



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**

**AKUT RİNOSİNÜZİT MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA
İNTRANAZAL ASETİLSİSTEİN KULLANIMININ
AKUT RİNOSİNÜZİT ÜZERİNE MUKOLİTİK VE
ANTIOKSİDAN ETKİSİ**

Dr. Fatih Savran

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2020



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

AKUT RİNOSİNÜZİT MODELİ OLUşTURULAN RATLARDA
İNTRANAZAL ASETİLSİSTEİN KULLANIMININ
AKUT RİNOSİNÜZİT ÜZERİNE MUKOLİTİK VE
ANTIOKSİDAN ETKİSİ

Dr. Fatih Savran

Tez Danışmanı: Op. Dr. Burak Karabulut

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2020

ONAY YAZISI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, tez çalışmam süresince daima beni yönlendiren, bana destek olan ve benden yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Aslı ŞAHİN YILMAZ'a ve tez danışmanım Op. Dr. Burak Karabulut'a teşekkürü borç bilirim.

Kulak Burun Boğaz hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, uzmanlık eğitimimde sürekli bana yol gösteren, her zaman değerli yardımlarını gördüğüm ve bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. İldem Deveci, Op. Dr. Mehmet Sürmeli, Op. Dr. Ahmet Adnan Cırık, Op. Dr. İrfan Küçük, Op. Dr. Özgül Gergin Tinay, Op. Dr. Yaşar Kemal Duymaz ve Op. Dr. Serap Önder, Op. Dr. Anıl Hışmi'ye teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmamızda bize yardım eden Dr. Ayşenur İhvan'a, Dr. Semra Genç'e ve Doç. Dr. Eray Metin Güler'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince bana desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım, Op. Dr. Betül Aktaş Kipoğlu, Dr. Burak Erkmen, Dr. Arzu Tarlanova Ekici, Dr. Gözde Günay, Dr. Büşra Ünsal, Dr. Gizem Meral, Dr. Begüm Yılmaz, Dr. Ahmet Deveci, Dr. Ferhat Küçük, Dr. Şeyma Akgün ve Dr. Furkan Bayram'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Kulak Burun Kliniğinin servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Beni her zaman destekleyen, hekimlik mesleğini seçmemi sağlayan babam Mehmet Savran'a ve annem Ümmügülüm Savran'a, ablam Göz Hastalıkları Uzmanı Dr. Emine Savran Elibol'a ve abim Kalp Damar Cerrahisi Uzmanı Dr. Muhammed Savran'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih SAVRAN
İstanbul, 2020

TABLolar VE ŞEKİLLER

Şekil 1. İntranazal ilaç uygulaması	13
Şekil 2. Sıçanın burun ve çenesinin ortaya koyulması.....	14
Şekil 3. Kanlı agar streptococcus pneumoniae üremesi.....	18
Şekil 4. İnflamasyon(x100)(HXE).....	20
Şekil 5. İnflamasyon (x400)(HXE).....	20
Şekil 6. Goblet Hücre Hiperplazisi (x200) (HXE).....	21
Şekil 7. Vasküler Konjesyon (x200) (HXE)	22
Şekil 8. Serum total oksidan seviyeleri.....	25
Şekil 9. Serum antioksidan seviyeleri	26
Şekil 10. Serum oksidatif stres indeksi	27
Şekil 11. Serum interlökin 1 beta seviyeleri	28
Şekil 12. Serum interlökin 6 seviyeleri.....	29
Şekil 13. Serum TNF-alfa seviyeleri.....	30
Şekil 14. Serum total tiyol seviyeleri	31
Şekil 15. Serum natif tiyol seviyeleri.....	32
Şekil 16. Serum disülfid seviyeleri	33
Şekil 17. Doku total oksidan seviyeleri	35
Şekil 18. Doku total antioksidan seviyeleri	36
Şekil 19. Doku oksidatif stres indeksleri	37
Şekil 20. Doku interlökin 1 beta seviyeleri.....	38
Şekil 21. Doku interlökin 6 seviyeleri	39
Şekil 22. Doku TNF alfa seviyeleri	40
Tablo 1 Gruplar.....	13
Tablo 2 İnflamasyon Derecesi	19
Tablo 3 Goblet Hücre Hiperplazisi	21
Tablo 4 Vasküler Konjesyon	22
Tablo 5 Submukozal Bez Hipertrofisi	23
Tablo 6 Serum Biyokimya Parametreleri.....	24
Tablo 7 Doku Biyokimya Parametreleri	34

ÖZET

Asetilsistein mukolitik ve antioksidan özelliği olan akut ve kronik bronşit, kronik obstruktif akciğer hastalığı, bronşiektazi, pnömoni, kistik fibrozis gibi birçok hastalıkta bu özelliği nedeniyle kullanılan bir ilaçtır. Akut rinosinüzit ise burun sinüzit bölgesinin inflamasyonu ile giden bir hastalıktır.

Asetilsisteinin mukolitik ve antioksidan özelliği nedeniyle akut rinosinüzitte de tedaviye katkı sağlaması muhtemeldir. Bu kobay çalışmasının amacı asetilsisteinin akut sinüzitin iyileşmesi üzerinde mikrobiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak etkili olup olmayacağını tespitidir.

Çalışmaya 12 sıçan dahil edilmiştir. Tüm sıçanların sol nazal kavitesi streptococcus pneumoniae ile enfekte edilmiştir. 12 sıçan 2 gruba ayrılmış ve ilk grup kontrol grubu olarak seçilmiştir. 2. gruba ise günde 2 kez olmak üzere sol nazal kaviteye asetilsistein damlatılmıştır. Tüm sıçanlar daha sonra anestezi altında intrakardiyak kanları alındıktan sonra steril şekilde sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sonrasında posterior nazal kaviteden steril şekilde kültür örnekleri alınarak bizim uyguladığımız enfeksiyon ajanı ile uyumlu olup olmadığı değerlendirilmiş ve tüm sıçanlarda üreme olduğu görülmüştür. Alınan doku örnekleri hem histopatolojik inceleme hem de biyokimyasal incelemeye tabi tutulmuştur. Histopatolojik olarak submukozal gland hipertrofisi, inflamasyon, subepitelyal ödem, vasküler konjesyon, goblet hücre hiperplazisi değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak doku ve serum örneklerinde IL1 β , IL6 ve TNF α , total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi ölçülmüştür ve ayrıca serum örneklerinde ayrıca tiyol-disülfid hemostazis değerleri ölçülmüştür.

Hem doku hem kan serum biyokimyasal değerlendirmesinde IL-1 β , IL-6, TNF- α , total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi değerleri tedavi grubunda anlamlı şekilde düşme izlenmiştir. Total antioksidan seviyesi tedavi grubunda anlamlı şekilde yükselme görülmüştür. Tedavi grubunda serum total tiyol seviyesi ve natif tiyol seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlenmiştir. Disülfid seviyesinde ise anlamlı fark bulunamamıştır.

Histopatolojik değerlendirmede goblet hücre hiperplazisi, submuköz bez hipertrofisi, vasküler konjesyonda ve inflamasyonda tedavi grubunda istatistiksel olarak

anlamly düzeyde azalma görüldü. İnanazal uygulanan asetilsistein ile akut rinosinüzitte tedaviye katkı sağlayacağı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: N-Asetilsistein, intranazal, akut rinosinüzit, antioksidan



ABSTRACT

Acetylcystein is a commonly used molecule for diseases such as acute and chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, pneumonia, cystic fibrosis, it has mucolytic and antioxidant properties. Acute rhinosinusitis is described as acute inflammation of sinonasal region.

Acetylcysteine is likely to contribute to the treatment of acute rhinosinusitis due to its mucolytic and antioxidant properties. The aim of this experimental study was to evaluate whether acetylcysteine would be effective microbiologically, histopathologically and biochemically on the treatment of acute sinusitis.

Twelve rats were included in the study. The left nasal cavity of all rats were infected with streptococcus pneumoniae. 12 rats were divided into 2 groups and the first group was selected as the control group. In the second group, acetylcysteine was instilled into the left nasal cavity twice a day. All rats were then sterilely sacrificed after intracardiac blood collection under anesthesia. After sacrifice, sterile culture samples were taken from the posterior nasal cavity and it was evaluated whether it was compatible with the infectious agent applied and reproduction was observed in all rats. Tissue samples were subjected to both histopathological examination and biochemical examination. Histopathologically, submucosal gland hypertrophy, inflammation, subepithelial edema, vascular congestion, goblet cell hyperplasia were evaluated. Biochemically, IL1 β , IL6 and TNF α , total antioxidant level, total oxidant level, oxidative stress index were measured in tissue and serum samples, and also thiol-disulfide hemostasis values were measured in serum samples.

In both tissue and blood serum biochemical evaluation, IL-1 β , IL-6, TNF- α , total oxidant level and oxidative stress index values decreased significantly in the treatment group. Total antioxidant level was significantly increased in the treatment group. There was a statistically significant increase in serum total thiol level and native thiol level in the treatment group. No significant difference was found in disulfide level.

Histopathological evaluation showed statistically significant decrease in goblet cell hyperplasia, submucous gland hypertrophy, vascular congestion and inflammation in the treatment group. Our study showed that intranasal acetylcysteine administration may be a part of medical treatment of acute rhinosinusitis. It should be evaluated with further studies.

Keywords: N-Acetylcysteine, intranasal, acute rhinosinusitis, antioxidant,

İÇİNDEKİLER

ONAY YAZISI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	2
2.1.1 Embriyoloji.....	2
2.1.2 Anatomi.....	2
2.1.3 Histoloji.....	4
2.1.4 Fizyoloji.....	5
2.2. AKUT, SUBAKUT ve KRONİK RİNOSİNÜZİT.....	6
2.3. SIÇAN BURUN ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	8
2.4. ASETİLSİSTEİN.....	9
3 MATERYAL ve METOD.....	12
3.1 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	15
3.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	15
3.2.1 Enflamasyon Biyobelirteçlerinin Ölçümü.....	16
3.2.2 Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Ölçümü.....	16
3.2.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	17
3.2.4 Tiyol-Disülfid Homeostazisi.....	17
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
4 BULGULAR.....	18
4.1 MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	18
4.2 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	18
4.2.1 İNFLAMASYON BULGULARI.....	19
4.2.2 GOBLET HÜCRE HİPERPLAZİSİ.....	21
4.2.3 VASKÜLER KONJESYON.....	22

4.2.4	SUBMUKOZAL BEZ HİPERTROFİSİ	23
4.3	BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	23
5	TARTIŞMA	41
6	SONUÇ	45
7	KAYNAKLAR	46
8	ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

- ARS** : Akut Rinosinüzit
ABRS : Akut Bakteriyel Rinosinüzit
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL- β : İnterlökin 1 Beta
IL-6 : İnterlökin 6
NAC : N-asetilsistein
NO : Nikrik Oksit
TAC : Total Antioksidan Kapasite
TOS : Total Oksidan Seviye
OSİ : Oksidatif Stres İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rinosinüzit, yüz sinüsleri ve nazal kavite yüzeyindeki mukoza zarının iltihaplanması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Akut rinosinüzit (ARS), bir anda ortaya çıkan ve birçok insanı etkileyen çok yaygın bir hastalıktır. Patogenezinde mekanik humoral ve hücrel savunmanın bozulması ve bunu izleyen dönemde epitel hasarı ile gelişen klinik bir tablo vardır. Dekonjestanlar, alerji varsa antihistaminikler, nemlendiriciler, nazal irrigasyonlar ve mukolitikler enfeksiyonun tedavisinde muhtemelen küçük bir rol oynamasına rağmen, semptomları iyileştirmeye yardımcı olabilmektedirler. Çoğunlukla neden viral etkenler olmasına rağmen, akut bakteriyel rinosinüzitlerde şiddetli vakalarda antibiyotik tedavisi de kullanılabilir.

Asetilsistein molekülü de birçok hastalıkta (akut ve kronik bronşit, kronik obstruktif akciğer hastalığı, bronşiektazi, pnömoni, kistik fibrozis, vb.), antioksidan ve mukolitik etkinliğine ve biofilm tabaka üzerine etkisi ile tedavide kullanılmaktadır. Dermatolojik olarak ta (ikiyozis, atopik dermatit, kontakt dermatit, melasma, vb. hastalıklarda) topikal kullanımı gösterilmiştir.

Asetilsistein çeşitli kullanım alanları olmasına rağmen daha önce akut rinosinüzitte tedavide burun içi topikal kullanımı hiç denenmemiş bir ilaçtır. Sistemik olarak mukolitik etkisi ile kullanılabilir. Asetilsisteinin mukolitik, antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğinden akut bakteriyel rinosinüzitte faydalanabilir miyiz amacı ile bir çalışma planladık. Molekülün topikal olarak kullanımının, sistemik kullanıma göre üstünlükleri bulunmaktadır. Topikal ilaçların kullanımı, yüksek konsantrasyonlarda doğru anatomik hedefe ulaşma avantajına sahiptir, böylece ilacın karaciğer ve bağırsaklar tarafından metabolize edilmesini önler. Asetilsisteinin de, akut rinosinüzitte topikal kullanımı ile antioksidan ve mukolitik özelliği sebebiyle tedavide faydalı olması muhtemel olduğu düşünülerek bu araştırma amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Burun, üst solunum yolunun giriş noktası konumunda bulunan kabaca silindirik şeklinde bir yapıdır(1).Önde nareslerden başlayarak arkada koanaya uzanan ve septum ile 2'ye bölünen ve yanlarda maksiller sinüs ile çevrili yapıdır(1).

2.1.1 Embriyoloji

Gestasyonun 4. haftasında burun hava yolu gelişimi başlar(1). Nazal plakodlar nöral hücre topluluklarının proliferasyonu ile oluşur(1).

Ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden oluşan frontonazal çıkıntı 4. haftada görülebilir(2).Frontonazal çıkıntından nazal septum, nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza gelişir(2). Nazal çıkıntılarının gelişimi devam ettikçe invajinasyonla nazal girintilere dönüşür. Oral kavite ve nazofarenksten ayıran bukkonazal membrandır. Bukkonazal membranın arka kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturmaya başlar(2).

Burunun lateral duvarındaki çıkıntılar farklılaşırlar. Maksillotürbinal, etmotürbinaller, nazotürbinallerden yedinci haftadan itibaren lateral nazal duvar ve sinüsler oluşur(2). Anterior çıkıntı agger naziyi, inferior çıkıntı (maksillotürbinat) inferior konka ve maksiller sinüsü, süperior çıkıntı(etmoidotürbinat) süperior konka, etmoid hava hücreleri ve bunların drenaj bölgelerini oluştururlar(3).

Maksiller sinüs ilk olarak 7.ve 10. haftadan itibaren görülmeye başlar. Büyüme 17 yaşına kadar sürer. Gebeliğin 9-10. haftasından itibaren etmoid sinüs gelişimi başlar.Nazal kapsülünün lateral duvarında 6-7 katlantı ve bu katların arasında girintiler vardır. Bu katlantılar 3-4 hücre oluşturacak şekilde birleşir ve tüm etmoid yapılar bu hücrelerden gelişir(3). Sfenoid sinüs sfenoetmoid reseste girinti şeklinde 3. ayda ortaya çıkmaya başlar. Tam büyüklüğüne 7 yaşında ulaşır. Frontal sinüs anterior etmoid hücrelerden gelişir ve infundibulum ve frontal reses ile direkt ilişkilidir(3).

2.1.2 Anatomi

Burun dış kısmı kemik ve kıkırdaktan oluşmuş burun iskeleti ve bu iskeletin üzerinde bulunan kas ve yumuşak doku ve ciltten oluşmaktadır(4).

Eksternal nazal iskeletin ana yapısını oluşturan nazal kemik süperiorda frontal kemikle, aşağıda üst lateral kartilajla, iç kısmı etmoidin perpendiküler laminası ile ve key pointte nazal septal kıkırdak ile komşudur(4).

Nazal septum, nazal kaviteyi sağ ve sol olarak iki kısma ayıran kemik kıkırdak ve membranöz kısımlardan oluşan bir yapıdır. Kemik ve kıkırdak içermeyen membranöz septum, nazal septumun en kaudal kısmıdır.Önde mebranöz septumdan arkada etmoidin perpendiküler laminasına kadar uzanan septal kartilaj kıkırdak septumu oluşturur. Kemik septum ise anterosüperior kısmını etmoidin perpendiküler laminası, posteroinferiorunu ise vomer oluşturmaktadır. Perpendiküler lamina anteriorda nazal kemik altına tutunmaktadır(2).

Nazal kavite önde nostrillerden arkada koanaya kadar uzanan, nazal septumla sağ ve sol olarak ikiye ayrılan bir tüp şeklinde oluşumdur(2). Tabanının anterior 3/4 lük kısmını maksillanın palatin çıkıntısı, arka 1/4 lük kısmını palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Tavanın da en üstte etmoid kemiğin kripriform laminası bulunur(2). Her iki nazal kavitenin lateral duvarını alt, orta ve üst konkalar, medial duvarını nazal septum oluşturur.

Lateral nazal duvarda nazal kaviteye doğru çıkıntı yapan respiratuar epitel ile örtülü üç ya da dört adet kemik çıkıntı(konka) bulunur. Üst ve orta konkalar etmoid kemiğe ait yapılar olmasına rağmen alt konka ayrı bir kemik yapısıdır. Nadiren suprema konka adlı dördüncü bir konka bulunabilmektedir(2).

Lateral duvara paranasal sinüsler açılmaktadır. Sfenoid sinüs, üst meatusa posterior etmoid hücreler, orta meatusa frontal sinüs, maksiller sinüs ve anterior etmoid hücreler açılmaktadır(2).

Paranasal sinüsler nazal kavitenin yalancı çok katlı kolumnar epitel ile örtülü divertikülleridir.Bu mukoza silyalı hücreler, bazal hücreler, ve mukus salgılayan(goblet) hücreleri bulundurlar. Tüm sinüslerde silier hareket sonucundaki akım yönü sinüs ostiumuna doğrudur.

