 2007. 121(04): p. 341-344.
104. Galli, J., et al., *Biofilm formation by Haemophilus influenzae isolated from adeno-tonsil tissue samples, and its role in recurrent adenotonsillitis*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2007. 27(3): p. 134.
105. Post, J.C., et al., *The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007*. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2007. 15(5): p. 347-351.
106. Galli, J., et al., *Damage to ciliated epithelium in chronic rhinosinusitis: what is the role of bacterial biofilms?* Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2008. 117(12): p. 902-908.
107. Vestergaard, E.M., et al., *Development and evaluation of an ELISA for human trefoil factor 3*. Clinical chemistry, 2002. 48(10): p. 1689-1695.
108. Vestergaard, E.M., et al., *Immunoassays of human trefoil factors 1 and 2: measured on serum from patients with inflammatory bowel disease*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2004. 64(2): p. 146-156.
109. Grønbaek, H., et al., *Serum trefoil factors in patients with inflammatory bowel disease*. Digestion, 2006. 74(1): p. 33-39.

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Paranasal sinüslerin fonksiyonları	15
Tablo 2.2. Rinosinüzit Semptomları.....	20
Tablo 2.3. Alerjik rinit sınıflaması	26
Tablo 2.4. Alerjik rinitin cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre dağılımı.....	27
Tablo 2.5. Trefoil peptidlerin gastrointestinal sistemdeki ekspresyon bölgeleri ve müsin ile ko-lokalizasyonları	35
Tablo 3.1. Alerjik rinit skorelama yöntemi	43
Tablo 3.2. İmmünokimyasal boyaların özellikleri	53
Tablo 4.1. Histopatolojik değerlendirme skorlarının gruplara göre dağılımı	59
Tablo 4.2. Histopatolojik değerlendirme skorlarının korelasyonu.....	61

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Sıçan burun anatomisi.....	19
Şekil 3.1. Çalışmamızda kullanılan Wistar albino türü dişi sıçanlar	38
Şekil 3.2. Kullanılan polivinil alkol sünger tampon	39
Şekil 3.3. 0,5x1x15 mm boyutlarında hazırlanan polivinil alkol sünger tampon.....	40
Şekil 3.4. Hazırlanan polivinil alkol sünger tamponun sıçanın sol nazal pasajına yerleştirilmesi.....	40
Şekil 3.5. Sıçanın sol nazal pasajına yerleştirilmiş tamponun görünümü	41
Şekil 3.6. Kullanılan Lipopolisakkarit	42
Şekil 3.7. İntranazal damlatma yöntemi	42
Şekil 3.8. Kullanılan Ovalbumin	44
Şekil 3.9. İntraperitoneal enjeksiyon uygulaması	44
Şekil 3.10. Derisi ve mandibulası çıkarılmış spesmen	47
Şekil 3.11. Nazal iskelet etrafından orbitaların, periorbital yağ dokularının ve kasların temizlenmiş görünümü	48
Şekil 3.12. Nazal iskeletten ön kesici diş ve sert damağın çıkarılmış halinin sağ lateralden görünümü	48
Şekil 3.13. Nazal iskeletten her iki taraftaki ön kesici diş ve sert damağın çıkarılmış halinin üstten görünümü.....	49
Şekil 3.14. Nazal iskeletten maksiller krest ve vomerin çıkarılmış görünümü	49
Şekil 3.15. Nazal iskeletten her iki nazal kemiğin çıkarılmasının üstten görünümü	50
Şekil 3.16. Nazal iskeletten bütün kemiklerin çıkarılmasından sonra geriye kalan dokunun sağ lateralinden görünümü	50
Şekil 3.17. Nazal iskeletten bütün kemiklerin çıkarılmasından sonra geriye kalan dokunun üstten görünümü	51
Şekil 3.18. Nazal iskeletten bütün kemiklerin çıkarılmasından sonra geriye kalan dokunun posteriordan görünümü.....	51
Şekil 4.1. Tampon modelinde deney sonundaki görünüm.....	55
Şekil 4.2. Kontrol grubunda respiratuar epitelde normal silia varlığı (HE x200)	64
Şekil 4.3. Kontrol grubunda respiratuar epitelde normal silia varlığı (HE x400)	65
Şekil 4.4. Grup 3(LPS 7 gün)'te respiratuar epitelde inflamasyon varlığı (HE x40).....	65
Şekil 4.5. Grup 3(LPS 7 gün)'te respiratuar epitelde vasküler konjesyon varlığı (HE x100)	66

