ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAK THI-QAR İLİNDE TONSİLİTLİ HASTALARDA İMMÜNOPATOLOJİK PRO-İNFLAMATUAR VE ANTİİNFLAMATUAR SİTOKİN VE İNTERLÖKİNİN ARAŞTIRMASI

Falah Hasan Chasib CHASIB

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Falah Hasan Chasib CHASIB tarafından hazırlanan **"Irak Thi-Qar İlinde Tonsilitli Hastalarda İmmünopatolojik Pro-inflamatuar ve Antiinflamatuar Sitokin ve İnterlökinin Araştırması"** adlı tez çalışması 12/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ

Eş Danışman : Doç. Dr. Hazar Shakir SALEH

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mine TÜRKTAŞ
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Fiziki Coğrafya Anabilim Dalı
Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Irak Thi-Qar İlinde Tonsilitli Hastalarda İmmünopatolojik Pro-inflamatuar ve Antiinflamatuar Sitokin ve İnterlökinin Araştırması**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (12/06/2023).

Falah Hasan Chasib CHASIB

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAK THI-QAR İLİNDE TONSİLİTLİ HASTALARDA İMMÜNOPATOLOJİK PRO-İNFLAMATUAR VE ANTİİNFLAMATUAR SİTOKİN VE İNTERLÖKİNİN ARAŞTIRMASI

Falah Hasan Chasib CHASIB

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Eş Danışman: Doç. Dr. Hazar Shakir SALEH

Bu çalışmada, tonsillit hastalarında pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin immünopatolojik rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Thi-Qar şehrindeki hastanelerde tonsillit ile enfekte olarak Nisan-Haziran 2022 tarihleri arasında120 hasta rapor edilmiştir. Deneysel çalışma Irak'ın Thi-Qar ilindeki özel laboratuvarlarda gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubu kontrol grubu (40 sağlıklı gönüllü) ve hasta grubu (80 tonsillit hastası) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Elde edilen sonuçlar, hastalardaki IL-4 konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre önemli ölçüde ($P<0,05$) daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. IL-6 konsantrasyonları hastalarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde ($P<0,05$) daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bulgularımız tonsillit ile SNP geninin sıklığı arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur; ayrıca IL6 sitokinlerinin tonsillit hastalarında tedavi yanıtı elde etmede önemli bir faktör olarak değerlendirilmesini önermektedir.

2023, 58 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Bakteri, İnterlökin, Pro-inflamatuar sitokin, Tonsillit

ABSTRACT

Master of Science Thesis

STUDY OF IMMUNOPATHOLOGICAL PRO -INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINE AND INTERLEUKIN IN PATIENT WITH TONSILLITIS IN THI-QAR PROVENCE IRAQ

Falah Hasan Chasib CHASIB

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Co-Advisor: Assoc. Prof. Dr. Hazar Shakir SALEH

The aim of this study was to evaluate the immunopathologic role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with tonsillitis. Between April and June 2022, 120 patients infected with tonsillitis were reported in hospitals in Thi-Qar city. The experimental study was conducted in private laboratories in Thi-Qar province, Iraq. The study group was divided into a control group (40 healthy volunteers) and a patient group (80 tonsillitis patients). The results obtained revealed that IL-4 concentrations in patients were significantly ($P<0.05$) higher than in the control group. IL-6 concentrations were significantly ($P<0.05$) higher in patients compared to the control group. Our findings revealed a strong link between tonsillitis and the frequency of the SNP gene; they also suggest that IL6 cytokines should be considered as an important factor in achieving treatment response in tonsillitis patients.

2023, 58 pages

Keywords: Bacteria, Interleukin, Pro-inflammatory cytokine, Tonsillitis

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ ve eş danışmanım Doç. Dr. Shakir SALEH'e sabırları, rehberlikleri ve anlayışları için teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmamın tamamlanmasında büyük katkıları olan aileme teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Falah Hasan Chasib CHASIB
Çankırı, Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **3**
2.1 Bademcik İltihabı **3**
2.2 Tekrarlayan Tonsillit **5**
2.3 Kronik Tonsillit **5**
2.4 Belirti ve Bulgular **6**
2.5 Nedenler **7**
2.6 Teşhis **8**
2.7 Tedavi **9**
2.8 İltihaplanma **9**
2.8.1 İnflamasyonda sitokin ağı **10**
2.8.2 İmmünokompetent hücreler **12**
2.8.3 İltihaba karışan sitokinler **15**
2.9 İnterlökin 4 (IL-4) **16**
2.10 İnterlökin-6 (IL-6) **17**
2.11 İnterlökin-7 (IL-7) **19**
2.12 Antimikrobiyal Direnç Mekanizması **20**
2.13 İnterlökin 13 (IL-13) **21**
2.14 İnterlökin 9 (IL-9) **21**
3. MATERYAL VE METOT **22**
3.1 Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi **22**
3.1.1 İnsan (IL-4) **23**

3.1.2 Gerekli malzemeler **24**
3.2 Tahlil Prosedürü **24**
3.3 Sonuçların Hesaplanması **25**
3.3.1 İnterlökin 6'nın (IL-6) tayini **26**
3.4 Genetik Çalışma **30**
3.4.1 Protokol **30**
3.5 DNA'nın Agaroz Jel Elektroforezi **31**
3.6 Agaroz Jelin Hazırlanması **31**
3.7 Numune Hazırlama **32**
3.8 Kırmızı Güvenli Nükleik Asit Boyama Solüsyonu **32**
3.9 Etkileşimi Destekleyen Primerler **33**
3.10 Maxime PCR Ön Karışım Kiti (I-Taq) 20mLrxn (Kat. No. 25025) **33**
3.11 Gen Teşhisi **34**
3.12 İstatistiksel Analizi **34**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **35**
4.1 Temel Parametreler **35**
4.1.1 IL-4 ve IL-6 ..... **36**
4.2 Moleküler Çalışma **41**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **43**
KAYNAKLAR **44**
EKLER **55**
ÖZGEÇMİŞ **58**

SİMGELER DİZİNİ

α	Alfa
β	Beta
g	Gram
L	Litre
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
ng	Nano-gram
nm	Nanometre
℃	Santigrat derece
cm	Santimetre
%	Yüzde