Burun kanlanması ise arteria karotis externa ve interna beraber sağlar. Burun dış kısmının kanlanması internal karotid arterden kaynaklanan oftalmik arterin dorsal dalı ile, eksternal karotid arterden kaynaklanan fasiyal arterin anguler ve süperior labial arteri ile sağlanır(5).Burun internal kısmı ve paranasal sinüslerde eksternal karotis sisteminden ve internal karotis sisteminden kanlanmaktadır. Maksiller arterin sfenopalatin dalı ve greater palatin arter, fasiyal arterin süperior labial dalının septal dalı

ve oftalmik arterin anterior ve posterior etmoid arter dalları olmak üzere 5 önemli dal ile bu kanlanma sağlanmaktadır(6).

Burun mukozası otonomik ve sensöriyel ve olfaktör inervasyona sahiptir. Burnun vasküler tonusunu, konka konjesyonunu ve nazal sekresyonu düzenleyen otonom sistemdir. Parasempatik inervasyon süperior ve inferior salivator nükleus kaynaklanır. Genikulat ganglion seviyesinde fasiyal sinirden bir miktar parasempatik lif ayrılır ve nervus petrosus majöre katılır. Bu sinir de sempatik lif taşıyan nervus petrosus profundus ile birleşerek vidian siniri oluşturur. Vidian sinir ptergopalatin gangliona gelir. Burada sadece parasempatik lifleri ile sinaps yapar. Postganglionik sinirler sfenopalatin sinir aracılığı ile burun içerisine ve paranazal sinüslere ulaşır. Sempatik liflerde sfenopalatin gangliondan geçerek nazal mukozaya ulaşırlar. Trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalı da sfenopalatin gangliondan geçerek nazal mukozanın duysal inervasyonunu sağlar. Burun mukozasında olfaktör nöroepitelde yerleşmiş silyalı olfaktör nöronlar bipolar hücreler aracılığı ile kribriform tabakadaki deliklerden geçerek olfaktör bulbusa ulaşırlar. Afferent nöronlar olfaktör yol aracılığı ile primer olfaktör kortekse ulaşırlar(5).

2.1.3 Histoloji

Burun boşluğu ve paranazal sinüs histolojisinde 3 farklı epitelyal yapı mevcuttur. Nazal vestibülde ter bezleri, kıl folikülleri ve sebace bezler içeren keratinize çok katlı skuamöz epitel vardır. Nazal vestibül epiteli mukokutanöz birleşim yerinde geçiş bölgesi olan yerde silyasız kolumnar ya da küboidal epitele dönüşür. Olfaktör bölge hariç paranazal sinüsleri ve tüm nazal kaviteyi döşeyen yalancı çok katlı silyalı kolumnar solunum epiteli başlar.

Nazal epitel bazal, goblet ve silyalı hücreler olmak üzere 3 tip hücre bulunur. İnce bazal lamina üzerinde yer alan bazal hücreler silyalı ya da salgı hücrelerine farklılaşırlar. Goblet hücreleri epiteli kaplayan muköz salgı salgıyan bir hücredir. Silyalı hücreler silyaların koordineli çalışmasını sağlayarak süpürme hareketi sayesinde koruyucu muköz tabakayı farenkse doğru ilerletmektedir. Saniye de 10-20 vuruş yaparak süpürme hareketini gerçekleştirirler. Silier aktivite %85 nemlilik oranında 7-8 ph aralığında ve bazal ısı olan yaklaşık 30 °C da en etkili çalışırlar(7).

Epitel altında seröz ve müköz bezler içeren lamina propria yer alır. Damar ve sinirlerin bulunduğu tabaka lamina propriadır. Bu tabaka altında ise perikondrium ve periostium bulunur.

Paranasal sinüslerde epitel ve lamina propria nazal kaviteden daha incedir. Goblet hücreleri nazal kaviteye göre daha azdır. Serömüköz bezler genellikle ostium çevresindedir ve sayıları daha azdır. Seröz belirgin damarsal birağyoktur(7).

Olfaktör mukoza ise nazal kavite tavanında 1,5 cm² lik bir alanda yer alan koku duyusunun sağlanmasında görevli bir mukozadır. Olfaktör nöron, destek hücresi ve bazal hücreden oluşur(7).

2.1.4 Fizyoloji

Solunan hava vücuda ilk olarak burundan girer. Akciğerlerin zararlı maddelerden korunması, alt hava yollarının uygun sıcaklık ve nemde tutulması, solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, hava akımından zararlı maddelerin uzaklaştırılması ve koku almayı sağlayan yapıları barındırmak gibi fizyolojik görevleri vardır(5).

Nazal hava akımı ve rezistans, burun mukozasındaki kan damarlarının yardımıyla otonom sinir sisteminin kontrolünde sağlanır. Parasempatik sistem aktivasyonu nazal konjesyona, sempatik sistem aktivasyonu nazal dekonjesyona neden olur. Aslında bu iki sistem beraber çalışarak nazal kan akımını ve nazal rezistansı kontrol ederler(2).

Nazal siklus yaklaşık 2-6 saat arasında değişen fizyolojik bir olaydır. Nazal direnç düzenli bir şekilde fizyolojik olarak yer değiştirir. Burnun bir tarafı konjeste diğer tarafı dekonjeste iken bu siklus sonrası konjeste ve dekonjeste olan alan yer değiştirir(2).

Burun solunan havayı 31-37 °C arasına getirebilme özelliğine sahiptir. Başlıca sfenopalatin arterle beslenen nazal konkalar anteriordan posteriora doğru nazal hava sıcaklığını artırmaktadırlar. Ayrıca nemlendirme özelliğide seröz bezlerin ürettiği sekresyon, ekspirasyon havasındaki su buharı ve nazolakrimal kanaldan buruna gelen sekresyonlar ile sağlanır. Nazofarenkse ulaşan hava nem oranı %100'e ulaşabilmektedir(2).

Solunan havadaki küçük partiküller nazal mukus tabakasına yapışarak burunda kalırken, büyük partiküller vestibüldeki kıllar ve nazal valv aracılığı ile tutulmaktadır(2).

Nazal mukus dış tabaka ve sol tabaka olarak adlandırılan iki tabakadan oluşur. İnce ve daha seröz yapıda olan sol tabakası altta bulunurken, dış tabaka daha visköz ve kalın bir tabakadır ve jel tabakası olarak adlandırılır. Nazal mukozada ki silyalar sol

tabakası içinde bulunurken uçları jel tabakası ile temas halindedir. Bu silyaların hareketiyle dış tabaka ve içerisindeki partiküller nazofarenkse doğru itilirler. Mukosilier klirens olarak adlandırılan bu hareket ile paranazal sinüslerin temizlenmesi sağlanır(2).

Nazal mukusun seröz ve müköz kısımları mevcuttur. Müköz kısmını üreten goblet hücreleri glikoprotein üretimi de yaparak mukusun visköz ya da elastik olmasını sağlar. Nazal mukusun esas yapısı seröz bezlerden salgılanan seröz sekresyon sağlar. Mukustaki glikoprotein miktarı ile orantılı olarak viskozite de artar(2).

2.2.AKUT, SUBAKUT ve KRONİK RİNOSİNÜZİT

Hastalarda seröz ve mukoid karakterde burun akıntısı ile hızlı bir şekilde ortaya çıkan nazal konjesyon ile seyreden, ateşin eşlik edebildiği, üst solunum yolu enfeksiyon bulgularının 10 günden uzun sürdüğü ve ortalama 6 haftadan kısa sürdüğü ve yılda 4 epizodun altında olan tabloya akut rinosinüzit denir(8).

Akut rinosinüzit atağının yılda 4'ten fazla olmasına rekürren akut rinosinüzit denilir. Medikal tedavi ile ataklar iyileşmektedir. Ataklar arasında akut rinosinüzit semptomları yoktur.

Subakut rinosinüzit 6 haftadan uzun ve 6 aydan kısa süreli semptomların devam etmesidir. Burun akıntısı herhangi bir özellikte olabilir ve arada ateş görülebilir.

Semptomların 12 haftadan uzun sürmesi halinde kronik rinosinüzit olarak adlandırılır. Uygun medikal tedavi ile bile paranazal sinüslerin opasifikasyonu ve mukozal kalınlaşma devam etmektedir.

Klinik olarak fasiyal ağrı, nazal, postnazal pürülan akıntı ve burun tıkanıklığı, fasiyal dolgunluk, hiposmi/anosmi ve ateş majör tanı kriterlerindedir. Baş ağrısı, yorgunluk, diş ağrısı, ağız kokusu, öksürük, kulak ağrısı, kulakta dolgunluk minör tanı kriterleri arasında yer alır(8).

Paranasal sinüslerin normal fonksiyonu için ostiumların açık, mukosilier klirensin normal ve sekresyonların normal olması gerekmektedir. Bunlardan bir tanesi bozulduğunda ostiumlar tıkanır sekresyon artar ve mukosilier klirens bozulursa enfeksiyon ortaya çıkar. Üst solunum yolu enfeksiyonları, alerji, immün yetmezlikler, mukosilier disfonksiyon, kistik fibrozis gibi sistemik faktörler gibi adenoid hipertrofisi, enfeksiyonlar, travma ve iritanlar gibi lokal faktörler nedeniyle enfeksiyon gelişebilir. Ostiumlarda bir obstruksiyon oluştuğunda bakteriyel üreme için uygun patolojik ortam oluşur. İmmün sistem enfeksiyona cevap verdikçe dokudaki konjesyon da artar. Sinüste asidik pH ve daha sonra anaerobik ortam oluşur ve sonuç olarak mukozal yüzey silialar

seviyesinde hasar görür ve mukosilier klirensteki bozukluk inflamasyonu daha da artırır. Ayrıca ostium obstruksiyonu sinüs içerisinde negatif basınca neden olmaktadır. Sonuç olarak silier disfonksiyon, sekresyon birikimi, mukozal hipertrofi, ödem ve kronik hastalık ortaya çıkar(9).

Akut rinosinüzit için en uygun ortamı üst solunum yolu enfeksiyonları oluşturur. En sık akut rinosinüzit nedeni virüslerdir. En sık görülen virüsler rinovirüs ve coronavirüstür. Rinovirüs tüm enfeksiyonların %50 sinden sorumludur(8). Kronik rinosinüzitte aneroplar daha çok izole edilebilmektedir. Veilonella, peptococcus, corny bacterium acnes bunlardandır(10).

Akut rinosinüzitte en sık görülen bakteriyel ajanlar streptococcus pneumonia, hemophylus influenza, morexella catarrhalis, beta hemolytic streptococcus ve staphylococcus aureustur(10).

Akut rinosinüzit tanısında klinik muayene, orta meza kültürü, sinüs ponksiyon kültürü ve ileri olgularda bilgisayarlı tomografiden faydalanmak mümkündür(8).

Akut rinosinüzitler tedavisindeki asıl amaç sinüslerin havalanma ve fonksiyon görmesini yeniden sağlamak, riniti kontrol etmektir. Genel olarak bakıldığında tedavide antibiyotikler, dekonjestanlar, alerji varsa antihistaminik, ve nemlendiriciler, nazal irrigasyonlar, topikal kortikosteroidler ve mukolitikler yer alır(10).

Tedavi de son güncel kılavuzlar, herhangi bir klinik iyileşme kanıtı olmadan 10 gün veya daha uzun süren akut rinosinüzitle uyumlu kalıcı semptomlar veya bulgular varsa antibiyotik tedavisi önerir. Viral enfeksiyon sırasında semptomlar iyiye giderken kötüleşme veya beklenen süreden daha uzun sürmesi durumunda ABRS tanısı koymak için burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (postnasal veya anterior)ndan ikisinden birisinin olması şartı ile 2 yada daha fazla ek yakınma(fasiyal ağrı, basınç, koku almada azalma veya kayıp) olması durumunda ABRS tanısı konulur. Hafif ve orta derecede ABRS lerde ve komplikasyon eşlik etmiyorsa antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Ateş, genel durum bozukluğu ve şüpheli durumlarda(sinüs ponksiyonu veya orta meza kültürü olanağının bulunmaması) antibiyotik tedavisi verilebilir. Bu antibiyotik tedavisi dışında nazal irrigasyon veya nazal dekonjestanlar, enfeksiyonun tedavisinde muhtemelen küçük bir rol oynamasına rağmen, semptomları iyileştirmeye yardımcı olabilir. Oral dekonjestanların zayıf etkinlik ve yan etki profili kanıtları göz önüne alındığında tavsiye edilmezler. Mukozal ödemi azaltmak amacıyla 15 gün süreyle topikal steroidler kullanılabilir. Her ne kadar antihistaminik ilaçlar alerjik hastalarda yararlı olsa da,

ABRS'li nonalerjik hastalarda çok az etkinliği vardır(11).Sekresyon drenajını arttırmak için mukolitik ajanlar da kullanılabilir(10).

2.3. SIÇAN BURUN ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Sıçan burun yapısı insan burun yapısına anatomik ve histolojik olarak benzerlik göstermektedir. Önden arkaya doğru vestibulum nazı, respiratuar bölge ve olfaktuar bölge olarak üç bölümde incelenirler(12).

Vestibül yapısının ardından insan anatomisine benzer kompleks konka yapıları ve meatuslar içeren bir nazal kavite yer alır. Sıçan burnunda önden arkaya doğru yerleşen maksilloturbinat, nazoturbinat ve etmoturbinat olarak üç adet türbinal yapı bulunur. Etmoturbinat üst konka ile nazoturbinat orta konka ile, maksilloturbinat ise alt konka ile insanlarla özdeş kabul edilir.Turbinatları oluşturduğu dorsal, ventral ve orta meatuslar bulunur. Ventral meatus maksilloturbinat ve insisör alveol ile sınırlı olup önden başlayan meatusdur. İki konka ve lateral nazal duvar arasında kalan boşluk orta meatusdur. Dorsal meatus etmoid resese, orta meatus maksiller sinüse, ventral meatus anteriordan başlayıp burun kavitesinin tabanında ilerleyerek nazofarengeal duktusa açılır. Sıçanlarda sadece maksiller sinüsler bulunur. Vestibül girişinden nazofarenkse olan mesafe 10 mm kadardır.

İnsanların burun histolojik yapısına benzer şekilde skuamöz, olfaktör ve respiratuar epitelden oluşur. Nazal mukozada birçok hücre çeşidi yer alır. Bunlar silyalıkolumnar, silyasız kolumnar, küboidal, bazal ve brush hücreleridir(12).

Silyalı kolumnar hücreler insanlardakine benzer özelliktedir. Silyasız kolumnar epitel geniş endoplazmik retikulum içerir. Mikrovilli içeren küboidal hücreler konka ve lateral nazal duvarda yer alır. Geniş tabanlı ve büyük mikrovilli içeren ve sadece sıçanlarda görülen Brush hücreler armut benzeri yapıları mevcuttur(13).

Bol miktarda seröz ve muköz bezler sıçan nazal kavitesinde bulunur. Respiratuar bölgenin mukozası çok sayıda tubuloalveolar gland içerir. Bu nazal glandlar vestibulumu açılan seröz glandlar ve vomeronazal organa açılan muköz glandlardır. Seröz glandlar lamina propria içinde bulunur ve 10-12 adet duktus aracılığıyla lümene açılırlar. Vomeronazal organ vestibülden insisiv duktusa kadar uzanan 10 mm uzunluğunda epitelyal bir tüptür. Kemik bir lamella ile çevrili olup kan damarları organa paralel olarak uzanır(14).

2.4.ASETİLSİSTEİN

N-asetilsistein(NAC), endojen amino asit L-sisteinin bir Nasetil türevi olan bir tiyol bileşiği (2R) -2-asetamido-3-sülfanilpropanoik asittir (C₅H₉NO₃S). Karakteristik ekşi tadı ve hafif asetik kokusu olan beyaz kristal tozudur ve oda sıcaklığında stabildir(15).Sistemik olarak emilen herhangi bir asetil sistein, karaciğer tarafından ve hücre içi olarak çoğu dokuda sistein ve disülfürlere deasetillenir. Sistein daha sonra diğer metabolitlerin yanı sıra glutatyon'a da metabolize edilir. Olağan oral doz 200-400 mg'dır. İlk geçiş metabolizması yüksektir ve ilacın yarısı plazma proteinlerine bağlıdır(15). Başlangıçta bir mukolitik olarak pazarlanmıştır.

Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, hücresel organellere zarar verebilecek oksidatif stres durumuna yol açar. Bu reaktif oksijen türlerini söndürmek için, hücre glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz ve glutatyonun en önemli olduğu sülfhidril bileşikler gibi enzimlere sahiptir. Glutatyon; glutamat, glisin ve sisteinden oluşur.NAC sistein donörü olarak hareket ederek,glutatyon seviyelerinin yenilenmesine neden olur ve hücrelerde redoks dengesini korur. NAC, glutatyon veya L-sisteinin doğrudan uygulanmasından daha üstün olduğunu belirtmek önemlidir, çünkü NAC daha az toksiktir, suda daha fazla çözünür ve oksidasyona daha az duyarlıdır.Glutatyonun öncüsü olarak hareket etmenin yanı sıra, NAC ayrıca reaktif oksijen türlerini doğrudan temizlediği gösterilmiştir(15).NAC gibi antioksidanlar, oksijen radikallerini (örn., Süperoksitleri) temizler, hücresel sinyal iletim sistemlerinin dengelenmesini sağlar, apoptozun (programlanmış hücre ölümü) azalmasını sağlayarak dokuların zarar görmesini önlerler. Nitrik oksitte(NO) lökositlerde ve diğer hücrelerde üretilen reaktif serbest radikaldir. Süperoksitle reaksiyona girebilir ve ileri derecede reaktif olan hücre hasarında da etkisi olan peroksinitrit oluşturabilir. Asetilsistein, NO ile birleştirilerek NO etkilerini artırır. Böylece asetilsistein, NO için süperoksit radikalleriyle rekabet edebilir ve böylelikle zarar veren serbest radikal oluşumunu önleyebilir. Dolayısıyla, asetilsistein, iskemiye sınırlandırabilen ve hücresel onarım ve sağ kalımı arttırabilen birçok potansiyel etki mekanizması gösterir(16–19).