Şekil 4.6. Grup 5(OVA 7 gün)'te eozinofilden zengin inflamasyon varlığı (HE x200).....	66
Şekil 4.7. Grup 4(LPS 28 gün)'te eozinofilden zengin inflamasyon varlığı (HE x100)	67
Şekil 4.8. Grup 4(LPS 28 gün)'te plazma hücrelerinden zengin inflamasyon, silia kaybı ve abse varlığı (HE x100)	67
Şekil 4.9. Grup 6(OVA 28 gün)'da mukoza ödemi ve vasküler konjesyon (HE x100).....	68
Şekil 4.10. Grup 1(Tampon 7 gün)'de silialı respiratuar epitelin skuamöz epitele geçişi (Skuamöz metaplazi) (HE x400).....	68
Şekil 4.11. Grup 2(Tampon 28 gün)'de skuamöz metaplazi (HE x200)	69
Şekil 4.12. Grup 6(OVA 28 gün)'da respiratuar epitelde müsin artışı (HE x100)	69
Şekil 4.13. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde müsin artışı (HE x100)	70
Şekil 4.14. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde müsin artışının ve goblet hücrelerinin PAS-AB ile boyanması (x100)	70
Şekil 4.15. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde müsin artışının ve goblet hücrelerinin PAS-AB ile boyanması (x100)	71
Şekil 4.16. Grup 4(LPS 28 gün)'te respiratuar epitelde müsin artışının ve goblet hücrelerinin yoğun olduğu alanda TFF1 ile yoğun boyanma (x100).....	71
Şekil 4.17. Grup 1(Tampon 7 gün)'de respiratuar epitelin skuamöz epitele geçişi. TFF1 ile respiratuar epitelde boyanma varken skuamöz epitelde boyanma yok (x100).....	72
Şekil 4.18. Grup 1(Tampon 7 gün)'de TFF2 ile siliaların boyanması (x100).....	72
Şekil 4.19. Grup 1(Tampon 7 gün)'de TFF2 ile silialı epitelin apikal kısmının boyanması (x200).....	73
Şekil 4.20. Grup 4(LPS 28 gün)'te TFF3 ile siliaların boyanması (x400)	73
Şekil 4.21. Grup 6(OVA 28 gün)'da müsin artışının PAS-AB ile gösterilmesi (x100).....	74
Şekil 4.22. Grup 6(OVA 28 gün)'da müsin artışının yoğun olduğu alanlarda TFF1 ile yoğun boyanma (x100).....	74
Şekil 4.23. Grup 5(OVA 7 gün)'te goblet hücreleri (PAS-AB x200)	75
Şekil 4.24. Grup 3(LPS 7 gün)'te goblet hücrelerinin etrafında TFF1 ile yoğun boyanma (x200)	75
Şekil 4.25. Grup 2(Tampon 28 gün)'de goblet hücrelerinin etrafında TFF2 ile yoğun boyanma (x200)	76
Şekil 4.26. Kontrol grubunda TFF1 ile siliaların boyanması (x100).....	76
Şekil 4.27. Grup 6(OVA 28 gün)'da TFF3 ile siliaların boyanması (x400).....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

TFF: Trefoil Faktör Family

ABRS: Akut bakteriyel rinosinüzit

AR: Alerjik rinit

KRS: Kronik rinosinüzit

IgE: İmmünglobulin E

AFS: Alerjik fungal rinosinüzit

RSV: Solunumsal sinsityal virüs

ARS: Akut rinosinüzit

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

HIV: Human Immunodeficiency Virus

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

Th: T helper

CD: Cluster of differentiation

IL: İnterlökin

Gm-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

PSP: Pankreatik spazmolitik polipeptid

ITF: İntestinal trefoil faktör

DSS: Dekstran sülfat sodyum

ASA: Asetil salisilik asid

PVA: Polivinil alkol

LPS: Lipopolisakkarit

OVA: Ovalbumin

PAS: Peryodik Asit Schiff

AB/PAS: Alcian Blue-Periyodik Asit Schiff

HE: Hemotoksilen eosin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