KISALTMALAR DİZİNİ

ASO	Antistreptolizin O
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksi ribonükleik asit
ELISA	Enzime bağlı immünosorbent testi
ETBR	Etidyum bromür
PBS	Fosfat tamponlu salin
GABHS	Grup A beta-hemolitik *Streptococcus pyogenes*
IgA	İmmunoglobulin A
IgG	İmmünoglobulin G
IgM	İmmünoglobulin M
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	İnsan lökosit antijeni
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IL4	İnterlökin4
IL6	İnterlökin6
M	Makrofaj
MN	Mononükleoz
PTA	Peritonsiller apse
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGE2	Prostaglandin E2
RNA	Ribonükleik asit
SAA	Serum amiloid A
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi
SD	Standart sapma
TNF	Tümör nekroz faktörü
BSA	Vücut yüzey alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Akut bakteriyel bademcik iltihabı (Bhattacharyya and Kepnes 2002) 3
Şekil 2.2 Bağışıklık hücreleri ve ana işlevleri (Striz *et al.* 2014) 12
Şekil 2.3 Önemli sitokin aileleri ve işlevleri (Turner *et al.* 2014) 15
Şekil 2.4 IL-6'nın İşlevleri (Wang *et al.* 2013) 18
Şekil 3.1 Çalışma tasarımı 23
Şekil 3.2 İnterlökin-4 standart eğrisi 25
Şekil 3.3 İnterlökin-6 standart eğrisi 30
Şekil 4.1 Çalışılan grupların serumlarındaki IL-4 konsantrasyonu 36
Şekil 4.2 Çalışılan grupların serumlarındaki IL-6 konsantrasyonu 37
Şekil 4.3 Tonsillit örneklerinde C ve G aleli gösteren IL-6 geninin 174C/G rs1800795'e elektroforezi 41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan ekipmanlar....22
Çizelge 3.2 PCR çalışmasında kullanılan malzemeler....26
Çizelge 3.3 Mikrokuyucuk şeritlerinde boşluk, standart ve numunelerin miktarları....28
Çizelge 3.4 IL-6 174C7G geni için spesifik primerler....33
Çizelge 3.5 Maxime PCR ön karışım kitinin (i-Taq) bileşenleri....33
Çizelge 3.6 Gen teşhisi için spesifik karışımı....34
Çizelge 3.7 Teşhis için optimum koşullar....34
Çizelge 4.1 Çalışılan grupların dağılımı....35
Çizelge 4.2 Çalışılan gruplarda IL-4 ve IL-6 oranları....36

1. GİRİŞ

Bademcikler, lateral orofarenksin yüze en yakın kısmında (damak) bulunur. Genellikle palatin sütunları veya kemerleri olarak adlandırılırlar ve içte palatoglossal ark ile dışta palatofarengeal arkı ayıran boşlukta bulunurlar. Bademcikler, tadenoidler (nazofaringeal bademcik), tubalotonsil ve lingual bademcik, yol tabakasında halka oluşturan lenf düğümleridir. Bademcikler, ağzın çatısını, burnun arkasını ve yumuşak damak tabanını kaplayan lenf düğümleri topluluğudur (Meegalla *et al.* 2019, Masters *et al.* 2019).

Tonsillit olarak bilinen bademcik iltihabı veya enfeksiyonu, bir patojenle doğrudan temastan veya bir hastalığa ikincil olarak maruz kalmaktan kaynaklanabilir. Normalde bademcikler, burun ve ağız yollarından vücuda giren virüslerin ve mikropların çoğunu temizleyen bir filtre görevi görür. Doğrudan veya dolaylı olarak bir patojene maruz kalındığında bademcik iltihabı gelişebilir. Bademciklerde saklanan virüsler ve bakteriler, fosfolipaz A2 gibi inflamatuar sitokinleri serbest bırakan ve vücut ısısını yükselterek ateşi tetikleyen beyaz kan hücreleri tarafından saldırıya uğrar (Masters *et al.* 2019).

Folikülit, bademciklerin her yerinde beyaz lekelerin ortaya çıkması ile karakterizedir. Bu lekelere, genellikle bakterilerin neden olduğu bademcik kriptlerinden irin atılması neden olur. Foliküler tonsillit, akut membranöz tonsillite ilerler ve zarın tamamen bademcikler üzerinde oluşmasıyla ortaya çıkar. Akut parankimatöz olarak kategorize edilirler ve kriptlerden ziyade parankimal bölgenin enfeksiyonu ile ilişkilidirler. Okul çağındaki çocukların akut bademcik iltihabından muzdarip olma olasılığı daha yüksektir, ancak yetişkinler de eşit derecede hassastır (Georgalas *et al.* 2014).

Bakteriler, virüsler ve parazitler gibi patojenlerin tümü bademcik iltihabına ve mantar enfeksiyonlarına katkıda bulunabilir; ancak viral enfeksiyonlar en yaygın nedendir. Bademcik iltihabı oluşumlarının yüzde elli ile sekseninden sorumludur. Adenovirüsler, rinovirüsler, grip, parainfluenza, koronavirüsler ve solunum sinsityal virüsleri içerme olasılığı yüksektir. Epstein-Barro virüsü, herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs ve hatta HIV bile onunla ilişkilendirilmiştir. Epstein-Barr virüsü, tüm vakaların yüzde 1 ile

10'undan sorumludur (Bartlett *et al.* 2015). Tonsillit, akut bir inflamatuar süreç ile karakterizedir ve hem klinik hem de bilimsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, anaerobik bakterilerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Georgalas *et al.* 2009).

Spiroketlerin veya treponemaların neden olduğu bir enfeksiyon bazen bademcik iltihabına yol açabilir. Genellikle Plaut-Vincent anjini olarak adlandırılan Vincent anjinası, bu duruma verilen isimdir. Bademcik iltihabı nadiren bulaşıcı olsa da buna neden olabilecek mikroplar sıklıkla görülür (Wang *et al.* 2017). ABD'deki tüm doktor ziyaretlerinin sadece yaklaşık %2'si boğaz ağrısından kaynaklanmaktadır. Hastalık herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir, ancak kış ve ilkbahar başları bunun en olası olduğu mevsimlerdir (Wald *et al.* 1998). Tekrarlayan bademcik iltihabının evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur; yine de tipik olarak tek bir yıl içinde beş veya daha fazla bademcik iltihabı nöbetinin görülmesi olarak anlaşılmaktadır (Georgalas *et al.* 2009). Etiyolojinin dikkatlice düşünülmesi önemlidir ve nadir de olsa primer immün yetmezlik mutlaka düşünülmelidir (Ickrath *et al.* 2019).

Tedavi, bademciklerin çıkarılması gibi ameliyatı içerebilir. Amerikan Kulak Burun Boğaz Akademisi-Baş ve Boyun Cerrahisi, cerrahi tedaviye karar vermeden önce dikkate alınması gereken bir kontrol listesi derlemiştir. Tonsillektominin büyük ölçüde kısa vadeli avantajları vardır, araştırmalara hastalık günleri, boğaz ağrısı günleri ve doktor muayenehanesinde geçirilen hasta günlerinde azalma olarak yansımıştır, ancak uzun vadeli faydaları minimaldir (Morad *et al.* 2017).

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Bademcik İltihabı

bademcik iltihabı genellikle birkaç nedenden dolayı ortaya çıkabilir. Farenjit, bu durumu tanımlamak için kullanılabilecek başka bir terimdir çünkü iltihaplanma sıklıkla geniz eti ve dil bademciklerine de yayılır. Bademcik iltihabına tipik olarak, A Grubu beta hemolitik (GABHS) bakterinin bir türü olan *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonu neden olur. 19. yüzyılda bademcik iltihabı tıbbi bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır. 19. yüzyılın sonlarında Kean'in 'Domestic Medical Lectures' adlı kitabı bademcik iltihabını tıbbi bir sorun olarak yükselişinin altını çizerek tartışmaktadır (Morens 1999).