Bir mukolitik olarak da asetilsistein içindeki serbest sülfhidril grupları ile bronş salgılarında mukoproteinlerin disülfid bağlantılarıyla reaksiyona girmektedir. Asetilsistein proteinleri depolimerize etmez ve fibrin veya canlı hücreler üzerinde hiçbir yan etkisi yoktur(16,20).

NAC, nitrik oksit üretimini kolaylaştırarak vazodilatasyonda önemli bir role sahiptir(15).İskemik kalp hastalıklarında kullanılan nitratlar düz kas içerisindeki NO'ı

açığa çıkararak etki gösterirler. Uzun süreli kullanımdan sonra nitratlara toleransın ortaya çıktığı iyi bilinmektedir. Asetilsistein takviyesi ile in vivo nitrat etkilerini arttırarak iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde de fayda sağlamaktadır(15).

NAC'ın antiinflamatuvar olarak etkinliği de mevcuttur. Hemodiyaliz hastalarında IL-6 düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca NAC ile tedavi edilen fare modellerinde TNF- α ve IL-1 β 'nin azaldığı gösterilmiştir. NAC, oksidatif stres zamanlarında pro-enflamatuvar genlerin ekspresyonunu uyaran ve çok miktarda enflamatuvar sitokin salınmasına neden olan redoks duyarlı nükleer faktör-kappa β 'nin aktivasyonunu da inhibe eder(15).

N-asetilsisteinin, hücre döngüsünün erken veya orta G1 fazını geri dönüşümlü olarak bloke ederek farelerin NIH3T3 fibroblast hücreleri üzerinde önleyici bir etki gösterdiği gösterilmiştir. Bu NAC'ı fibrozu önlemek ve tersine çevirmek için potansiyel bir ilaç haline getirir. Aynı zamanda insan keratinositlerinin çoğalmasını engeller ve hiperproliferatif hastalıklarda faydalı bulunmuştur(21).

NAC birçok hastalık tedavisinde örneğin asetaminofen doz aşımı, amiloidoz, bronşektazi, kronik bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), distal bağırsak tıkanıklığı sendromu, anfizem, dev papiller konjonktivit, mukolizis, nefrotoksisite, profilaksisi, toksik epidermal nekrozis, lamellar iktiyozis ve atopik dermatitde kullanılmaktadır(16,20,22). NAC'ın hastalık çeşidine göre uygulama yolları mevcuttur. Oral, intravenöz, intramuskuler, inhaler ve topikal olarak kullanımı mevcuttur. Asetilsistein birçok hastalıkta (akut ve kronik bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni, kistik fibrozis, vb.) biofilm tabaka üzerine etkisi ile inhaler olarak ya da intravenöz olarak tedavide kullanılmaktadır. Dermatolojik olarak ta (iktiyozis, atopik dermatit, kontakt dermatit, melasma, vb hastalıklarda) topikal olarak kullanımı gösterilmiştir(17). Ancak her uygulama yönteminin kendi içerisinde avantaj ve dezavantajı olabilmektedir. İntravenöz uygulamada disülfür oluşumu yarı ömrünü uzatmaktadır ve bu yüzden intravenöz uygulama ile biyoyararlanımı %100 dür. Topikal NAC uygulamasının ise biyoyararlanımı % 3'ten azdır ve karaciğerde metabolize olduktan sonra idrarla atılmaktadır(15).

Yine de deney aşamasında olan diğer potansiyel uygulamalar arasında NAC'nin antineoplastik bir ajan olarak kullanılmasının yanı sıra şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, hepatorenal sendrom gibi gastrointestinal durumlar, helicobacter pylori enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit, kritik bakım hastaları gibi akciğer hasarı, kalp hasarı, multiorgan disfonksiyon, sepsis ve orak hücre hastalığı gibi hematolojik

durumlar, karbonmonoksit zehirlenmesi ile komatöz olan hastalarda nörolojik durumun iyileştirilmesine yardımcı olan NAC vaka raporları vardır(16).

Özellikle topikal NAC uygulamasında, NAC mukusa geçerek ve fizyokimyasal özelliklerini değiştirerek net bir mukolitik etkiye neden olur. Topikal ilaçların kullanımı, yüksek konsantrasyonlarda doğru anatomik hedefe ulaşma avantajına sahiptir, böylece ilacın karaciğer ve bağırsaklar tarafından metabolize edilmesini önler. Bu nedenle, solunum yolu hastalıklarında topikal NAC kullanımı, sadece etkinliği nedeniyle değil, aynı zamanda anatomik hedefe ulaşabildiği ve böylece akciğer içinde gelişmiş antibiyotik etkisinin yolunu açtığı için klinik uygulamada yardımcı olabilir(23).



3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya, "Akut Rinosinüzit Modeli Oluşturulan Ratlarda İntranazal Asetilsistein Kullanımının Akut Rinosinüzit Üzerine Mukolitik ve Antioksidan Etkisi" başlıklı bilimsel çalışma önerisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 13.11.2019 tarih ve 2019-09/01 sayılı toplantısında görüşülerek projenin amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğu kararının alınmasıyla başlanmıştır.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası:’’2020/015’’

Bu projede Sprague Dawley rat modeli kullanılmıştır. Bu ratlar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Merkezinden temin edilmiştir.

- Sıçanlar her kafeste en fazla 4 hayvan olacak şekilde 12 saat aydınlık karanlık siklusunda ve 24 ± 2 °C’lik ortamda tutularak, standart laboratuvar diyeti ile beslenmiştir. Hayvanların deney süresi içinde ad libitum olarak istedikleri kadar su içip, yem yiyebilmeleri sağlanmıştır.
- Alınan bu ratlarda akut rinosinüzit oluşumu için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji bölümünden streptococcus pneumoniae temin edilmiştir.
- Bu temin işleminde akut rinosinüzitin indüksiyonu için S. pneumoniae (ATCC 49619) kullanıldı. Suş, antijenik olarak akut bakteriyel rinosinüzit sırasında insan maksiller sinüslerinden kültürlenmiş en yaygın suş olan tip 19 S. pnömoniye benzer olanıdır. S. pneumoniae kanlı agar plakaları üzerinde büyütüldü ve bakteri kolonileri, sıçanların aşılmasından hemen önce steril salin çözeltisi içinde süspansiyon edildi. Bu çözelti içinde milimetre başına yaklaşık 1.2×10^9 (CFU / ml) McFarland sayısı 3'e eşdeğer bir bulanıklık kullanılmıştır(24).
- Tüm sıçanların sol nasal pasajına streptococcus pneumoniae 0.1 ml dozunda 3 McFarland steril salin ile sulandırılmış sıvı damlatılmıştır. Solunum yetmezliğini önlemek için, damlatma sırasında solunum hızı ve cilt rengi dikkatle izlenmiştir.
- Daha sonra sıçanlar her birinde 6 sıçan olacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1 Gruplar

Grup 1	Kontrol grubu (asetilsistein uygulanmayan grup)
Grup 2	Tedavi grubu (asetilsistein uygulanan grup)

- 2. günde 2. Gruptaki sıçanların sol nasal pasajına günde 2 kez olacak şekilde her gün aynı saatte, asetilsistein(Asist® Bilim İlaç San.ve Tic.Aş, İstanbul Türkiye) her damlada 0.1 ml (10mg),(300mg/3ml) olacak şekilde damlatılmıştır. Sıçan her nefes alıp vermede damlatılan solüsyonu nazal kavite içerisine çekmektedir.



Şekil 1.İntranazal ilaç uygulaması

- 1. Grup kontrol grubudur ve 7. güne kadar başka işlem yapılmamıştır.
- 7. Günde tüm ratlara Ksilazin15mg/kg ve Ketamin Hidroklorid 60mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Nazal mukozanın tahrişini önlemek için inhalasyon anestezisinden kaçınılmıştır. Anestezi altında tüm ratlardan intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edilmiştir.



Şekil 2. Sıçanın burun ve çenesinin ortaya koyulması

- Daha sonra sıçanların burun ve paranasal sinüsleri ve üst çenede spesimene dahil edilerek gözlerin 0.1 mm alt seviyesinden blok halinde steril şekilde çıkarılmıştır.
- Çıkarılan bu parçalardan posterior nazal kaviteden kültür çubukları ile kültür alınıp kanlı ağara ekilmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji bölümünde etüvlendi. Etüvde 48 saat bekletilen materyallerde üreme olup olmadığı değerlendirilmiştir.
- Sakrifiye edilen ratların maksiller sinüs, septum mukozası, sinüs mukozaları örneklenip, alınan bu örnekler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji ve Bezmî Alem Üniversitesi Biyokimya bölümünde incelenmiştir.
- Patolojik olarak sinüs mukoza değişiklikleri, submukozal gland hipertrofisi, inflamasyon, subepitelyal ödem, vasküler konjesyon, goblet hücre hiperplazisi histopatolojik olarak gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

3.1 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra alınan doku örneklerinin yarısı histopatolojik incelemeler için %10 tamponlanmış formaldehit içine ayrılmıştır. Sıçanlara ait nazal mukoza örnekleri 24 saat % 10'luk tamponlanmış nötral formalinde tespit edilip, tespit işlemi sonrası rutin doku takip işleminden (Leica TP 1020, Nussloch, Germany) geçirilen dokulara 4-6 saat %10'luk formik asit ile dekalsifikasyon yapılmıştır. Bu dokulardan parafin bloklar hazırlanarak bu bloklardan 4 µmetrelik kesitler yapıldı ve kesitler Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyanmış olup, boyanan kesitler ışık mikroskobunda (Olympus Cx41) tek kör yöntem ile değerlendirilmiştir.

1. Submukoz bez hipertrofisi: 3x100 büyütmede, bir bölümde görünen submukoz bezlerinin sayısına göre bir skor sistemi atanmıştır: 0 (<3 bez), 1 (3-10 bez), 2 (11-30 bez)) veya 3 (>30 bezleri).

2. İnflamasyon:x100 büyütmede, submukozadaki lenfositlerin, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL'ler) ve mast hücrelerinin (MC'ler) ayrı ayrı sayılması ve aşağıdaki şekilde puanlanmıştır: 0 (20 lenfosit, PMNL, MC yok), 1 (21-50 lenfosit, 1-2 PMNL, 1-2 MCs), 2 (51-80 lenfosit, 3-10 PMNL, 3-10 MC) ve 3 (81-120 lenfosit, >10 PMNL, >10 MCs).

3. Subepitelyal ödem, vasküler konjesyon: x200 büyütmede, 0 (hiçbiri), 1 (hafif), 2 (orta) veya 3 (ağır) derecesine göre bir puan verilecek şekilde hesaplanmıştır(25).

3.2 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra alınan doku örneklerinin yarısı histopatolojik incelemeler için %10 tamponlanmış formaldehit içine ayrılmıştır. Diğer kalan yarısı da biyokimyasal analizler için kuru ependorf tüplerine alındı ve çalışma yapılıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır.

Biyokimya için ayrılan doku örnekleri tartılıp, 1xPBS içinde seramik bilyelerle homojenize edildikten sonra +4°C'de 15000 rpm'de 30 dakika santrifüj edilip, süpernatant kısmı ayrılıp Bradford yöntemiyle protein miktarı ölçüldükten sonra dokulara ait tüm analizler bu süpernatant üzerinden devam edilerek yapılmıştır.

Sakrifikasyon sırasında intrakardiyak olarak jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 15 dakika bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrılmıştır. Serumlar alikotlandıktan sonra çalışma yapılıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.2.1 Enflamasyon Biyobelirteçlerinin Ölçümü

Hayvanlardan homojenize edilen doku ve serum örneklerindeki IL1 β (Elabscience: E-EL-R0012, Texas, USA), IL6 (Elabscience: E-EL-R0015, Texas, USA) ve TNF α (Elabscience: E-EL-R0019, Texas, USA) düzeyleri ticari olarak satın alınan ELISA kiti ile fotometrik yöntemlerle çalışılmıştır. Sonuçlar serumlar için pg/mL; doku örnekleri için pg/mL mg protein olarak verilmiştir.

3.2.2 Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Ölçümü

Hayvanlardan homojenize edilen doku ve serum örneklerindeki total antioksidan seviye, total oksidan seviye, total tiyol ve natif tiyol aşağıda belirtilen fotometrik yöntemlerle çalışılmıştır. Disülfid düzeyi ve oksidatif stres indeksi ise matematiksel hesapla bulunmuştur.

3.2.2.1 Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir(26).

3.2.2.2 Total Oksidant Seviye (TOS)

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol aralık ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir ve tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir(27).

3.2.3 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stres indeksi, Total Oksidatif Stres (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek hesaplanmıştır(28).

3.2.4 Tiyol-Disülfit Homeostazisi

Oksidatif stresin yeni bir göstergesi olan tiyol-disülfit homeostazisini ölçmek için serumdaki total tiyol, natif tiyol düzeyleri Erel ve arkadaşları tarafından geliştirilen otomatize fotometrik yöntemle ölçüldü(29). Disülfit düzeyleri ise Total tiyol ile natif tiyol farkının yarısı olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda iki grup arasında mikrobiyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak bu parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir.

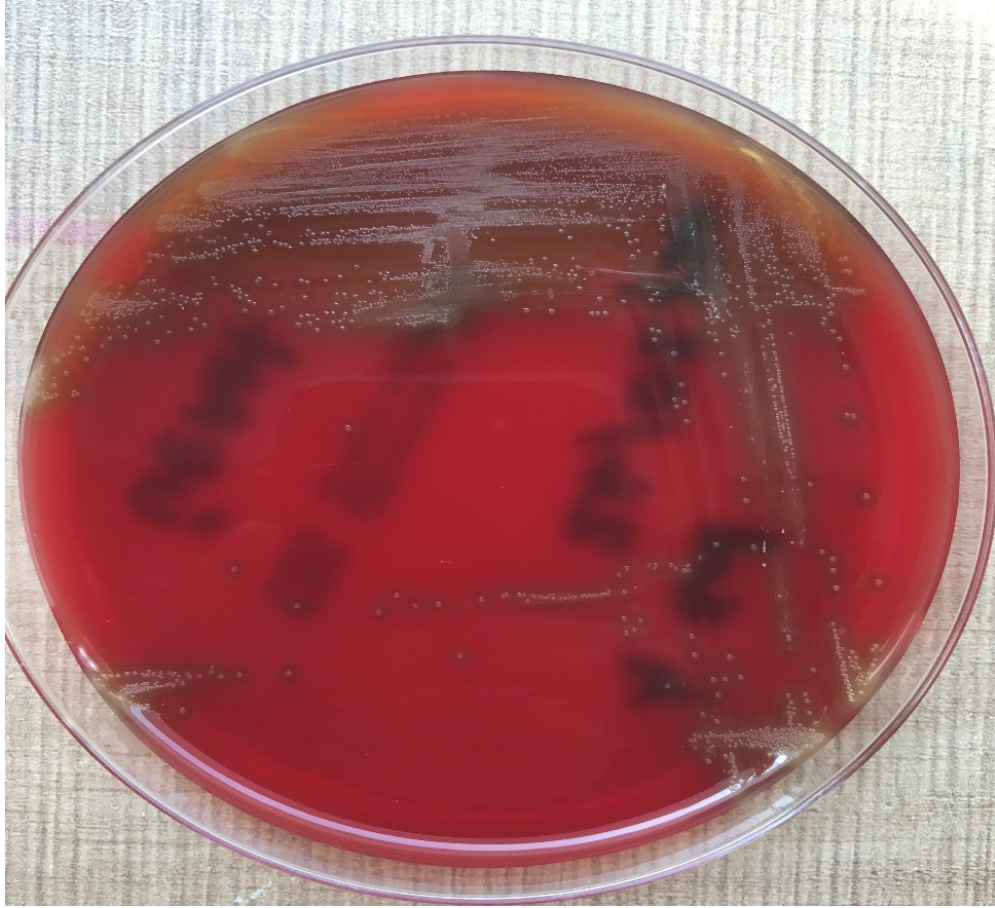
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS Sürüm 20 programı (IBM Corporation; Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, medyan ve standart sapma) yapıldı. Nitel değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımsız iki gruptaki anormal dağılım gösteren kantitatif değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1 MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Yapılan değerlendirmelerde sıçanlara intranazal olarak verilen streptococcus pneumoniae tip 19 suşu ratlarda akut sinüzit oluşturması için verilmiştir. Sol nasal pasaja 0.1 ml dozunda uygulanan bu yöntemle ratların 11 tanesinde kültürde üreme olduğu görülmüştür. Sadece 1 ratta üreme olmadığı görülmüştür. Streptococcus pneumoniae verilen ratlar akut rinosinüzit kabul edilmiştir. Alınan kültürlerde optokin testi pozitif çıkmıştır.