Tonsillit, akut bademcik iltihabı (Şekil 2.1), peritonsiller apse, bademcik iltihabı ve kronik bademcik iltihabı (PTA) (Stelter 2014) dahil olmak üzere çeşitli biçimlerde olabilir. Genellikle bademcik iltihabı olarak bilinen bademcik iltihabı birkaç nedenden dolayı ortaya çıkabilir. Bazen bademcikler ve geniz eti iltihaplanır ve bu durum farenjit olarak adlandırılır (Bhattacharyya and Kepnes 2002, Georgalas *et al.* 2014).



Şekil 2.1 Akut bakteriyel bademcik iltihabı (Bhattacharyya and Kepnes 2002)

Bunlara ek olarak, faringotonsillit ve adenotonsillit kavramsal olarak eşdeğer kabul edilir. Lingual bademcik iltihabı, dilin tabanında yer alan lenfoid dokuya lokalize bir iltihaptır. Antistreptokokal immün yanıt belirtileri olmayan Grup A beta-hemolitik *Streptococcus kpyogenes* (GABHS) farenjit taşıyıcı bir bakteridir (Chinnu Ann 2017).

Tonsillit çoğu zaman çocukları etkileyen bir hastalıktır; yine de, hastalığın 2 yaşından küçük çocuklarda ortaya çıkması alışılmadık bir durumdur. Virüslerin neden olduğu bademcik iltihabının neden olduğu bademcik iltihabı 5 yaşından küçük çocuklarda daha sık görülürken, 5 ile 15 yaş arası çocuklar *Streptococcus* türlerinin yaygın taşıyıcılarıdır. Peritonsiller apse (PTA) en sık ergenleri ve genç erişkinleri etkilemekle birlikte, genç hastalarda daha sık görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla farenjit ile sonuçlanır. Çocukların %2,5 ile %10,9'u bulaşıcı hastalık taşıyabilir. Tonsillit, bir araştırma çalışmasında öğrenciler arasında ortalama yüzde 15,9 prevalansa sahip olduğu gösterilen A grubu Streptokokların neden olabileceği bir enfeksiyondur (Pichichero and Casey 2003).

Çocuklar, tüm peritonsiller apse vakalarının kabaca üçte birini oluşturur (Herzon 1995). Klug (2014), PTA prevalansının mevsime ve/veya hastanın yaşına bağlı olarak değiştiğini keşfetmiştir. PTA insidansı bebeklik boyunca arttı, ergenlikte en yüksek noktasına ulaşarak ve daha sonra yaşlılığa kadar kademeli olarak azalır. Benzer bir şekilde, 14 yaşına kadar kadınların erkeklerden daha fazla etkilenme olasılığı vardır, ancak bu yaşın ötesinde erkeklerin hastalığa yakalanma olasılığı kadınlardan daha yüksektir (Klug 2014).

Ek olarak Klug (2014), PTA'sı olan 15-24 yaş arası bireylerde *Fusobacterium necrophorum* insidansının A grubu *Streptococcu*s'un oluşumundan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu keşfetmiştir. Bununla birlikte, grup streptokok insidansı, 0-9 yaş arası çocuklarda ve 30-39 yaş arası yetişkinlerde F. *necrophorum*'dan belirgin şekilde daha yüksektir. Klug'un PTA sıklığının mevsimle önemli ölçüde değişmediğini bulmasına rağmen, Grup A streptokokların kış ve ilkbaharda yaza göre çok daha yaygın olduğu bulunmuştur (Klug 2014).

F. necrophorum yılın sıcak aylarında daha yaygındır. Tıbbi ve cerrahi tedavilerde kaydedilen ilerlemelerin doğrudan bir sonucu olarak bademcik iltihabının ölüme yol açan komplikasyonlara yol açması nadirdir (Klug 2014).

2.2 Tekrarlayan Tonsillit

Tekrarlayan GABHS tonsilliti olan çocukların tonsillerindeki bakteri popülasyonu, daha az enfeksiyon geçiren çocuklarınkinden farklıdır. Tekrarlayan farenjit vakalarında çekirdek tonsiller hücrelerin aerobik ve anaerobik bakterilerden oluşan karışık bir mikrobiyotaya sahip olduğu gösterilmiştir. Kronik GABHS tonsilliti olan çocukların bademciklerinde daha fazla anaerobik bakteri bulunabilir. Kaynaklar için rekabet eden diğer bakteriler azalır ve bu da GABHS enfeksiyonu ile etkileşimin azalmasına neden olur. Kronik tonsillit vakalarının çoğunda anaerobik bakteri *Bacteroides fragilis* izole edilir. Sık görülen bademcik iltihabına genellikle *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi aerobik bakteriler neden olur. Patojenler açısından, *Haemophilus influenzae* en sık izole edilen türdür. Çocuklarda ve yetişkinlerde tonsillitin bakteriyel nedenleri karşılaştırıldığında, ilkinde GABHS görülme olasılığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Aynı zamanda, *Prevotella, Porphyromonas* ve *Bacteroides fragilis* gibi bakterilerin görülme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, beta-laktamaz yapan bakteriler ergenlik çağında daha sık görülmektedir (Witsell *et al.* 2008).

2.3 Kronik Tonsillit

Kronik bademcik iltihabı vakalarının çoğunda, polimikrobiyal bakteriyel pnömoni saptanır. Bu hastalardan alfa ve beta hemolitik streptokok türleri, *H. influenzae, S. aureus* ve *Bacteroides* türleri gibi bakteriler izole edilmiştir. Tonsillektomi yapılan 30 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada tonsillektomiden 6 ay önce verilen antibiyotikler tonsil yüzeyinin ve çekirdeğinin bakteriyolojisini etkilememiştir (Woolford *et al.* 1999).

Bir kişinin bademciklerinin büyüklüğü ile kalıcı bakteriyel bademcik iltihabı arasında bir bağlantı olduğu düşünülür. Bu ilişki, vücudun toplam B ve T lenfosit sayısından ve

mevcut aerobik bakteri sayısından etkilenir. *H. influenzae*, sıklıkla hipertrofik bademcikler ve adenoidlerde bulunan bir bakteridir. Tonsil hipertrofisi olan hastalardan alınan bademcikler ile tekrarlayan GABHS farenjiti olan hastalardan alınan bademcikler arasında beta-laktamaz üretimi prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Leinbach *et al.* 2003).

Kronik bademcik iltihabı, yerel olan büyük immünolojik süreçlerle ilişkilidir. Dendritik hücrelerin ve antijen sunan hücrelerin normal dağılımı hastalık boyunca bozulur. Tekrarlayan ve kronik bademcik iltihabı arasındaki fark, immünolojik belirteçler incelenerek belirlenebilir. Bir çalışma, yeni yürümeye başlayan çocukların tekrarlayan bademcik iltihabına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu, oysa tonsillektomi gerektiren ergenlerin kronik bademcik iltihabı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu buldu. Radyasyona maruz kalma ile kronik tonsillit gelişimi arasında olası bir bağlantı vardır (Bussi *et al.* 1996).