Şekil 3. Kanlı agar streptococcus pneumoniae üremesi

4.2 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik yapılan değerlendirmede kontrol grubu ve asetilsistein tedavisi verilen grup karşılaştırılmıştır. Mukozal ödemin derecelendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

4.2.1 İNFLAMASYON BULGULARI

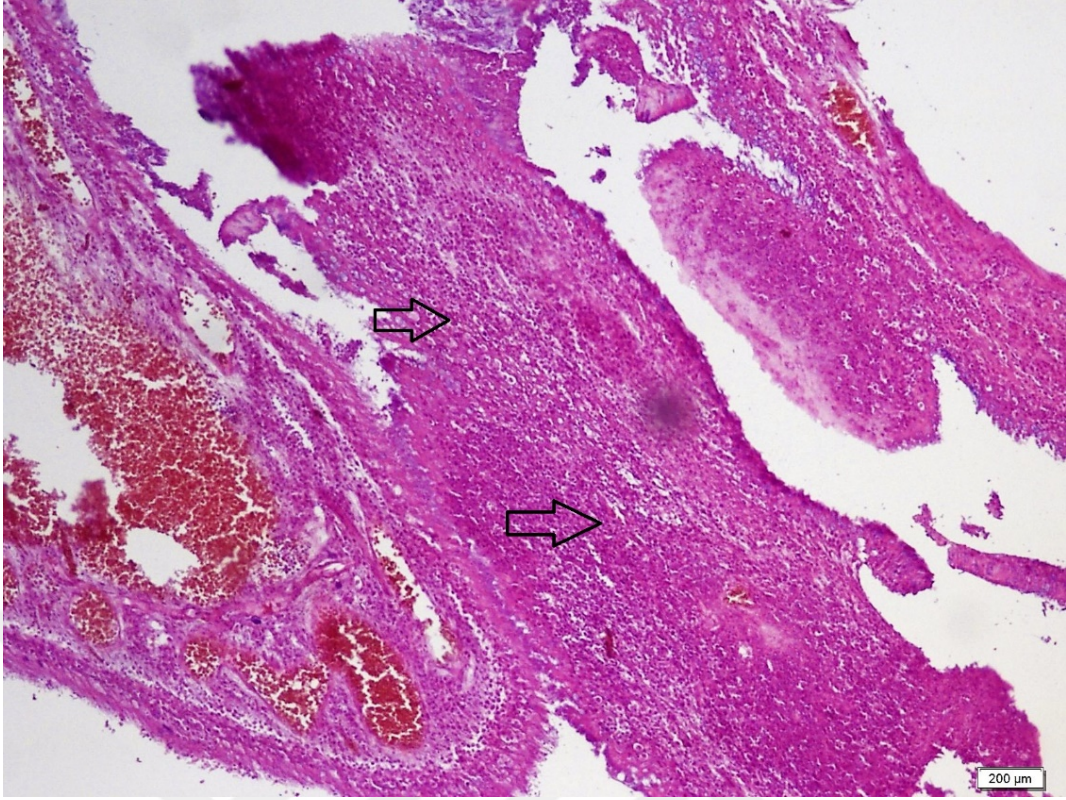
Kontrol grubu ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sıçanların 3'ünde (%50) hafif şiddette, 2'sinde(%33.3) orta şiddette, 1'inde (%16.7) şiddetli derecede inflamasyon tespit edilmiştir. Tedavi grubunu oluşturan 6 sıçanın 5'inde (%83.3) inflamasyon derecesinin normal derecede olduğu ve sadece 1'inde (%16.7) orta şiddette inflamasyon tespit edilmiş olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.025$) (Tablo 2).

Tablo 2 İnflamasyon Derecesi

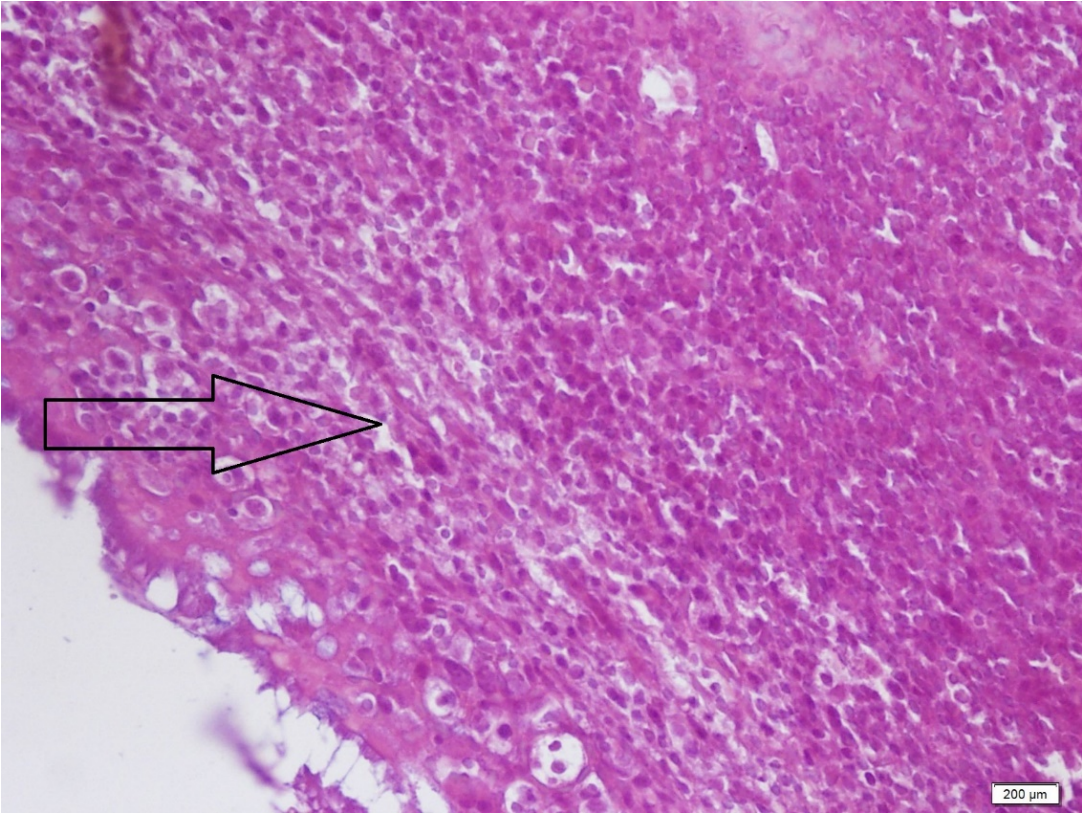
		Kontrol	Tedavi	p-değeri
İnflamasyon	Normal	n	0	4
		%	0.0	83.3
	Hafif	n	3	0
		%	50.0	0.0
	Orta	n	2	1
		%	33.3	16.7
	Şiddetli	n	1	0
		%	16.7	0.0

^aPearson Chi-Square, * $p<0.05$

İnflamasyon bulguları histopatolojik olarak x100 ve x400mikroskopik incelemede gösterilmiştir (Şekil4, 5).



Şekil 4.İnflamasyon(x100)(HXE)



Şekil 5.İnflamasyon (x400)(HXE)

4.2.2 GOBLET HÜCRE HİPERPLAZİSİ

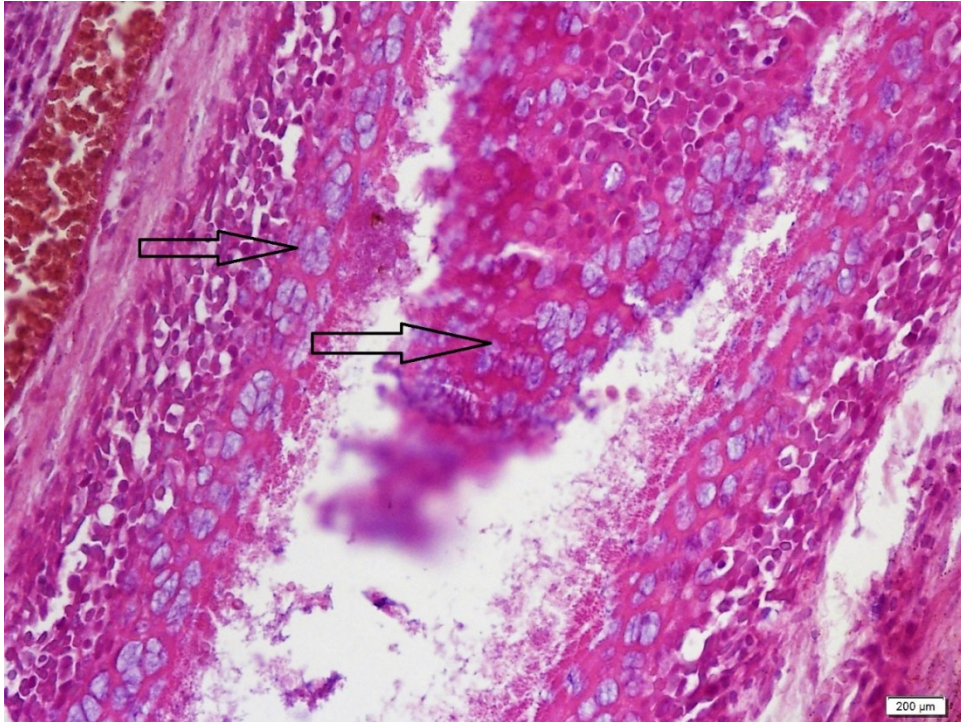
Tedavi grubu ve kontrol grubunda goblet hücre hiperplazisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol grubunu oluşturan ratların 6'sında(%100) hafif derecede goblet hücre hiperplazisi tespit edilmiştir. Tedavi grubunu oluşturan ratların 1'inde(%16.7) orta derecede,1 tanesinde (%16.7) hafif derecede goblet hücre hiperplazisi tespit edilmiştir. Tedavi grubunu oluşturan ratların 4'ünde(%66.7) goblet hücre hiperplazisinin normal derecede olduğu görülmüş olup, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.014)(Tablo 3).

Tablo 3Goblet Hücre Hiperplazisi

		Kontrol	Tedavi	p-değeri
Goblet Hiperplazi	Normal	n	0	4
		%	0.0	66.7
	Hafif	n	6	1
		%	100	16.7
	Orta	n	0	1
		%	0.0	16.7

^aPearson Chi-Square, *p<0.05

Goblet hücre hiperplazisi histopatolojik olarak x200 mikroskopik incelemede gösterilmiştir (Şekil 5).



Şekil 6. Goblet Hücre Hiperplazisi (x200)(H&E)

4.2.3 VASKÜLER KONJESYON

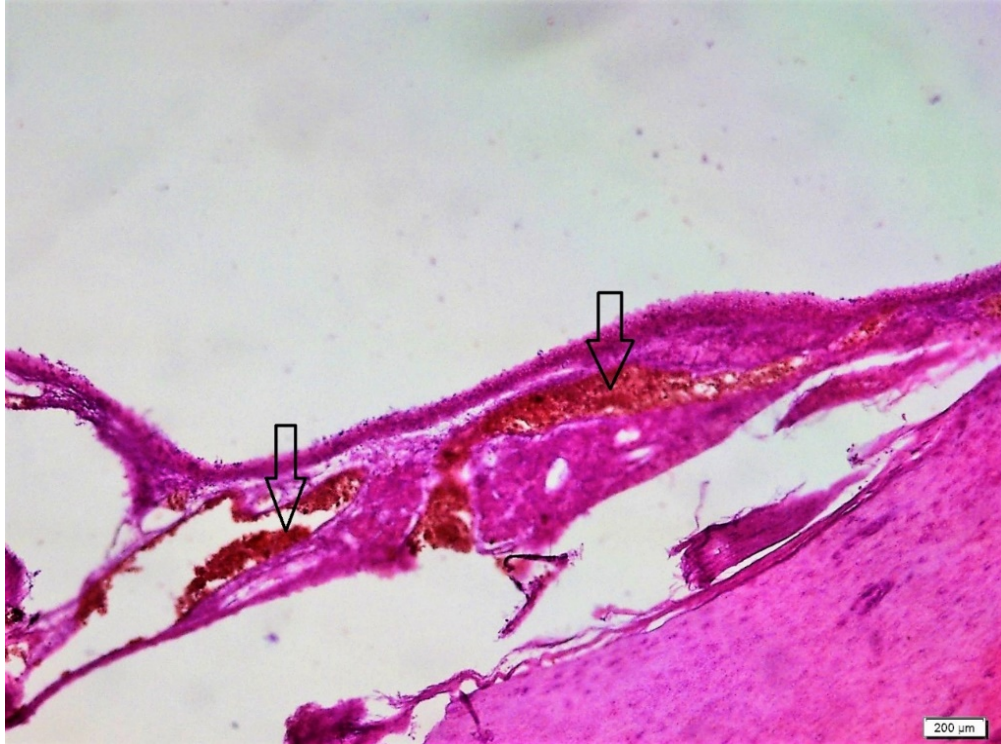
Tedavi ve kontrol grubunda vasküler konjesyon açısından anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunu oluşturan ratların 4'ünde (%66.7) hafif derecede, 2'sinde (%33.3) şiddetli derece vasküler konjesyon tespit edilmiştir. Tedavi grubunu oluşturan ratların 1'inde (%16.7) şiddetli derecede, 1'inde (%16.7) hafif derecede, 4'ünde (%66.7) normal derecede vasküler konjesyon tespit edilmiş olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.032$)(Tablo 4).

Tablo 4 Vasküler Konjesyon

		Kontrol	Tedavi	p-değeri
Vasküler Konjesyon	Normal	n	0	4
		%	0.0	66.7
	Hafif	n	4	1
		%	66.7	16.7
	Orta	n	0	1
		%	0.0	16.7
	Şiddetli	n	2	0
		%	33.3	0.0

^aPearson Chi-Square, * $p<0.05$

Vasküler konjesyon histopatolojik olarak x200 mikroskopik incelemede gösterilmiştir (Şekil 6).



Şekil 7. Vasküler Konjesyon (x200)(H&E)

4.2.4 SUBMUKOZAL BEZ HİPERTROFİSİ

Tedavi ve kontrol grubunda submukozal bez hipertrofisi açısından anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubunda bulunan ratların 6'sında(%100) orta şiddette submukozal bez hipertrofisi tespit edildi. Tedavi grubunda bulunan ratların 1'inde(%16.7) hafif şiddette, 5'inde(%83.3) normal şiddette submukozal bez hipertrofisi izlenmiş olup gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002)(Tablo 5).

Tablo 5 Submukozal Bez Hipertrofisi

		Kontrol	Tedavi	p-değeri	
Submukozal Bez Hipertrofisi	Normal	n	0	5	
		%	0.0	83.3	
	Hafif	n	0	1	^a 0.002*
		%	0.0	16.7	
	Orta	n	6	0	
		%	100.0	0.0	

^aPearson Chi-Square, *p<0.05

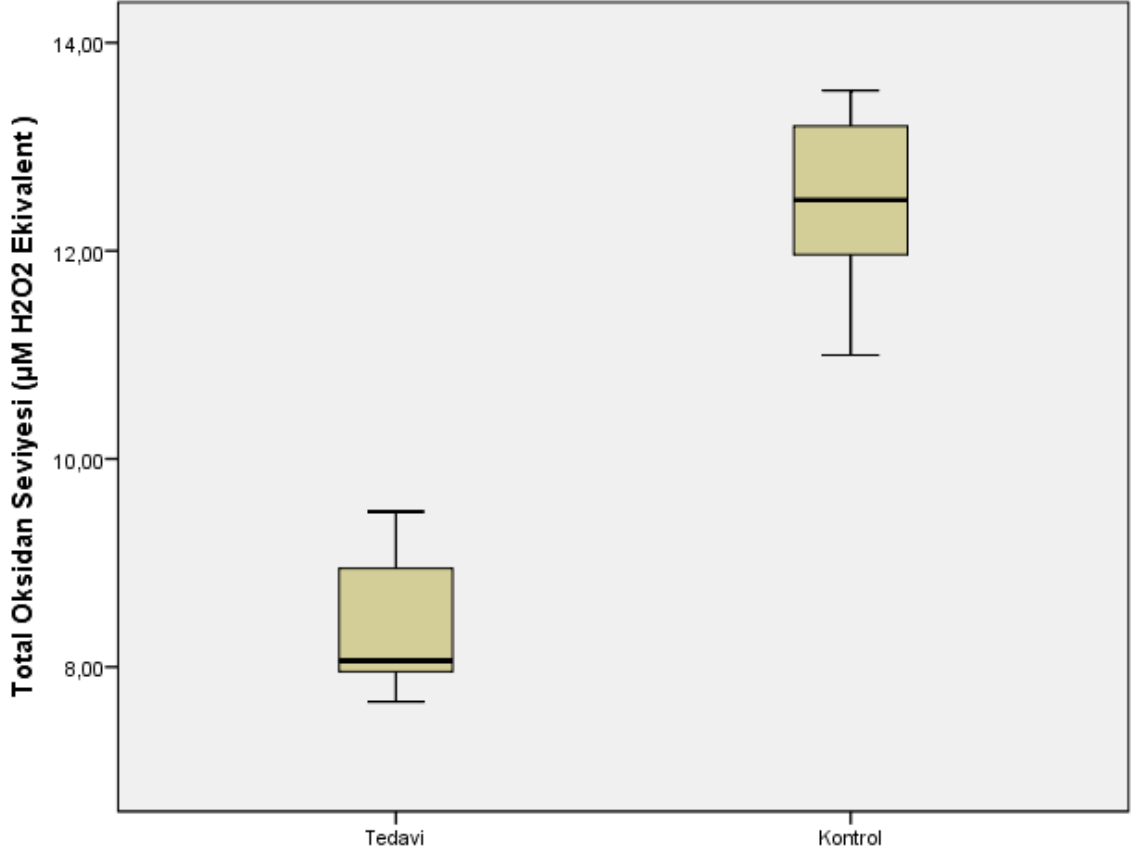
4.3 BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Biyokimyasal olarak değerlendirme doku ve serum değerleri ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplar arasında ortalama, ortanca, standart sapma, p değeri hem doku hem serum değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Tablo 6 Serum Biyokimya Parametreleri