2.4 Belirti ve Bulgular

Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, genel halsizlik ve ateş bademcik iltihabının belirtileridir (De and Anari 2018). Bademcikleri ve boğazlarının arkasındaki bölge şiş ve kırmızı görünebilir ve ara sıra beyaz bir akıntı yapabilirler (Bird *et al.* 2014, Stelter 2014). Bazı insanlar servikal bölgedeki lenf düğümlerinde ağrılı genişleme yaşayabilir (Stelter 2014). Birçok viral enfeksiyon türü bademcik iltihabına neden olabilir. Birçok virüs ayrıca öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı veya ağızda veya boğazda kabarcıklar gibi ek semptomlara neden olur (Bochner *et al.* 2017).

Enfeksiyöz mononükleoz, dile yayılabilen beyaz veya kırmızı lekeler ve akıntı ile birlikte bademciklerin şişmesine neden olabilir. Buna ateş, boğaz ağrısı, servikal lenf düğümlerinin şişmesi ve karaciğer ve dalakta büyüme gibi semptomlar eşlik edebilir. Bademcik iltihabına bakteriyel enfeksiyonlar neden olabilir, bu da "scarlatiniform" olarak tanımlanan belirgin bir döküntünün yanı sıra kusma ve bademcik yamaları veya akıntıya neden olabilir. Sık bademcik iltihabı nöbetleri, nüfusun yüzde 10'unu etkileyen bademcik taşı oluşumunun başlıca nedenidir (Bochner *et al.* 2017, Fugl and Andersen 2019).

2.5 Nedenler

Tonsillit vakalarının yaklaşık yüzde 40 ila 60'ı viral enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır (De and Anari 2018). Adenovirüsler, rinovirüsler, koronavirüsler, influenza, parainfluenza, coxsackievirüsler, kızamık, Epstein-Barr virüsleri, sitomegalovirüsler, solunum sinsityal virüsleri, herpes simpleks virüsleri dahil olmak üzere çok sayıda virüs bademciklerin ve boğazın geri kalanının iltihaplanmasına neden olabilir. Tonsillit, HIV enfeksiyonunda erken dönemde ortaya çıkabilen bir başka semptomdur (Bochner *et al.* 2017). Epstein-Barr virüsünün vakaların yüzde 1 ile 10'una yol açtığı düşünülmektedir (Bird *et al.* 2014).

Bademcik iltihabı, çoğunlukla streptokok grubu A beta hemolitik (GABHS) olan ve strep boğazına neden olan bakterilerle oluşan bir enfeksiyondan da kaynaklanabilir (De and Anari 2018). Çoğu vakada, bademciklerin bakteriyel enfeksiyonu bir virüs ile ilk enfeksiyondan sonra ortaya çıkar (Bird *et al.* 2014). Streptokok bakterileri için antibiyotiklerle tedavi edildikten sonra geri dönen bademcik iltihabına tipik olarak ilk seferde buna neden olan bakteriler neden olur. Bu durum, antibiyotik tedavisinin streptokok bakterisinin neden olduğu enfeksiyonu tamamen ortadan kaldırmadığını gösterir (Gollan *et al.* 2019). Boğmacanın daha nadir görülen bazı bakteriyel nedenleri *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Bordetella pertussis, Fusobacterium* türleri, *Corynebacterium diphtheriae, Treponema pallidum* ve *Neisseria gonorrhea*'dır. Tonsillit anaerobik bakterilerle ilişkilendirilmiştir ve bu bakterilerin akut enflamatuar süreçte rol oynadığı hipotezi çeşitli klinik ve bilimsel kanıt kaynakları tarafından desteklenmektedir (Brook 2005, Gollan *et al.* 2019).

Plaut-Vincent anjinası olarak da bilinen Vincent anjinası, spiroketler ve treponemaların neden olduğu bir enfeksiyonun neden olduğu bademcik iltihabıdır. Bunlar aynı tıbbi sorun için basitçe farklı etiketlerdir (Vetrivel *et al.* 2009).

İkincil veya üçüncül bir kaynak gerektirir. Bağışıklık sisteminin beyaz kan hücreleri, ateşi yükseltmek ve işgalcileri yok etmek için fosfolipaz A2 (birincil olmayan kaynak gereklidir) gibi iltihaplı sitokinleri serbest bırakarak bademcikteki virüsleri ve bakterileri

yok eder. Enfeksiyon boğaza ve çevresindeki dokulara da yayılarak yutak iltihabına neden olmuş olabilir (Van Cauwenberge 1976, Perry and Whyte 1998, Ezzeddini *et al.* 2012).

2.6 Teşhis

Bademciklerin ve çevre dokuların iltihaplanmasıyla oluşan ağrılı bir boğaz, bademcik iltihabının neden olduğu boğaz ağrısından klinik olarak ayırt edilemez. Her ikisi de ağrılı bir boğaza neden olabilir. Tonsillit, farenjit veya tonsillofarenjit (bazen faringotonsillit olarak da bilinir), boğazda akut ağrının nedeni olarak tanımlanabilecek bazı durumlardır. Tanı klinik özelliklere dayanmaktadır (Leung *et al.* 2006).

Centor kriterleri çocuklarda veya ikincil tedavinin sağlandığı durumlarda (hastanelerde) tonsillit tanısında kullanışlı değildir (Leung *et al.* 2006, Bird *et al.* 2014).

Orijinal Centor kriterleri 1998'de revize edilmiştir. Güncellenen Centor kriterleri, orijinal Centor kriterlerinin dört ana kriteri yerine beş ana kriter içermektedir. Değiştirilmiş Centor skorundaki beş ana husus: Bölgede tonsiller sekresyonlar mevcuttur. Boyunda ağrılı lenf düğümleri ateş öyküsü beş ile on beş yaş arasında olup kesik kesik öksürüğü olmayan bireyler daha yüksek skor ile GABHS enfeksiyonu riskinin artması arasında bir korelasyon vardır (Bird *et al.* 2014).

Kültüre dayalı tanımlamanın tamamlanması 24 ile 48 saat sürer. Ancak diğer hızlı tarama testleri 10 ile 60 dakikada tamamlanabilir ve yüzde 85 ile 90 arasında bir hassasiyete sahiptir. Herhangi bir belirti olmasa bile, kişilerin %40'a varan kesiminde boğaz kültürü pozitif olabilir. Hızlı streptokok testi negatif çıkarsa bakteri kültürü yapılması gerekebilir (Leung *et al.* 2006, Bird *et al.* 2014).

Antistreptolizin O (ASO) streptokok antikor titresindeki bir artışın, akut bir enfeksiyonun ardından mutlaka bademcik iltihabı olmasa da, GABHS enfeksiyonunun kesin bir teyidi olarak kabul edilir. Bu tür kanıtlar akut enfeksiyondan yıllar sonra elde edilebilir. Tipik

bir lenfosit sayımı ve tam kan sayımı raporu olan kişiler, enfeksiyöz mononükleoza sahip olup olmadıklarını belirlemek için Epstein-Barr virüsü seroloji testi yaptırabilirler. Kan testleri sadece hastaneye yatırılan ve intravenöz antibiyotik alan kişiler için gereklidir. Bademcik iltihabı olan kişilerde, teşhis değeri olabilecek artmış salgılanmış fosfolipaz (A2) seviyeleri ve değişmiş yağ asidi metabolizması olabilir. Nazoendoskopi, ciddi boyun rahatsızlığı ve sıvı yutma güçlüğü yaşayan hastalarda gizlenmiş epiglottiti ve supraglottisi ekarte edebilen bir teşhis prosedürüdür. Çocuklara düzenli olarak nazendoskopi yaptırmaları önerilmemektedir (Ezzedini *et al.* 2013, Bird *et al.* 2014, Sen and Ramanan 2014).