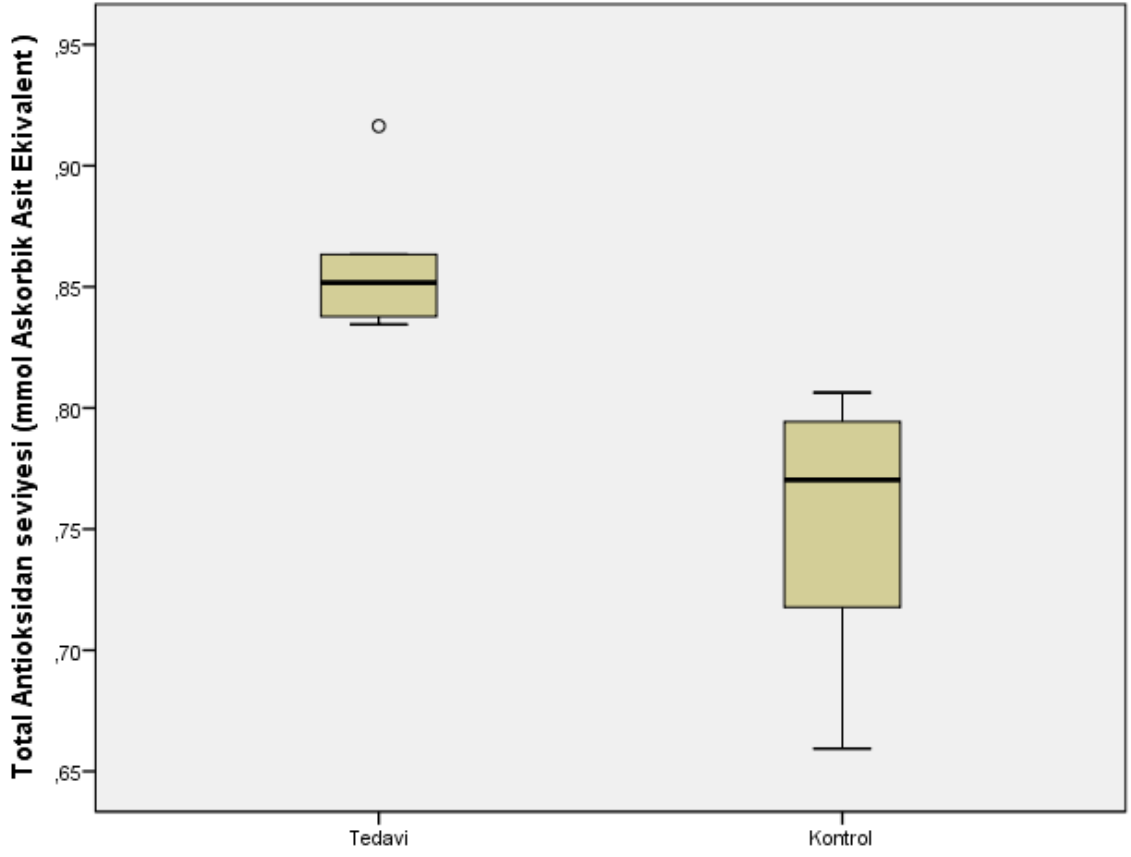
Örneklem Sayısı		Tedavi n:6	Kontrol n:6	p değeri
Total Oksidan Seviye	<i>Ortalama ± SD</i>	8.36308 ± 0.70188	12.44618 ± 0.95598	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	8.05878 (7.66501-9.49321)	12.48764 (10.99753-13.54123)	
Total Antioksidan Seviye	<i>Ortalama ± SD</i>	0.85926 ± 0.03034	0.75305 ± 0.05611	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	0.85174 (0.83452-0.91638)	0.77028 (0.65936-0.80634)	
Oksidatif Stres İndeksi	<i>Ortalama ± SD</i>	9.72794 ± 0.65962	16.66509 ± 2.39631	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	9.54924 (9.08654-10.99488)	16.32407 (13.84551-20.53679)	
IL-1β	<i>Ortalama ± SD</i>	124,29553 ± 8.15778	166,95216 ± 13,45748	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	123,76079 (113,04082-137,10006)	162,57854 (154,17231-18771743)	
IL-6	<i>Ortalama ± SD</i>	45.28417 ± 7.40932	89.32870 ± 8.53168	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	43.71587 (36.91538-58.38904)	88.48587 (79.32324-100.82229)	
TNF-α	<i>Ortalama ± SD</i>	349.24219 ± 38.64381	518.67500 ± 11.30486	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	345.75991 (290.73344-396.31557)	522,35549 (500.60736-529.13471)	
Total Tiyol Seviyesi	<i>Ortalama ± SD</i>	415.34542 ± 26.76459	350.17470 ± 36.84127	0.01
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	413.75739 (374.53195-456.54405)	360.05141 (303.00285-391.21329)	
Natif Tiyol Seviyesi	<i>Ortalama ± SD</i>	330.13927 ± 8.60067	249.07452 ± 25.69321	0.004
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	329.68097 (319.87406-344.08913)	253.44446 (218.52451-287.49818)	
Disülfid Seviyesi	<i>Ortalama ± SD</i>	42.60308 ± 12.54780	50.55008 ± 26.92595	0.873
	<i>Ortanca (Aralık)</i>	40.31779 (27.32895-64.95167)	44.07261 (21.77438-84.56591)	

Biyokimyasal deęerlerden serum total oksidan seviyesi deęerlendirmede tedavi grubunda total oksidan seviyenin anlamlı Őekilde dūŐtūęu grlmūŐtur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuŐtur($p=0.004$).



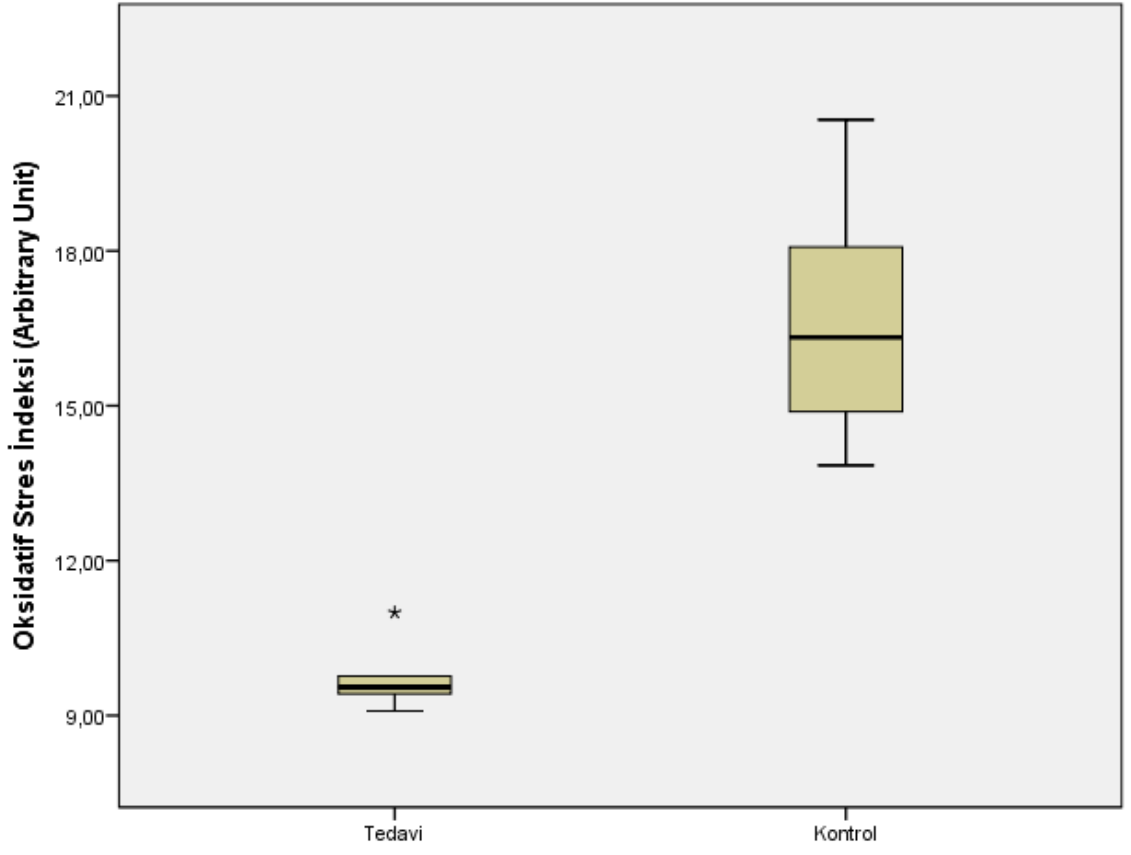
Şekil 8.Serum total oksidan seviyeleri

Total antioksidan seviyesinin değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.Tedavi grubunda antioksidan seviye anlamlı Şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.004$).



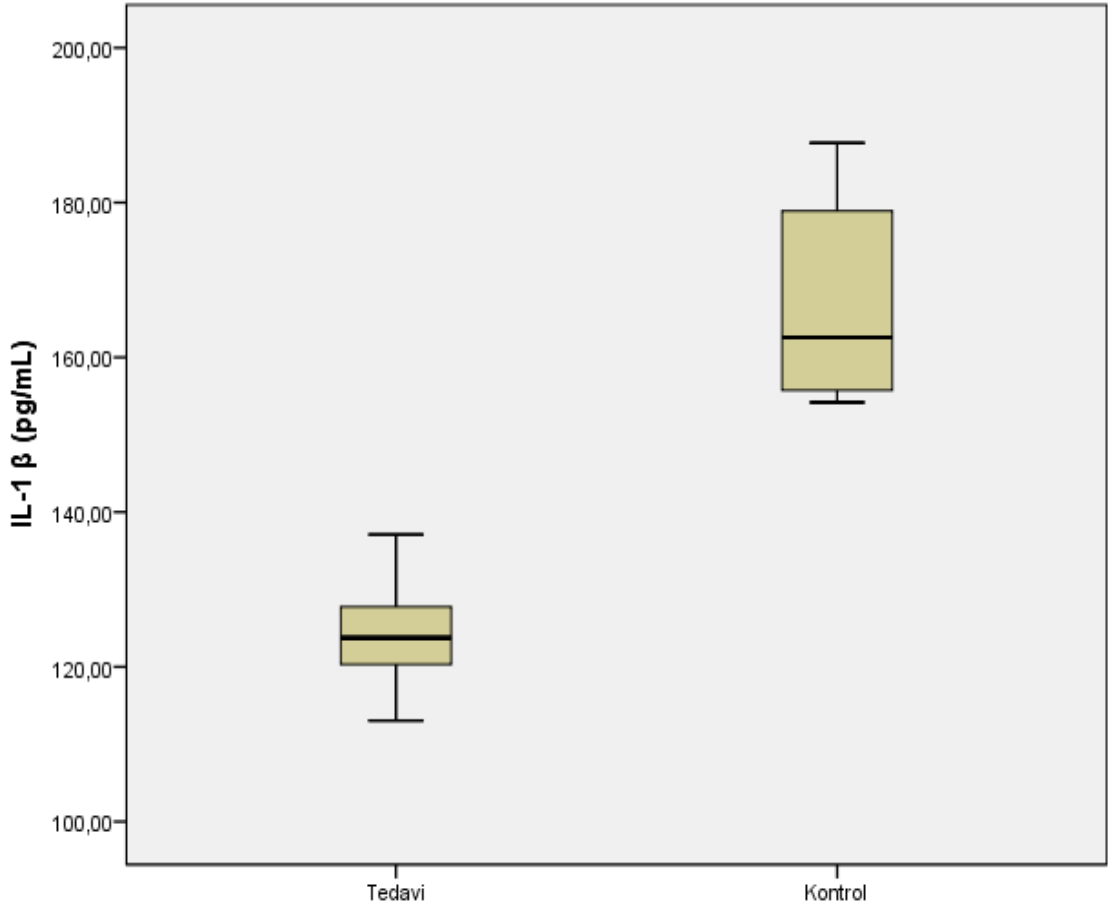
Şekil 9. Serum antioksidan seviyeleri

Oksidatif stres indeksinin değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.004$).



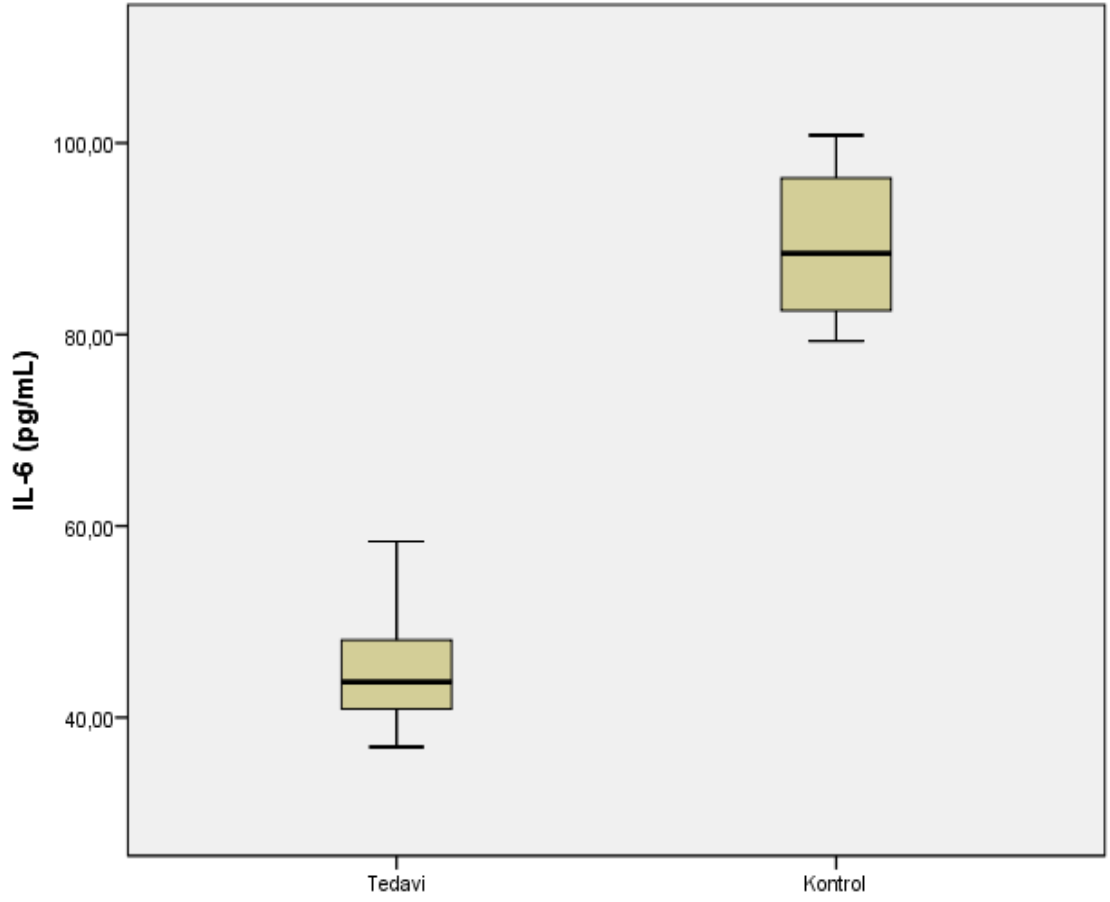
Şekil 10. Serum oksidatif stres indeksi

İnterlökin 1 beta serum değerlerine bakıldığında inflamatuvar parametrede tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiştir ($p = 0.004$).



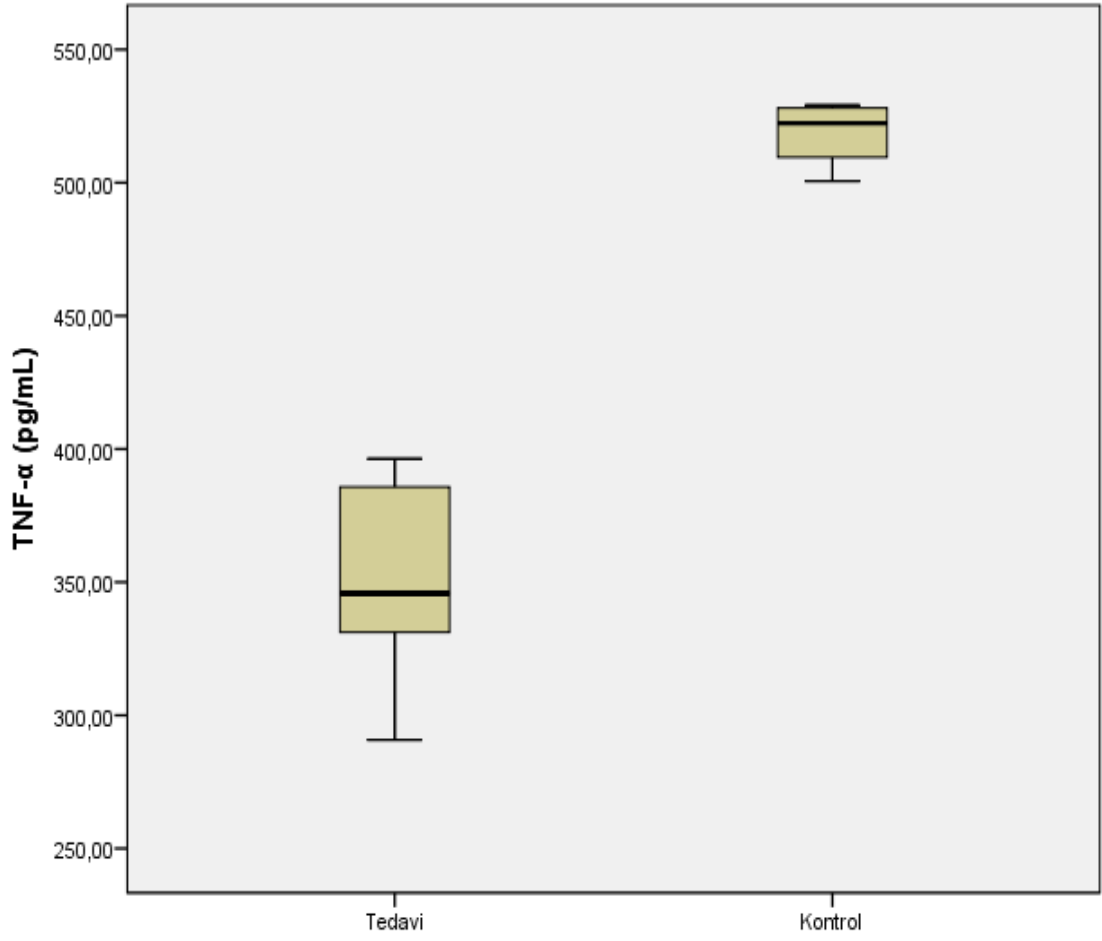
Şekil 11. Serum interlökin 1 beta seviyeleri

Serum interlökin 6 seviyesinde tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptanmıştır. p değeri 0.004 bulunmuştur.