2.7 Tedavi

Akut strep boğaz tedavisinin birincil amacı, yeterli hidrasyon ve kalori alımını sürdürürken ağrı ve ateş gibi semptomları hafifletmektir. Hasta oral tüketim yoluyla yeterli sıvı ve kalori alamıyorsa, intravenöz hidrasyon, antibiyotikler ve ağrı yönetimi gerekli olabilir. Hastalar ya oral tüketim yoluyla kendi kendilerine sıvı alabilirler ya da eğitimli evde sağlık profesyonellerinin gözetiminde evde intravenöz tedavi yoluyla sıvı alabilirler. Faringeal amfizemi tedavi etmek için intravenöz kortikosteroidler kullanılabilir. Hava yolu tıkalıysa, tedavi seçenekleri arasında bir nazal hava yolu cihazı, intravenöz kortikosteroidler ve nemlendirilmiş oksijen yer alabilir. Hava yolu tıkanıklığı belirtisi kalmayana kadar hastayı yakından takip edin (Uhler *et al.* 2013).

2.8 İltihaplanma

Bağışıklık hücrelerini, kan damarlarını ve ayrıca birçok inflamatuar hücre tarafından koruyucu bir yanıt olarak üretilen çeşitli kimyasal aracıları içerir. İnflamasyonun temel rolü, hücrelere ilk saldırıyı sonlandırmak, hasarlı hücre ve dokuların uzaklaştırılması sürecini hızlandırmak ve ilk şok ve inflamatuar yanıtı takiben onarım sürecini başlatmaktır. Kızarıklık, ısı, şişme, ağrı ve işlev bozukluğu, lokalize inflamasyonun tipik belirtileridir. İnflamasyonun sistemik etkileri, inflamasyon sürecinde yer alan yerel çözünür aracılar tarafından muhtemelen şiddetlenir. Çeşitli fiziksel olarak çeşitli

uyaranlar, bir inflamatuar yanıtı tetikleyebilir (Turner *et al.* 2014, Wiersinga *et al.* 2014, McCoy *et al.* 2016).

İnflamatuar yanıt, hastalığın makroskopik bir tanımını içeren klinik değerlendirmeden, hücre zarı bileşenlerinin mikroskobik bir tanımına ve hücre içi ve hücreler arası sinyalleşmenin moleküler karakterizasyonuna kadar çeşitli seviyelerde incelenebilir. Başlatıcı olayların biyolojisi, inflamatuar yanıtın büyüklüğünü belirler ve küçük inflamatuar yanıtlardan daha belirgin olanlara kadar değişebilir (Wiersinga *et al.* 2014).

2.8.1 İnflamasyonda sitokin ağı

İnflamatuar yanıtta yer alan önemli hücreleri birbirine bağlayan iletişim ağı, sitokin ağının parçası olan ve sitokinler olarak bilinen çözünür aracılara bağlıdır. Bağışıklık yanıtlarını koordine etmek için, bağışıklığı yeterli hücrelerin birbirleriyle ve inflamatuar süreçlerde yer alan diğer hücre tipleriyle (endotelyal hücreler gibi) iletişim kurabilmesi esastır (Turner *et al.* 2014).

Sitokinler, düzenleyici etkilerini, çeşitli hücre popülasyonlarının olgunlaşması, gelişimi ve yanıt verebilirliği üzerinde, bu hücre tipleri ile paylaştıkları benzersiz reseptörler üzerinde etki ederek gösterirler. Otokrin etkilerin bir örneği olan sitokin salgılayan hücreyi doğrudan etkileyebilirler veya paylaşılan mikroçevredeki komşu hücreler üzerinde bir parakrin sinyal döngüsünün oluşmasıyla sonuçlanacak bir etkiye sahip olabilirler. Bağışıklık hücreleri üzerindeki örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler), hasar (DAMP'ler) ve patojenler (PAMP'ler) ile ilişkili moleküler modelleri tanır. Bu hücreler, çeşitli zarar verici yaralanmaları fark ettiklerinde bağışıklık tepkilerinin zincirleme reaksiyonunu başlatmaktan sorumludur (Guo *et al.* 2015).

İnflamasom, bu immünolojik tepkilerde birincil efektör moleküller olan proinflamatuar sitokinlerin etkinleştirilmesinden ve salınmasından sorumludur (Guo *et al.* 2015). Proinflamatuar sitokinlerin biyolojik etkileri, proinflamatuar aracılar arasındaki etkileşimler, antiinflamatuar sitokinler ile etkileşimler ve çözünür adezyon molekülleri,

proteazlar ve proteaz inhibitörleri gibi diğer çözünür aracılar ile etkileşimler tarafından modüle edilir.

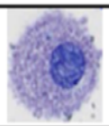
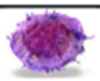
İnflamasyon sırasında matris metaloproteaz (MMPS) ve adezyon molekülü üretimi de çok önemlidir. Sitokinler, iltihaplanma sırasında hücreden hücreye iletişimde önemli bir rol oynayan oldukça değişken proteinlerdir. Sitokinler, bulundukları hücrelerin işlevlerine veya yapılarına göre sınıflandırılabilirler. Adezyon moleküllerinin zara bağlı ve fizyolojik olarak aktif, çözünür formları mümkündür. Lökosit-endotelyal hücre yapışmasının önemli aracıları, bu molekül varyantlarının her ikisinin de korunmasında bulunabilir. Matris metalloproteinazlar (MMP'ler), inflamatuar yanıtların ana düzenleyicileridir ve ayrıca hücre dışı doku gelişiminde bir role sahip oldukları gösterilmiştir. Örneğin, inflamatuar sitokin üretimi uyarıldığında ve düzenlendiğinde durum budur. Gen ekspresyonu, MMP'lerin kontrol ettiği gösterilen başka bir süreçtir (Nissinen and Kähäri 2014, Nourshargh and Alon 2014). İnflamasyonun venöz ve arteriyel trombozların başlangıcındaki rolü artık yaygın olarak kabul edilmektedir (Lester *et al.* 2013). Yakın zamandaki biyobelirteç profili çalışmaları, pro-inflamatuar mediatörlerin kombinasyonlarını hedefleyen tedavilere odaklanmıştır; bu tedaviler daha fazla insan değerlendirmesini gerektirmektedir (Singer *et al.* 2016).

Otoimmün inflamatuar bozuklukların, tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamatuar sitokinlerin seçici inhibisyonu ile tedavisi artık geçerli bir terapötik stratejidir (Biggioggero and Favalli 2014).

Bununla birlikte, sitokine yönelik tedavi, sepsis gibi yaşamı tehdit eden hastalıkları olanlar için standart bir bakım öğesi değildir. Daha da önemlisi, biyobelirteç araştırmaları, diğer tanısal veya terapötik prosedürlerin yanı sıra periferik kan kök hücrelerinin aferezinin proinflamatuar etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (Giamarellos-Bourboulis *et al.* 2014).

2.8.2 İmmünokompetent hücreler

Edinilmiş bağışıklık sistemi, inflamasyonun ilk aşaması doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından ele alındıktan sonra iyileşme sürecini ilerletmekten sorumludur. İltihaplı bağışıklık tepkisi boyunca, adaptif bağışıklık sistemi artan özgüllükle patojenleri sıfırlar. İnflamasyon monositlerin tutulumu ile başlar. Bu hücrelerin pıhtılaşma kaskadı üzerinde bir etkiye sahip olduğu ve trombüs üretiminde ve trombozlarla ilişkili steril enflamasyonda rol oynadığı bilinmektedir (Iwasaki and Medzhitov 2015). Şekil 2.2, çeşitli immünokompetan hücrelerin sitokin ağında oynadığı önemli rolleri ve onları birbirinden ayıran fonksiyonel özellikleri özetlemektedir.

Cell	Image	% in adults	Nucleus	Functions	Lifetime	Main targets
Macrophage*		Varies	Varies	• Phagocytosis • Antigen presentation to T cells	Months – years	• Various
Neutrophil		40-75%	Multi-lobed	• Phagocytosis • Degranulation (discharge of contents of a cell)	6 hours – few days	• Bacteria • Fungi
Eosinophil		1-6%	Bi-lobed	• Degranulation • Release of enzymes, growth factors, cytokines	8-12 days (circulate for 4-5 hours)	• Parasites • Various allergic tissues
Basophil		< 1%	Bi- or tri-lobed	• Degranulation • Release of histamine, enzymes, cytokines	Lifetime uncertain; likely a few hours – few days	• Various allergic tissues
Mast cell		Common in tissues	Central, single-lobed	• Degranulation • Release of histamine, enzymes, cytokines	Months to years	• Parasites • Various allergic tissues
Lymphocytes (T cells)		20-40%	Deeply staining, eccentric	T helper (Th) cells (CD4+): immune response mediators Cytotoxic T cells (CD8+): cell destruction	Weeks to years	• Th cells: intracellular bacteria • Cytotoxic T cells: virus infected and tumour cells • Natural killer cells: virus-infected and tumour cells
Monocyte		2-6%	Kidney shaped	Differentiate into macrophages and dendritic cells to elicit an immune response	Hours – days	• Various
Natural killer (NK) cell		15% (varies) of circulating lymphocytes and tissues	Single-lobed	• Tumour rejection • Destruction of infected cells • Release of perforin and granzymes which induce apoptosis	7-10 days	• Viruses • Tumour cells

Şekil 2.2 Bağışıklık hücreleri ve ana işlevleri (Striz *et al.* 2014)

Periferik dolaşım sisteminde hareket eden monositler, vücudun başka yerlerinde makrofajlara veya dendritik hücrelere (DC'ler) dönüşebilir (Sica and Mantovani 2012). Bu hücreler, doku hasarını veya enfeksiyonu tespit etmelerine izin veren PRR-pozitiftir ve yabancı proteinleri bağışıklık sistemine (APC'ler) sunmalarına izin veren antijen sunumuna sahiptir. Makrofajlar, inflamatuar yanıtın en erken aşamasında örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) ve fagositoz tarafından başlangıçta aktive edildikten sonra, doku iltihabının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Makrofajları proinflamatuarkM1 fenotipine veya antiinflamatuar M2 fenotipe doğru polarize etmek mümkündür (Mantovani *et al.* 2013).

DH'ler, epitelyal yüzeylere yakın bulunma eğilimindedir ve birincil rolleri, fagositozlanmış malzemeden yapılan antijenik peptitleri sundukları ikincil lenfoid dokularda antijen sunan hücreler (APC'ler) olarak fagositozdur. Sonuç olarak, vücudun uyarlanabilir bağışıklık sistemi ikincil bir yanıt oluşturur (Iwasaki and Medzhitov 2015).

Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri gibi her ikisi de vücutta dolaşan ve birçok işleve hizmet eden bağışıklık sistemi hücreleri olan bu granülositler. Nötrofiller, granülositlerin çoğunu içerir, ancak mast hücreleri de önemli sayılarda bulunur. Nötrofiller bir kez aktive olduklarında, enflamatuvar süreç boyunca intravenöz olarak ve dokularda çok önemli görevler üstlenirler. Bakterilere karşı fagositoz süreci ile steril iltihaplanma sürecinde kilit bir role sahiptirler ve NET'leri aracılığıyla tromboz oluşumunu uyarırlar (Leliefeld *et al.* 2015).

Eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri, bağışıklık sisteminin parazitlere karşı savunması için gereklidir. Ayrıca alerjik tepkilerle ilişkili steril enflamasyonda da önemli roller oynarlar (Striz *et al.* 2014). Trombositler ayrıca bağışıklık sisteminin inflamatuar yanıtlarına da katkıda bulunur. Bunun nedeni, bağışıklık sistemini kontrol eden bol miktarda enflamatuar sitokin salgılamalarıdır. Dolaylı olarak, bunu enflamasyonu şiddetlendiren faktörler olan kompleman ve pıhtılaşma kaskadını aktive ederek yaparlar (Bruserud 2013).

İkincil lenfoid organlar, dalak ve lenf düğümlerini içerir. İnflamasyonun ikinci aşaması olarak da bilinen adaptif bağışıklık tepkisi, antijen sunan hücreler (APC'ler), T-yardımcı (Th)-hücreleri, sitotoksik T-hücreleri ve B-hücreleri arasındaki etkileşimlerle sağlanır. İmmün tepkinin antijene özgü yönleri, kendi kendine insan lökosit antijen tanıyan antijen sunan hücrelerden (HLA) kaynaklanan antijene özgü hücrelerin yukarı regülasyonu ve çoğalması ile desteklenir (Mera *et al.* 2011).

T hücresi antijenik repertuarının şekillendiği timusta, kendi antijenlerini tanıyan hücreler elimine edilir ve/veya kendi antijenlerini tanımayan hücreler tercih edilir. İmmünolojik yanıtları kolaylaştırmada önemlidir. Aktive edildiğinde, T hücreleri, her biri bağışıklık sisteminin inflamatuar tepkisinin farklı yönlerini destekleyen üç olası fenotipten (örn. Th1, Th2 veya Th17) birini alabilir. İmmünolojik tepkileri kolaylaştırmak söz konusu olduğunda, T hücreleri çok önemli oyunculardır (Striz *et al.* 2014).

Apoptoz için reseptörler ve çözünür pro-apoptotik aracıların salgılanması, perforinler gibidir. Bu klonlar, kendine özgü olmayan benleri tespit edebildikleri için bunu yapabilirler (Striz *et al.* 2014).

Sitotoksik T-hücreleri gibi doğal öldürücü (NK) hücreler, sitotoksik T-hücreleri tarafından kullanılanlara benzer moleküler yollar kullanarak antijen (MHC) sınıf I hücre ölümünü tetikler (Seillet *et al.* 2015).