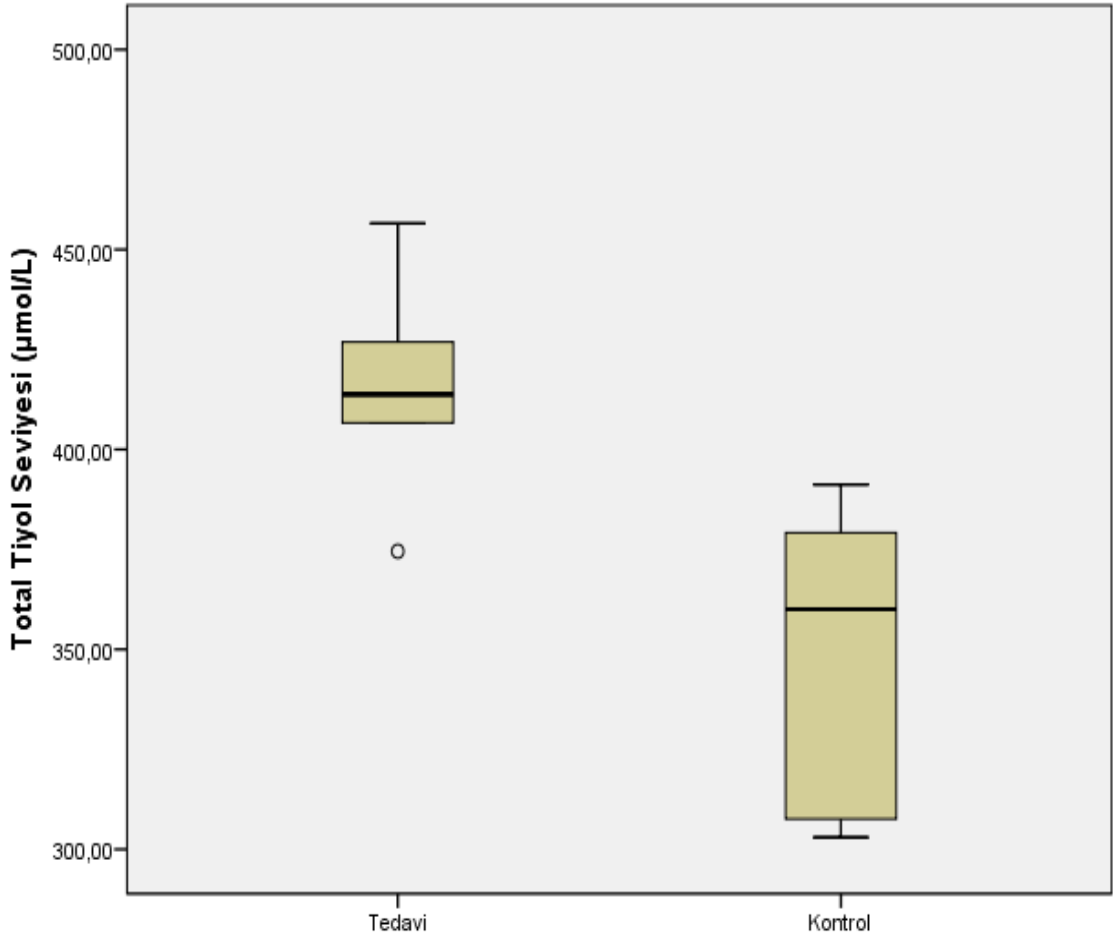
Şekil 12.Serum interlökin 6 seviyeleri

Tümör nekroz faktör alfa düzeyi tedavi grubunda düşük olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. p değeri 0.004 bulunmuştur.



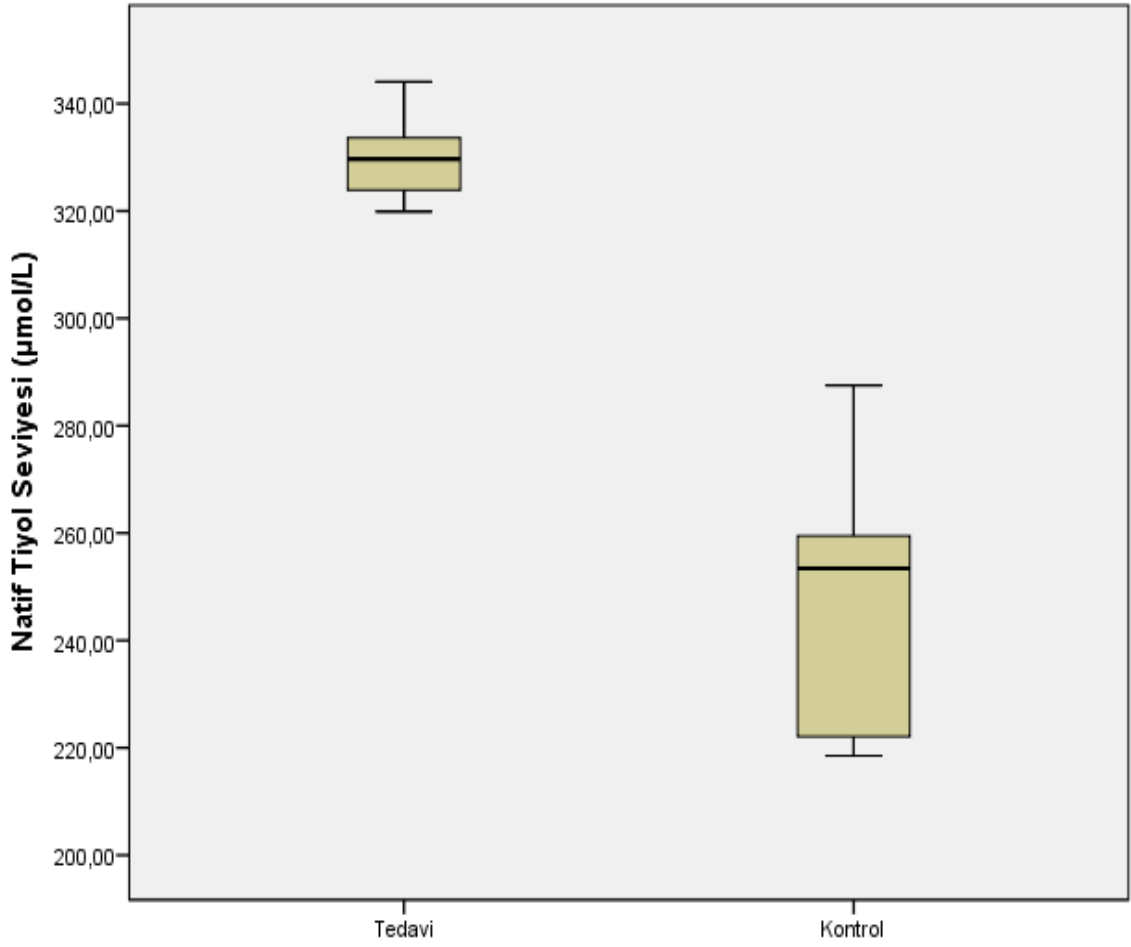
Şekil 13.Serum TNF-alfa seviyeleri

Serum total tiyol seviyesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farkınanlamlı olduğu görülmüştür($p=0.004$).



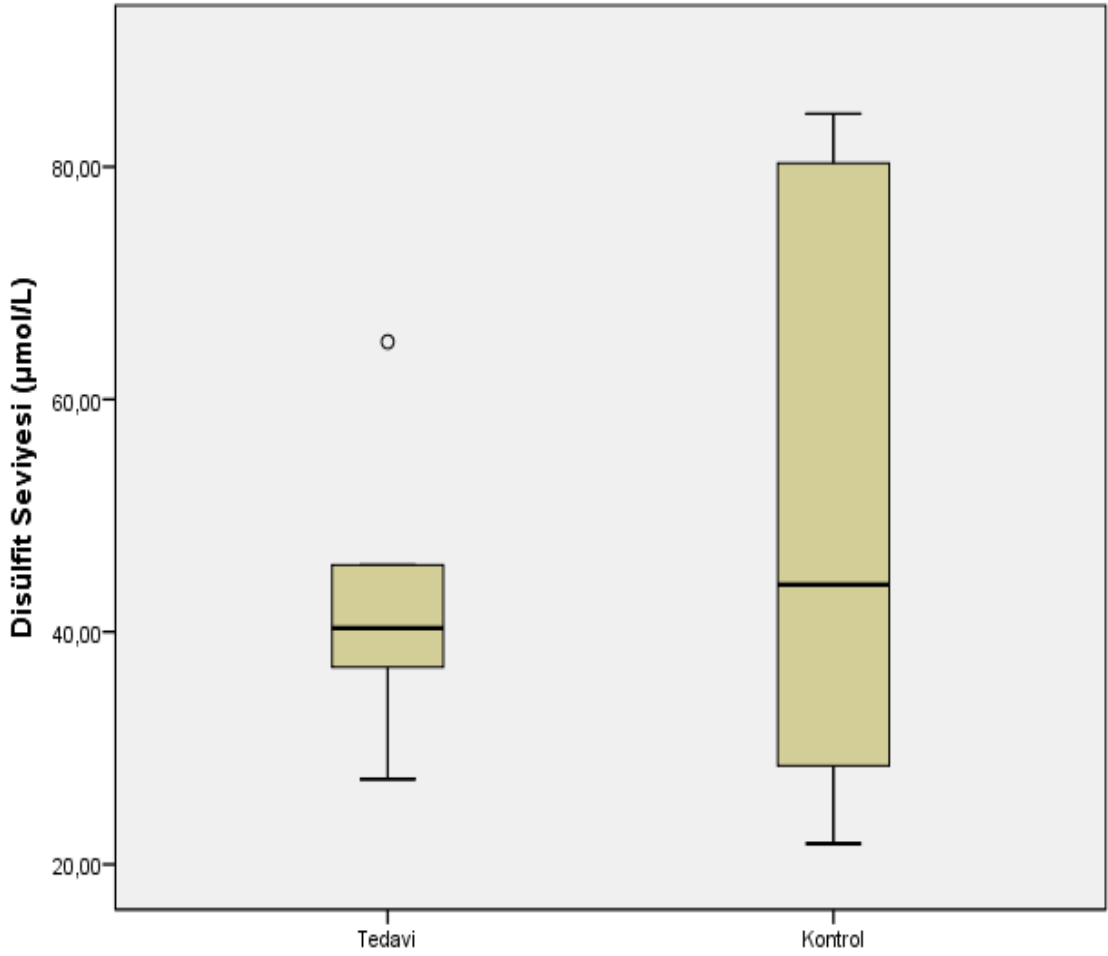
Şekil 14.Serum total tiyol seviyeleri

Serum natif tiyol seviyesi değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p = 0.01$).



Şekil 15. Serum natif tiyol seviyeleri

Serum disülfid değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. $p = 0.873$ bulunmuştur.



Şekil 16.Serum disülfid seviyeleri

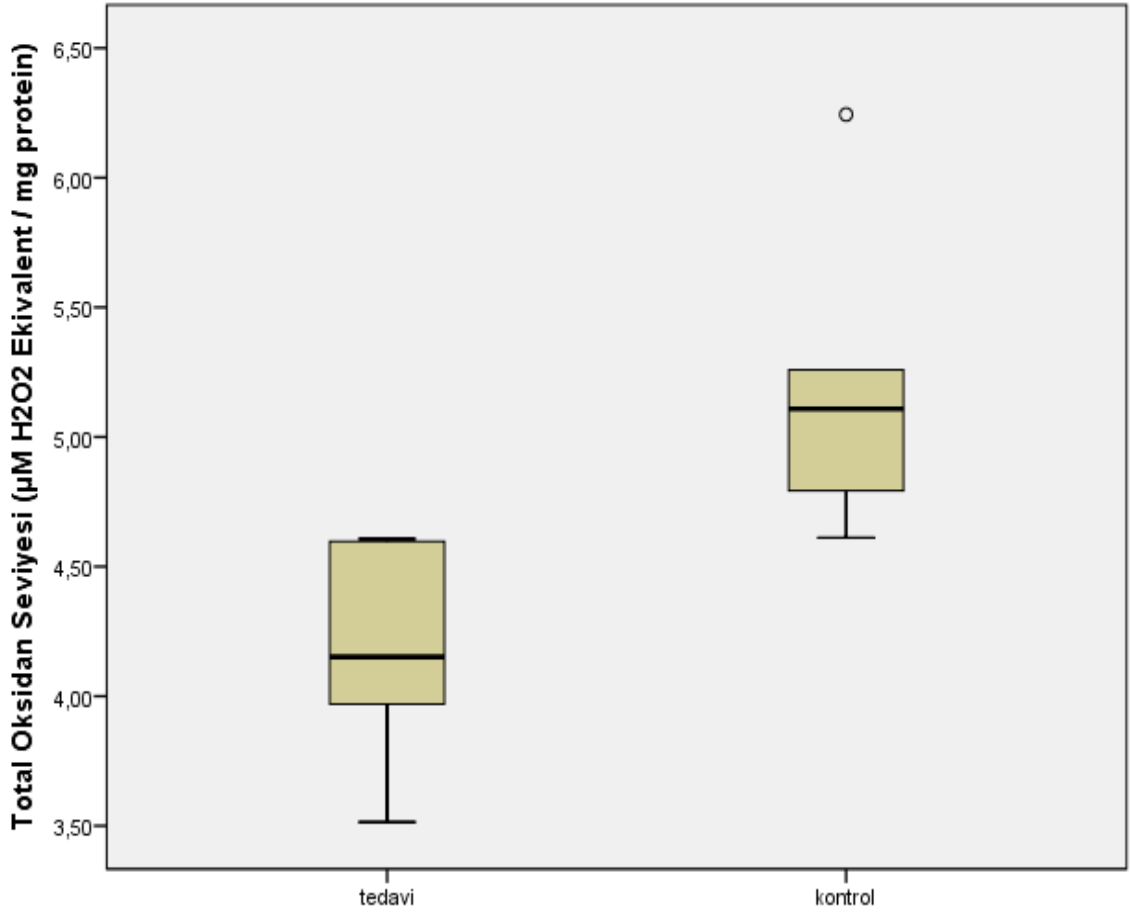
Biyokimyasal olarak doku parametreleri değerlendirilmiştir. Değerlendirmede ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerler ve p değerleri tablo şeklinde gösterilmiştir. Tedavi grubundaki tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 7 Doku Biyokimya Parametreleri

Örneklem Sayısı		Tedavi (n:6)	Kontrol (n:6)	<i>P</i> <i>değeri</i>
Total Oksidan Seviyesi	<i>Ortalama</i> ± <i>SD</i>	4.16528 ± 0.41074	5.18719± 0.57413	0.004
	<i>Ortanca</i> <i>(Aralık)</i>	4.15171 (3.51458-4.60680)	5.10847 (4.61116-6.24379)	
Total Antioksidan Seviyesi	<i>Ortalama</i> ± <i>SD</i>	0.69542 ± 0.05292	0.49062 ± 0.04726	0.004
	<i>Ortanca</i> <i>(Aralık)</i>	0.69215 (0.63761-0.77662)	0.47909 (0.43119-0.57042)	
Oksidatif Stres İndeksi	<i>Ortalama</i> ± <i>SD</i>	6.02288 ± 0.78829	10.68433 ± 1.90831	0.004
	<i>Ortanca</i> <i>(Aralık)</i>	5.99158 (4.81057-7.14496)	10.13278 (9.15706-14.48021)	
IL-1β	<i>Ortalama</i> ± <i>SD</i>	77.69942± 7.44342	115.34877 ± 8.85885	0.004
	<i>Ortanca</i> <i>(Aralık)</i>	76.70633 (67.08203-89.91117)	116.60240 (104.91624-128.85202)	
IL-6	<i>Ortalama</i> ± <i>SD</i>	40.66823± 2.49106	57.47036 ± 4.27103	0.004
	<i>Ortanca</i> <i>(Aralık)</i>	41.15827 (37.06269-43.07128)	58.60994 (50.08558-61.81558)	
TNF-α	<i>Ortalama</i> ± <i>SD</i>	119.08744 ± 10.76838	228.20742 ± 33.74506	0.004
	<i>Ortanca</i> <i>(Aralık)</i>	121.17482 (100.27424-131.59855)	213.36381 (202.98889-286.80609)	

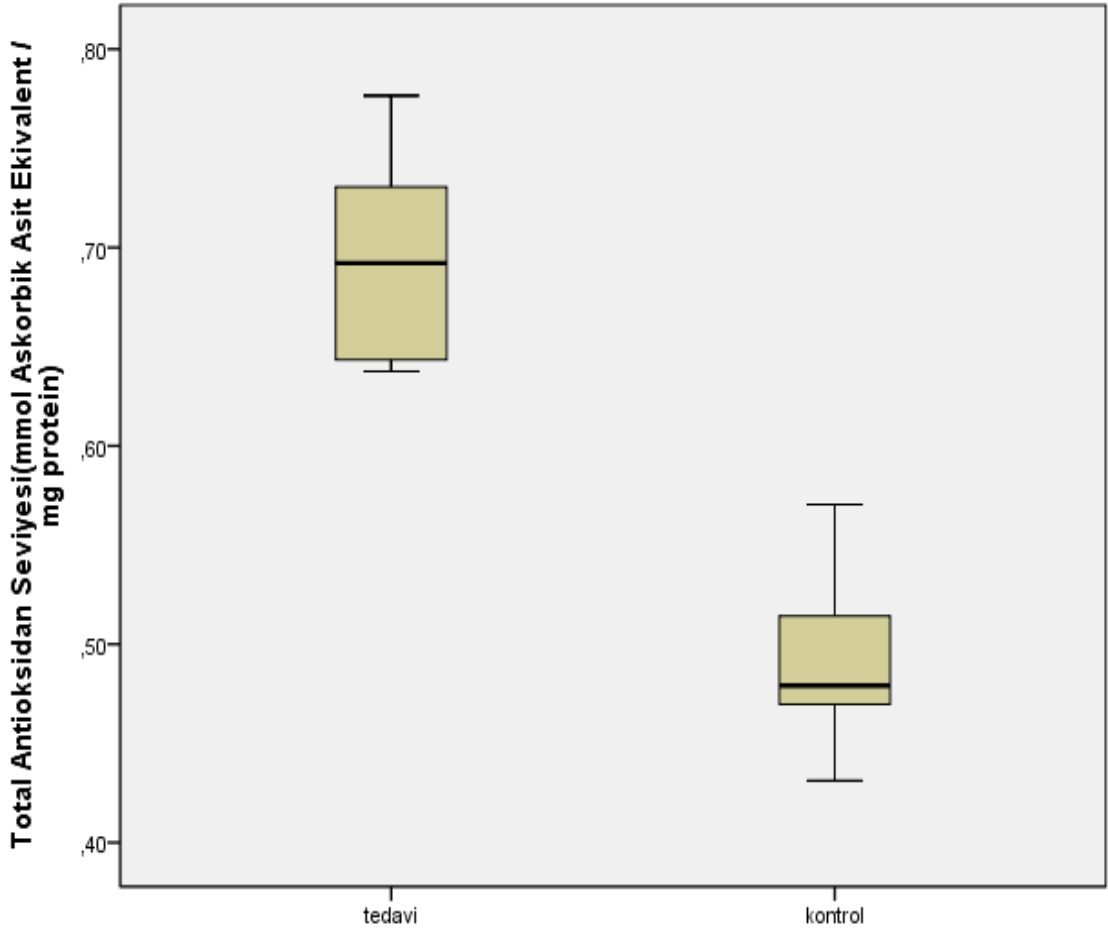
Yapılan değerlendirmelerde doku düzeyinde araştırması yapılan total oksidan seviyesi, total antioksidan seviyesi, oksidatif stres indeksi, interlökin 1 beta, interlökin 6, tümör nekroz faktör alfa'nın ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ve p değerleri gösterilmiştir. P değerleri tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Total oksidan seviyesinin doku biyokimyasal araştırmasında p değeri 0.004 bulunmuştur. Doku biyokimyasal değerlendirmede tedavi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur.



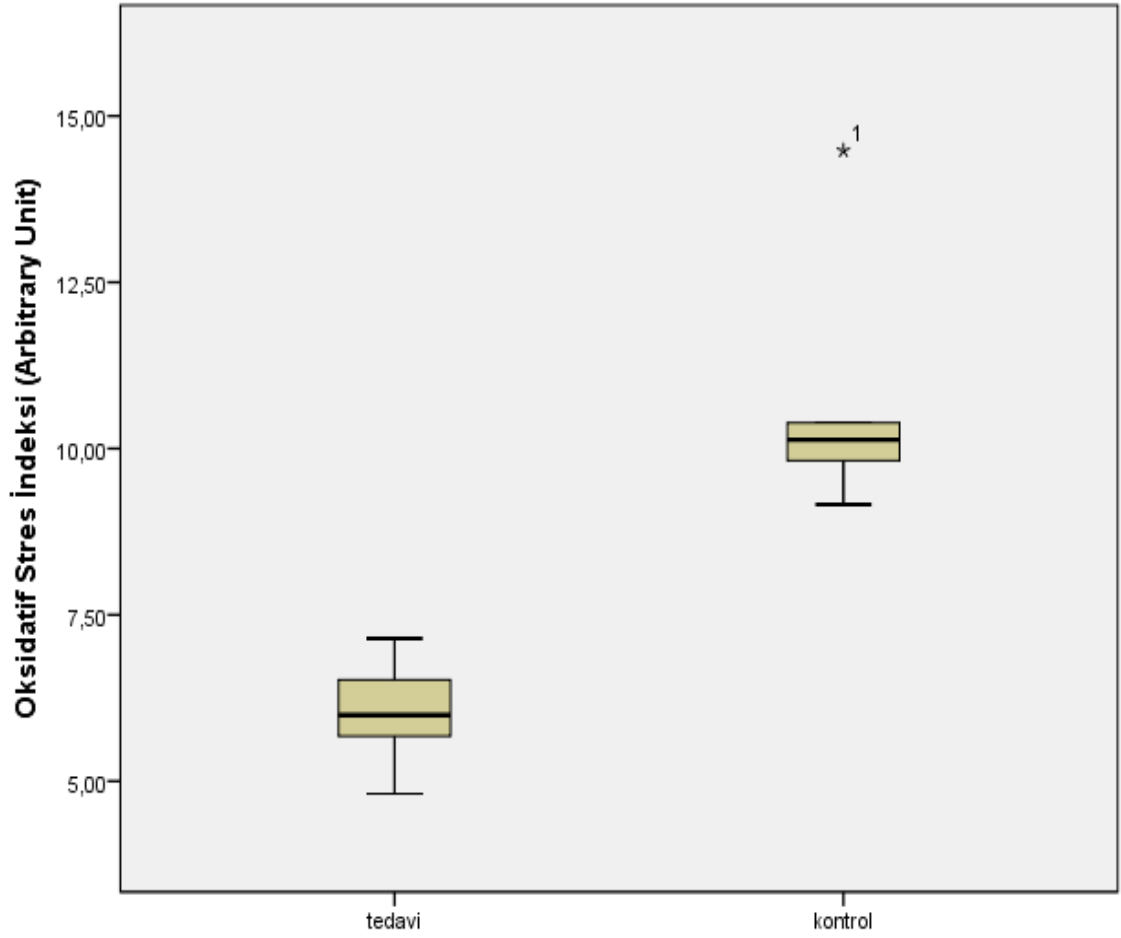
Şekil 17.Doku total oksidan seviyeleri

Total antioksidan seviyesi değerlendirmesinde tedavi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p = 0.004$).



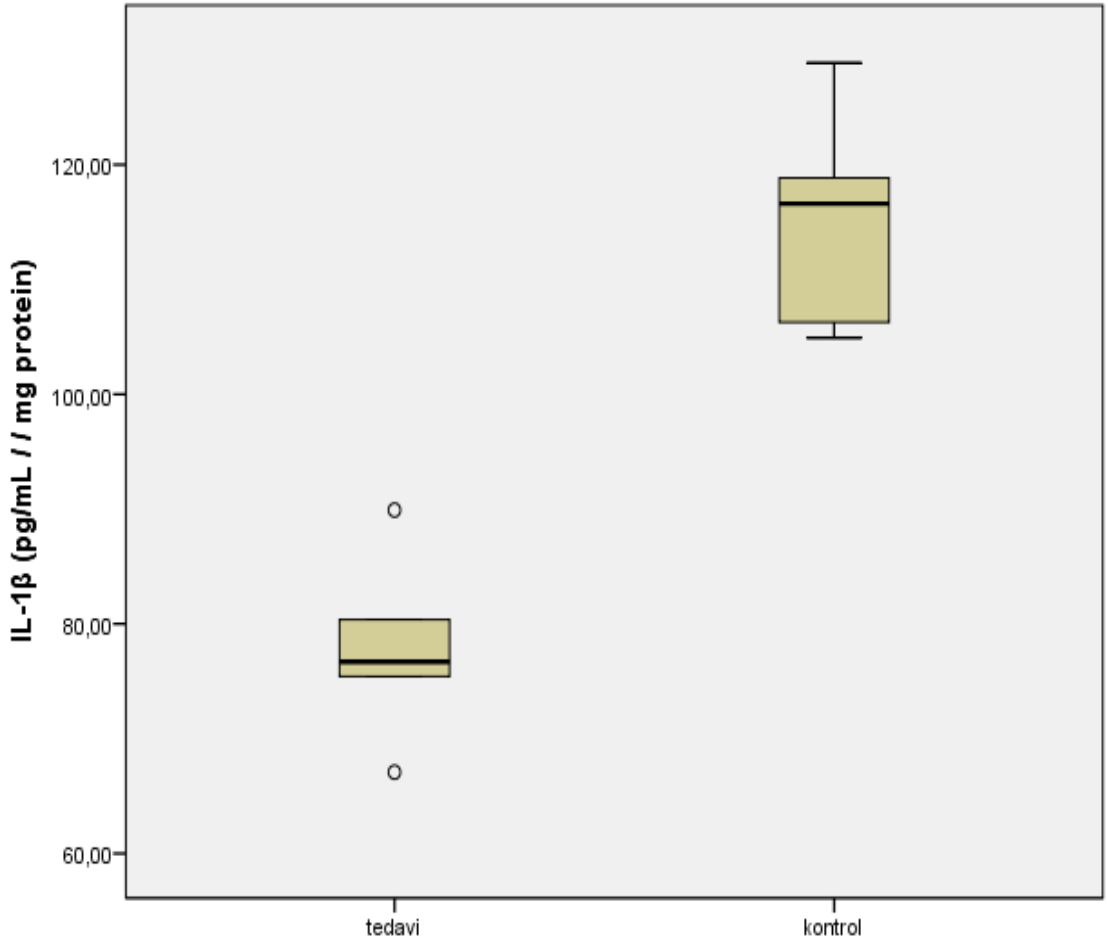
Şekil 18. Doku total antioksidan seviyeleri

Oksidatif stres indeksi araştırmasında kontrol ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p = 0.004$).



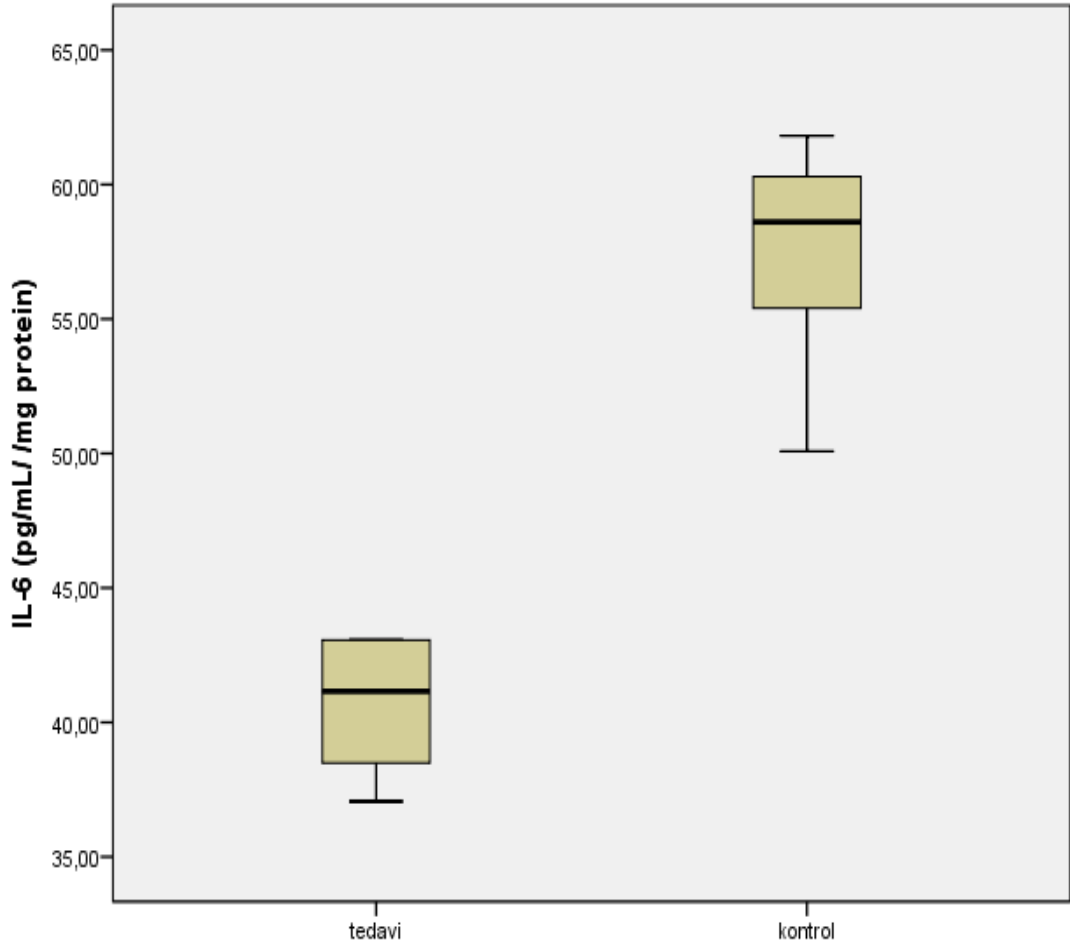
Şekil 19.Doku oksidatif stres indeksleri

İnterlökin 1 betanın doku biyokimyasal araştırmasında kontrol ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi grubun da interlökin 1 beta düzeyi daha düşük bulunmuştur (p=0.004).



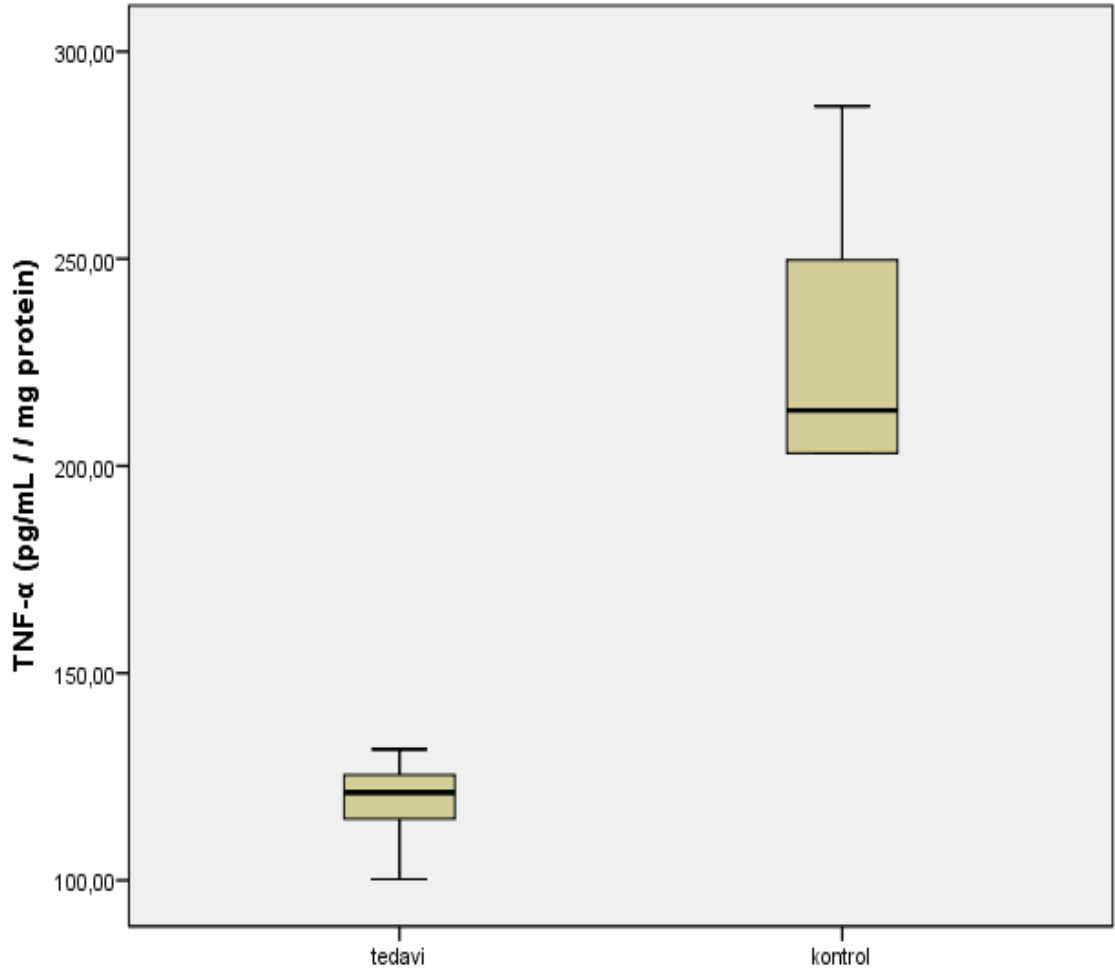
Şekil 20. Doku interlökin 1 beta seviyeleri

İnterlökin 6 seviyesinin doku biyokimyasal değerlendirilmesinde tedavi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur. İnterlökin 6 seviyesi tedavi grubunda daha düşük bulunmuştur ($p=0.004$).



Şekil 21. Doku interlökin 6 seviyeleri

Tümör nekroz faktör alfanın doku biyokimyasal değerlendirilmesinde tedavi grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.004$).



Şekil 22.Doku TNF alfa seviyeleri

5. TARTIŞMA

Sinonazal mukozanın 12 haftadan daha kısa süreli enfeksiyon sürecine akut rinosinüzit denilmektedir. Hücresel, humoral ve mekanik savunma sistemi bozulmasına sekonder epitelyal hasar gelişmesi sonucu ortaya çıkar. Viral, bakteriyel ve nazokomiyal olarak üçe ayırmak mümkündür(8).

Akut viral rinosinüzit genellikle sinüzit tipleri içinde en sık görülenidir. Rinovirüs ve influenza en sık etkenleridir. Soğuk algınlığı olarak da bilinen bu hastalıkta hastaların çoğunluğu hastaneye başvurmadığından bilinenden daha çok maruziyetin olduğu düşünülmektedir. Ancak viral hastalıkların yaklaşık %0.5-2 sinden viral rinosinüzit sonrası bakteriyel rinosinüzit gelişebilmektedir. Bakteriyel rinosinüzit geliştiği düşünülen ve klinik olarak da teyit edilenlerin kültür örneklerinde ancak %60'ında pozitif olduğu görülmektedir(8).

Akut bakteriyel rinosinüzit ise genellikle viral enfeksiyon sonrası oluşan epitel hasarı ve enflamatuar yanıt sonrasında gelişen süperenfeksiyon sonucu ortaya çıkmaktadırlar. Bazı çalışmalarda influenza A ile epitel hasarının s. pneumoniae gelişimini kolaylaştırdığı viral epitelyal çoğalmanın bakteri yapışmasında etken rolü olduğu düşünülmüştür(8). Bizim çalışmamızda streptococcus pneumoniae kullandık. Ratlarda s.pneumoniae kullanarak akut bakteriyel rinosinüzit modeli oluşturduk.

Bomer ve ark. yaptığı çalışmada intranazal inoküle edilen streptococcus pneumoniae ile fareleri enfekte etmişlerdir. Farelerde akut bakteriyel rinosinüzit modeli oluşturmuşlardır(22). Bizde intranazal olarak streptococcus pneumoniae enjekte ederek ratlarda akut bakteriyel rinosinüzit modeli oluşturduk. Sonrasında nasal kavite posteriordan aldığımız kültürler ile üreme olduğunu gösterdik.