NK hücrelerine benzer işlevleri yerine getiren doğal öldürücü T (NKT) hücreleri, lipit öz antijenlerinin (CD1d) yokluğunu tespit etmek için farklı bir öncü kullanan farklı bir hücre tipidir (Slauenwhite and Johnston 2015). Yeni keşfedilen doğal lenfoid hücreler (ILC'ler) şu anda ILC1, ILC2 ve ILC3 olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hücreler, salgıladıkları Th1, Th2 veya Th17 olarak sınıflandırılabilen sitokinler aracılığıyla bağışıklık tepkilerini kontrol ederler (Yazdani *et al.* 2015).

2.8.3 İltihaba karışan sitokinler

2.8.3.1 Sitokin sisteminin tanımı ve sınıflandırılması

Pro-inflamatuar sitokinler, anti-inflamatuar sitokinler ve adaptif sitokinlerin hepsi bağışıklık sisteminde farklı roller oynar. Farklı reseptör tipleri, aileler halinde daha fazla gruplandırmaya izin verir (Şekil 2.3) (Turner *et al.* 2014). Moleküler yapılarına dayanarak kemokinler (sitokinlerin bir alt kümesi) dört ayrı aileye ayrılabilir (Balkwill 2004, Bruserud and Kittang 2010, Alon and Shulman 2011).

Interleukin (cytokine)	Source	Target cell	Effect
IL-1	Macrophage, lymphocytes, endothelium, fibroblasts, astrocytes	T-cells, B-cells macrophage, endothelium, tissue cells	Lymphocyte activation, leukocyte-endothelial adhesion, fever, regulates sleep
IL-2	T-cells	T-cells	T-cell growth factor
IL-3	T-cells	Bone marrow cells	Stimulates bone marrow growth
IL-4	T-cells	B- and T-cells	B-cell growth factor
IL-5	T-cells	B-cells	B-cell growth factor
IL-6	T- and B-cells, macrophages, fibroblasts	B-cells and hepatocytes	B-cell differentiation and synthesis of acute phase reactants
IL-7	Lymphocytes	B- and T-cells	Stimulates proliferation of immature cells
IL-8	T-cells, macrophages	Granulocytes, endothelium	Stimulates the activity of neutrophils, acts as chemotaxin, inhibitor of endothelial cell-leukocyte adhesion
IL-9	T-cells	T-cell	T-cell and mast cell growth enhancement
IL-10	T-cells	Macrophage	Suppresses the development of T-cell subpopulations (TH_1) by inhibition of macrophage IL-12 production
IL-11	Bone marrow stromal cells	Hepatocyte	Induces synthesis of acute phase proteins
IL-12	Macrophage	T-cells	Enhances the B-cells expression of IFN-γ during T-cell activation; also stimulates a lymphocyte subpopulation (NK cells)

Şekil 2.3 Önemli sitokin aileleri ve işlevleri (Turner *et al.* 2014)

Şekil 2.3'de gösterildiği gibi, bazı sitokinler geleneksel olarak pro-inflamatuar, anti-inflamatuar veya adaptif olmakla ilişkilendirilenlerin dışında işlevlere hizmet etmektedir. Bu ekstra işlevler şunları içerir: Bu nedenle, immünoregülatör işlevleri hiçbir zaman "ana işlev" veya "en önemli işlev" olarak tanımlanmaz, bunun yerine "ana işlev" veya "temel işlev" olarak tanımlanır. Benzer şekilde, bu tezin bir parçası olan makaleler, sitokinlerin "pro-inflamatuar", "anti-inflamatuar" veya "adaptif" olarak geleneksel sınıflandırmasını benimsememektedir. Pro-inflamatuar sitokinler başlıca beş aileden gelmektedir: pIL-1,

IL-6, IL-17, interferon ve TNF. Dinarello and Van Der Meer (2013) tarafından keşfedildiği üzere IL-1 ailesinin üyeleri, inflamatuar kaskadı başlatmak için gereklidir. Ayrıca, IL-6 ailesi üyelerinin immünoregülatör ve sistemik sitokinler ürettiği keşfedilmiştir (Schaper and Rose-John 2015).

IL-17 ailesinin altı farklı üyesi iltihaplanmaya katkıda bulunur. Antiviral yeteneklere üç interferon ailesi de sahiptir (Katze *et al.* 2002, Boshuizen and De Winther 2015) ve TNF ailesinin üyeleri, inflamatuar tepkinin aktivasyonu için gereklidir (Sedger and McDermott 2014). IL-10 (Vignali and Kuchroo 2012) ve IL-12 (Dennis *et al.* 2013, MacKenzie *et al.* 2014, Walter 2014, Ni *et al.* 2015) ailelerine ait sitokinler, en önemli antiinflamatuar sitokinlerdir. Dört sitokin ailesinin uyarlanabilir olduğu kabul edilir (May and Fung 2015, Klatzmann and Abbas 2015).

2.9 İnterlökin 4 (IL-4)

1980'lerin ortasında tanımlanan IL-4 adlı çok işlevli bir pleiotropik sitokin, ilgi odağı olmaya ve agresif araştırma çabalarının arkasındaki itici güç olmaya devam etmektedir. Aktive edilmiş T hücreleri, bu aracıyı her şeyden daha fazla üretir, ancak mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin tümü, üretimine katkıda bulunur (Nelms *et al.* 1999). Yapısal olarak, IL-4'ün moleküler ağırlığının 12 ile 20 kDa arasında olması, diğer sitokinler gibi doğal olarak glikosile edildiğini gösterir. İnterlökin-13 ve hücre yüzeyleri üzerindeki reseptörleri, hücre içi sinyalleşme mekanizmaları ve belirli hücresel etkilerin pek çok ortak noktası vardır (IL-13) (Murata *et al.* 1998, Chomarat and Banchereau 1998, Kelly-Welch *et al.* 2003, LaPorte *et al.* 2008).

Ayrıca hücre proliferasyonunu, apoptozu ve lenfositler, makrofajlar, fibroblastlar, epitel ve endotelyal hücreler dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde birkaç genin ekspresyonunu düzenlemesiyle iyi bilinir. Makrofajlar ve fibroblastlar, IL-4'ü oluşturur (Murata *et al.* 1998, Kelly-Welch *et al.* 2003, LaPorte *et al.* 2008). Timik stromal lenfopoietin ve diğer işlevsel olarak ilişkili Th2 aracıları, IL-33 veya IL-25 hakkındaki en son bulgular gibi önemli faktörleri göz ardı etmeden önermek neredeyse imkansızdır (Angkasekwinai *et al.* 2007, Fröhlich *et al.* 2007, Okayama *et al.* 2009, Iseki *et al.* 2012).

IL-4 ile ilgili araştırmalar ilerledikçe, 1980'lerde ve 1990'larda geliştirilen IL-4 fonksiyonunun ilk, üst düzey resminin, IL-4 üretimiyle ilişkili sayısız karmaşıklığı hesaba katmak için revize edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır, reseptörlerinin kullanımı ve hücreler üzerindeki etkileri (Zhu and Paul 2008), özellikle Th2'yi teşvik etme ve Th1 (Constant and Bottomly 1997) ve Th17 (Bi *et al.* 2011) farklılaşmasını önlemektedir.