Asetilsistein, teorik olarak salgıların drenajını artırarak, oksidatif enflamatuar süreçlerde mukozal korumayı iyileştirerek, mikroorganizmaların epitel hücrelerine yapışmasını önleyerek ve mukosilyer klirensi iyileştirerek sinüzit tedavisinde yardımcı olabilecek mukolitik ve antioksidan etkileri olan bir ilaçtır(30).Bizim çalışmamızda da asetilsisteinin bu antioksidan ve mukolitik etkisinden faydalanmak planlanmıştır.

Francesco ve ark. çalışmasında, farklı NAC konsantrasyonlarının staphylococcus epidermidis kültürlerinde bakteriyel büyüme ve biyofilm oluşumu üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Biyofilm oluşumunda konsantrasyona bağlı bir azalma bildirilmiştir

(> 0.25 mg / ml konsantrasyonlarda), ayrıca 2 mg / ml NAC'nin matris oluşumu üzerindeki önleyici etkisi elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir(23).

Birçok çalışmada asetilsisteinin mukolitik etkinliği gösterilmiştir. Çeşitli mikroorganizmaların (Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler ve mayalar dahil) neden olduğu biyofilm oluşumunu azaltmada ve matris mimarisini bozma ve biyofilmin bozulmasını sağlama özelliği bulunmaktadır(23).

Khalmuratova ve ark. yaptığı 70 rat üzerinde yapılan çalışmada mukozal yaralanma sonrası uygulanan sistemik deksametazonun, yaralanma sonrası yara iyileşmesi üzerinde yararlı etkilere sahip olabildiği, ödem, goblet hücresi hiperplazisi ve adezyonları azalttığı ancak bununla birlikte, mukozal siliyer rejenerasyon üzerinde olumsuz bir etkisi olabildiği gösterilmiştir(31). Bu çalışmada olduğu gibi bizde çalışmamızı nazal mukozal yüzeyde uyguladık.

Beyhan ve ark.yaptığı çalışmada nasal septal mukozal travma oluşturulan ratlarda intraperitoneal olarak uygulanan NAC'ın mukozal yara iyileşmesi, daha az ödem oluşumu ve adezyonu ve daha hafif goblet hücreleri ve siliyer hücre kaybı için yararlı etkileri olabileceği sonucuna vardıklarıve septoplasti ve sinüs cerrahisi gibi nazal ameliyatlardan sonra NAC kullanımının ameliyatın başarısı üzerinde olumlu etkilere sahip olabildiğini göstermişlerdir(18).Bu çalışmada sistemik olarak NAC kullanılmıştır. Biz çalışmamızda NAC'ı intranazal kullanarak NAC'ın sistemik etkilerini minimize ettik.

Macchi ve ark.yaptığıçalışmada rekürren akut sinüzit tedavisinde kullanılan standart topikal steroid tedavisi ile ilişkili olarak, yaygın olarak kullanılan iki mukolitik karşılaştırılmıştır ve standart flunisolid tedavisine topikal NAC eklenmesinin, topikal abroksole göre, tekrarlayan akut rinosinüzit koşullarını koruyan ve hastaların koşullarını iyileştiren patojenik döngüyü durdurmak için etkili bir strateji olduğunu göstermişlerdir(32).

Francesco ve ark.çalışmasında NAC'ın iyi antibakteriyel özelliklere ve biyofilm oluşumuna müdahale etme ve biyofilmleri bozma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmaların sonuçları, inhalasyonve topikal uygulama gibi diğer NAC uygulama yolları kullanılarak doğrulanması ve genişletilmesi gereken bazı cesaret verici bulgular sağladığı gösterilmiştir(23).Biyofilm bozma yeteneği için kronik sinüzit modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Biz akut rinosinüzit modeli üzerinde çalıştık. Ve biyofilm üzerinde bir etki beklemedik. İntranazal uygulanan NAC'ın mukolitik ve antioksidan etkisinin olduğu bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Dong-Hyun Kim ve ark.yapmış olduğu çalışmada normal salin ve selenyumla zenginleştirilmiş kaplıca suyunun burun içinden uygulanması, sıçanlarda lipopolisakkarit kaynaklı rinosinüzitte yüksek mikrovasküler geçirgenlik, doku ödemi ve Muc5ac geninin ekspresyonu gibi enflamatuar aktiviteleri azalttığını göstermişlerdir(33). Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi intranasal uygulama yapılmıştır. İntranasal uygulama ile direkt anatomik yüzeye etki ve yüksek konsantrasyon ulaşmak hedeflenmiştir.

Yavuz ve ark. çalışmasında lamotrijine bağlı gelişen toksik epidermal nekrozisli bir vakada NAC'ı, şiddetli ilaç reaksiyonlarında oksidatif ara maddelerle reaksiyona girmesi ve glutasyon üretimi için gerekli hücre içi sisteini yenileme özelliği, tümör nekroz faktörü- α ve interlökin-1 üretiminin inhibe edilmesi ve cilt hedefleme reseptörü kutanöz lenfositlere bağlı antijenin ekspresyonunun bloke edilmesinedeniyle kullanmışlardır. İntravenöz kullanılan NAC ile mortaliteyi azalttığını görmüşdür(34).Bizde çalışmamızda NAC'ın antioksidan ve antienflamatuar özelliğinden faydalandık.

Luxameechanporn ve ark.çalışmasında farelere burun içinden streptococcus pneumoniae enjekte edilmiş ve aşılardan bir gün sonra farelere moksifloksasin (bakterisidal) veya azitromisin (bakteriyostatik) uygulanmış,azitromisin, plasebodan farklı olarak bakterilerin ve inflamasyonun hızlı bir şekilde temizlenmesine yol açtığı görülmüştür. Moksifloksasin sınırlı bir etki göstermiştir. Moksifloksasinin bu sınırlı etkisinin araştırılması, farelerde yüksek bir metabolik temizleme, enfeksiyon bölgesinde düşük bir konsantrasyon ve moksifloksasinin düşük kalıcı antibiyotik etkileri olduğunu düşündürmüştür(35). Bizde bu çalışmada olduğu gibi intranasal uygulama ile ratları enfekte ettik. Aynı şekilde bir gün sonra tedaviye başladık. Ancak tek tedavi olarak NAC kullandık.

Serra ve ark. 817 hasta üzerindeki yapmış oldukları çalışmada tiamfenikol glisinat asetilkisteinat (TGA) (thiamphenicol (TAF) ve N-acetylcysteine (NAC).)intramuskuler ve aerosol uygulanan tedavisi ile rinosinüzit olan hastaların % 87'sinde, faringotonsilliti olan hastaların % 88'inde ve orta kulak iltihabı olan hastaların % 91'inde semptomların kaybolmasını sağlandığı görülmüş, ciddi formları olanlarda% 90.2-96.0 ve hafif klinik tabloya sahip olanlarda% 86.2-91.6 arasında mikrobiyolojik eradikasyon elde edilmiştir. Rinosinüzitli hasta grubunda, şiddetli formları olan hastaların% 96-100'ünde ve hafif formları olan hastaların% 85.5-100'ünde TGA etkinliğini "mükemmel" olarak derecelendirmişlerdir(36). Bizde çalışmamızda akut

bakteriyel rinosinüzit modeli oluşturduğumuz modellerde intranazal NAC'ın rinosinüzit üzerinde tedavide etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Min-Ling Tsai ve ark.çalışmasında yara iyileşmesi üzerine topikal NAC, PKC/Stat3 sinyal yolu ile hücre proliferasyonu, migrasyonu, çizik yara iyileşmesi ve MMP-1'in kollajen ekspresyonu ile ilgili kayda değer aktivite gösterdiği, NAC'ın yara iyileşme potansiyelini artırabildiğini ve yanık yara iyileşmesini hızlandırmak için umut verici bir ilaç olabileceğini göstermişlerdir.(37) Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak hücre yenilenmesi arttırdığını, TNF- α , IL-6,IL-1 β seviyesini azaltarak inflamasyonu baskıladığını gördük.

Xiangzhe Li, ve ark.çalışmasında% 10 NAC topikal uygulaması, MUC16'nın bozulmasını ve oküler yüzeyden salınımını tetikleyerek göz yüzeyi hasarını ve gözyaşı filmi instabilitesini indükledi. Bu hayvan modeliyle kuru göz hastalığını, özellikle müsün eksikliği alt tipini incelemek için kullanılabilirdiğini göstermişlerdir(38).

De Flora ve ark.çalışmasında NAC tedavisi iyi tolere edildiği ve influenza benzeri epizotların sıklığı, şiddeti ve yatağa bağımlı sürede önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak antiviral etkinliği yoktur. Bizim çalışmamızda da NAC antibakteriyel etkinlik göstermemektedir. Daha ileri ve sayısal olarak daha çok veri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır(39).

6. SONUÇ

Asetilsistein antioksidan ve mukolitik özelliği ile klinikte çokça kullanılan bir moleküldür. Akut rinosinüzit modeli oluşturduğumuz ratlarda intranazal olarak kullanılan asetilsistein antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği ile TNF- α , IL-6, IL1 β , total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksinde anlamlı şekilde azalma görüldü. Total antioksidan seviyesinde de anlamlı şekilde artma görüldü. Doku düzeyinde de farklı olarak total tiyol seviyesi ve natif tiyol seviyesinde anlamlı şekilde artma görüldü. Histopatolojik değerlendirmede intranazal olarak kullanılan asetilsistein ile inflamasyon, vasküler konjesyon, submukozal bez hipertrofisi ve goblet hücre hiperplazisinde tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma görüldü.

Asetilsistein anlamlı şekilde akut rinosinüzitte antioksidan, mukolitik ve antiinflamatuvar özelliği ile intranazal olarak kullanılabileceği görülmüştür. Ancakörneklem sayısının daha yüksek olduğu ve insanlar üzerinde yeni yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca molekül intranazal kullanımı için ilaç faz çalışmalarına eklenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bansal M, Bansal M. *Nasal Septum*. Sixth Edit. Elsevier Inc.; 2013. https://doi.org/10.5005/jp/books/11788_31.
2. Özcan Müge, “Burun Anatomisi ve Fizyolojisi,” in *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve BaşBoyun Cerrahisi*, 2.baskı. Koç Can, Ed. 2013, pp. 391–396
3. İ. Haberal, “Burun ve Yüzün Embriyolojik Gelişimi,” in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, M. Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 1–4.
4. R.Midilli, “Burun Dış Kısmının Anatomisi,” in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3.cilt*, M. Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 18-20
5. Özcan Müge ‘Burnun Fizyolojisi” in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, M.Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 45-55
6. E.Çadallı Tatar ‘Burnun Önemli Vasküler Yapıları,” in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, M. Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 37-49
7. E.Tatar, “Burun Histolojisi,” in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, M. Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 43-44.
8. M.C.Ecevit, “Akut Rinosinüzit,” in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, M. Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 171-178
9. Dal A, Kulak T, Bo B. *Rinosinüzitler*. n.d.
10. C.Koc “Rinosinüzitler,” in *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* C.Koc 2013, pp 533-544
11. Benninger MS, Stokken JK. *Acute Rhinosinusitis: Pathogenesis, Treatment, and Complications*. Sixth Edit. Elsevier Inc. 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4696-5.00046-4>.
12. R. Hebel and M. W. Stromberg, *Anatomy and embryology of the laboratory rat*. Federalrepublic of Germany, 1986
13. G. K. Reznik, “*Comparative anatomy, physiology, and function of the upper respiratory tract*,” Environ. Health Perspect. vol. 85, no. 4, p. 171, 1990
14. A. Hunter, D. Fleming, and A. Dixson, “*The structure of the vomeronasal organ and nasopalatine ducts in Aotus trivirgatus and some other primate species.*” *J. Anat.* pp. 217–225,1984.
15. Article R. *N-acetylcysteine in dermatology* 2019:652–9.
16. Ershad M, Vearrier D. *N Acetylcysteine* 2019:3–7.

17. Kaas JH. Comparative Studies. Science (80-) 1977;196:756–7. <https://doi.org/10.1126/science.196.4291.756>.
18. Yilmaz B, Turkcü G, Şengul E, Gül A, Ozkurt FE, Akdag M. *Efficacy of N-acetylcysteine on wound healing of nasal mucosa*. J Craniofac Surg 2015;26:e422–6. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001880>.
19. Robin's Temel Patoloji (9. Baskı, Renkli, Türkçe).pdf (14-21)n.d.
20. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, et al. *Effects of Topical N-Acetylcysteine on Skin Hydration/Transepidermal Water Loss in Healthy Volunteers and Atopic Dermatitis Patients*. Ann Dermatol 2015;27:450. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.4.450>.
21. Sekharam M, Trotti A, Cunnick JM, Wu J. *Suppression of fibroblast cell cycle progression in G1 phase by N-acetylcysteine*. Toxicol Appl Pharmacol 1998;149:210–6. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8361>.
22. Article O. *A Mouse Model of Acute Bacterial Rhinosinusitis* 2000;124:1–6.
23. Blasi F, Page C, Rossolini GM, Pallecchi L, Matera MG, Rogliani P, et al. *The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections*. Respir Med 2016;117:190–7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>.
24. Sahin-Yilmaz A, Baroody F, Markaryan A, Thompson K, Wall GM, Naclerio R. *Effect of topical ciprofloxacin/dexamethasone or dexamethasone alone on acute Streptococcus pneumoniae rhinosinusitis in mice*. Otolaryngol - Head Neck Surg 2008;138:340–6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.11.023>.
25. Deveci I, Sürmeli M, Deveci HS, Eriman M, Habesoglu M, Tek A, et al. *Effects of polycystic ovary syndrome and menopause on rat soft palate and base of tongue*. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States) 2013;148:595–601. <https://doi.org/10.1177/0194599812473241>.
26. Erel O. *A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions*. Clin Biochem 2004;37:112–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014>.
27. Erel O. *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clin Biochem 2005;38:1103–11. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>.
28. Rabus M, Demirbağ R, Sezen Y, Konukoğlu O, Yildiz A, Erel Ö, et al. *Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative*

- heart valve disease*. Turk Kardiyol Dern Ars 2008;36:536–40.
29. Erel O, Neselioglu S. *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis*. Clin Biochem 2014;47:326–32. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026>.
 30. Bahtouee M, Monavarsadegh G, Ahmadipour M, Motieilangroodi M, Motamed N, Saberifard J, et al. *Acetylcysteine in the treatment of subacute sinusitis: A double-blind placebo-controlled clinical trial*. Ear, Nose Throat J 2017;96:E7. <https://doi.org/10.1177/014556131709600102>.
 31. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon SY. *Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat*. Am J Rhinol Allergy 2011;25:112–6. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3595>.
 32. Macchi A, Terranova P, Castelnuovo P. *Recurrent acute rhinosinusitis: A single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2012;25:207–17. <https://doi.org/10.1177/039463201202500123>.
 33. Kim DH, Yeo SW. *Effects of normal saline and selenium-enriched hot spring water on experimentally induced rhinosinusitis in rats*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;77:117–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.10.008>.
 34. Yavuz H, Emiroglu M. *Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine*. Pediatr Int 2014;56:e52–4. <https://doi.org/10.1111/ped.12410>.
 35. Luxameechanporn T, Blair C, Kirtsreesakul V, Thompson K, Naclerio RM. *The effect of treatment with moxifloxacin or azithromycin on acute bacterial rhinosinusitis in mice*. Int J Infect Dis 2006;10:401–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.007>.
 36. Serra A, Schito GC, Nicoletti G, Fadda G. *A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route)*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:607–17. <https://doi.org/10.1177/039463200702000319>.
 37. Tsai ML, Huang HP, Hsu JD, Lai YR, Hsiao YP, Lu FJ, et al. *Topical N-acetylcysteine accelerates wound healing in vitro and in vivo via the PKC/Stat3 pathway*. Int J Mol Sci 2014;15:7563–78. <https://doi.org/10.3390/ijms15057563>.
 38. Li X, Kang B, Woo IH, Eom Y, Lee HK, Kim HM, et al. *Effects of topical mucolytic agents on the tears and ocular surface: a plausible animal model of*

mucin-deficient dry eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3104–14. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-23860>.

39. De Flora S, Grassi C, Carati L. *Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment*. *Eur Respir J* 1997;10:1535–41. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10071535>.



8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Fatih Savran

Doğum yeri ve tarihi: Kahramanmaraş, 31.05.1988

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Askerlik yapmış.

İletişim adresi ve telefonu: SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi KBB Kliniği,
05055506550, fatih.savran@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II-Eğitimi

1.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi KBB

2.İstanbul Adli Tıp Kurumu Adli Tıp Anabilim Dalı

3.İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

III-Ünvanları

Asistan Doktor

Doktor

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği

Türk Tabipler Birliği

V-Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1. Baki A, Yıldız M, Özer Ö, Savran F. (2019). Evaluation of Serum Fetuin-A, Parathyroid Hormone and Electrolyte Levels in Patients with Tympanosclerosis. Akdeniz Medical Journal. 10.17954/amj.2019.1761.

2. Önder S, Savran F, Karabulut B, Tinay Ö G, Laringomalazi Deneyimlerimiz, 40. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2018.
3. Önder S, Tinay Ö G, Karabulut B, Savran F, A life threatening Multiple Subglottic Hemangioma In An Infant, European Society of Pediatric Otorhinolaryngology 2018

VI-Bilimsel Etkinlikleri

1. 13. Türk Rinoloji kongresi, 5.Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi ve 1.Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi(4-7 Mayıs 2017)
2. 13.Türk Rinoloji Kongresi Endoskopik Sinüs Cerrahisi Kursu(4-7 Mayıs 2017)
3. İstanbul KBB-BBC Uzmanlar Derneği 9. Kongresi(28 Eylül-1 Ekim 2017)
4. 40.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi(7-11 Kasım 2018)
5. Türk Kulak burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Asistan Okulu Taze Donmuş Kadavra uygulamalı Endoskopik Sinüs Cerrahisi, Temporal Kemik Diseksiyonu ve Rinoplasti Kursu(24-25 Ağustos 2019)
6. İstanbul KBB-BBC Uzmanlar Derneği 11. Kongresi ve SKYBD 11. Kongresi(26-29 Eylül 2019)

VII-Aldığı Burslar

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (akut rinosinüzit modeli oluşturulan ratlarda intranasal asetilsistein kullanımının akut rinosinüzit üzerine mukolitik ve antioksidan etkisi)