2.10 İnterlökin-6 (IL-6)

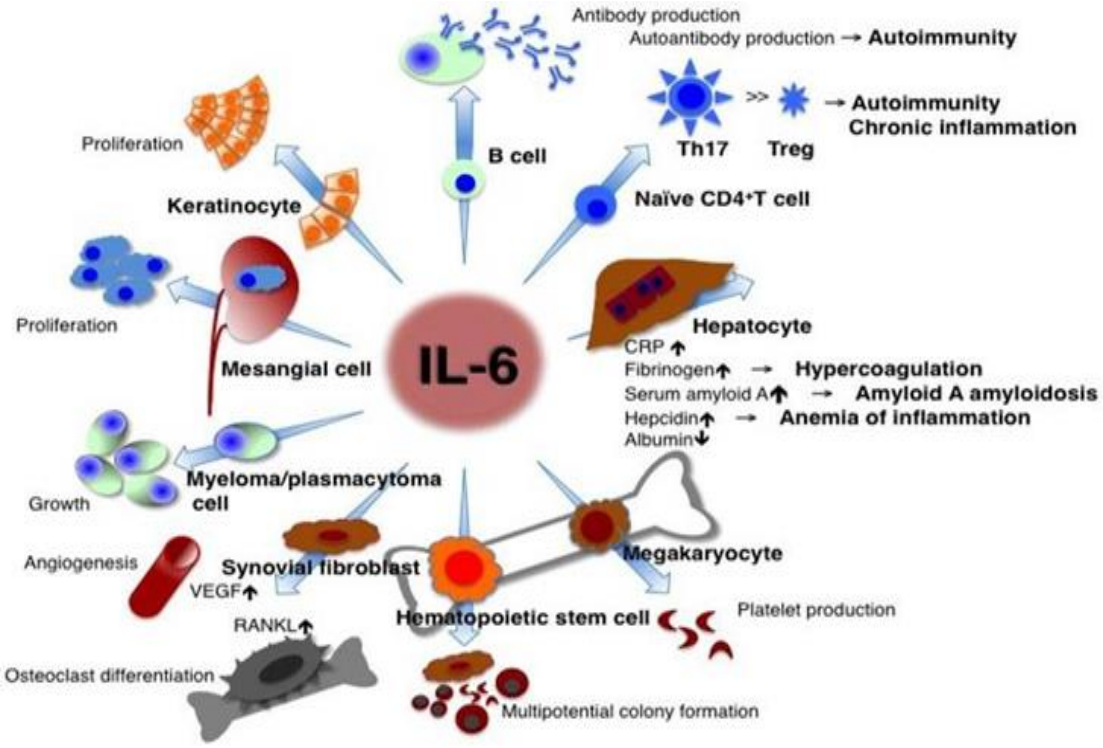
İnterlökin-6 çok çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır. Sınıf değiştiren immünoglobulinlerde aracı bir rol oynar ve akut faz yanıtının modüle edilmesine yardımcı olur. Ayrıca, vücuttaki iltihaplanmanın bir işaretidir. IL-6, bakteriyemiden şüphelenilen durumlarda tanısal bir belirteç olarak kullanılabilir (Fuster and Walsh 2014). IL-6, hem B hücrelerinin olgunlaşmasında hem de inflamasyonda rol oynayan endojen bir biyokimyasaldır. Bir pirojen olarak hizmet etme potansiyeline sahiptir ve hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan koşulların yanı sıra otoimmün hastalıklarda ateşle ilişkilendirilmiştir (Dalrymple *et al.* 1996). Kanser, travma, yanıklar veya enfeksiyonlar dahil olmak üzere senaryoya bağlı olarak kronik veya akut inflamasyon yaratılabilir (Srirangan and Choy 2010).

Ek olarak, IL-6'nın tip 2 diyabet ve sistemik jüvenil romatoid artrit gelişme riskinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Tanaka and Kishimoto 2012). İnterlökin-11 ve (TNF)-beta nedeniyle, diğer iki inflamatuar sitokin, makrofajlar ve monositler IL-6'yı oluşturur. Normal T lenfositleri, aktive edilmiş B hücreleri, hepatik hücreler ve miyeloid hücrelerin tümü, hareketsiz faz sırasında IL-6 reseptörlerini ifade eder (Kubistova *et al.* 2012). Epstein-Barr virüsü tarafından modifiye edilmiş B hücreleri de IL-6 içerir. IL-6, bir dizi farklı inflamatuar yolakta yer alan transkripsiyon faktörlerini aktive ederek inflamasyona neden olur (Maeda *et al.* 2010).

Enfeksiyöz inflamasyonun ilk aşamalarında, spesifik patojenle ilişkili moleküler paternler Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) aktive ettikten sonra, makrofajlar ve monositler IL-6 üretir. Bu, bulaşıcı sürecin (PAMP'ler) başlamasından kısa bir süre sonra gerçekleşir. İltihaba bir enfeksiyondan başka bir şey neden olduğunda, hasarlı alanlar,

interlökin-6 (IL-6) üretmek için geçiş benzeri reseptörlere (TLR'ler) işaret eden hasarla ilişkili moleküler kalıpları (DAMP'ler) serbest bırakır (Uchiyama *et al.* 2012).

Konağın savunması ile ilgili olarak, akut IL-6 üretimi önemlidir, çünkü çeşitli hücre proliferasyonunu uyarır. Serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin, C-reaktif protein, hepsidin ve antikimotripsin gibi akut faz proteinlerinin tümü hepatositlerde IL-6 tarafından uyarılırken, sitokrom P450, transferrin, fibronektin ve albümin üretimi inhibe edildi (Şekil 2.4) (Wang *et al.* 2013). Genellikle CRP olarak bilinen C-reaktif protein, klinik laboratuvarlarda ölçülebilen yararlı bir inflamasyon biyobelirteçtir; CRP üretimi IL-6'ya bağlıdır. IL-6 tarafından tetiklenen hepsidin miktarının yeterince yüksek olduğunu varsayalım. Bu durumda bağırsak epitel hücrelerinde, karaciğer hücrelerinde ve makrofajlarda demir taşıyıcı ferroportinp1'i inhibe ederek kronik enflamasyonun neden olduğu hipoferremi ve anemiye neden olur. TGF- ve IL-6'nın her ikisi de, T yardımcı hücrelerinin, otoimmün doku hasarını başlatmada önemli olan IL-17 üreten hücrelere farklılaşmasını destekler (Eto *et al.* 2011).



Şekil 2.4 IL-6'nın İşlevleri (Wang *et al.* 2013)

IL-6, CD8+ T hücrelerinin indüklenmesi için T hücresi üretimini indüklemelidir. Hematopoez sürecinde Megakaryositler trombosit haline gelebilir ve hematopoietik kök hücreler IL-6 sayesinde aktive edilebilir. Kemik rezorpsiyon aktivasyonu ve osteoporoz farklılaşması, kemik iliği stromal hücreleri, osteoporoza yol açan NF-kappa B ligand reseptörlerinin aktivasyonunu tetikleyen IL-6'yı üretmelidir (Grossman *et al.* 1989). VEGF seviyeleri çok yüksek olduğunda anjiyogenez artar, bu da romatoid artritin sinovyum dokusunda bulunanlara benzer şekilde kan damarı anormalliklerinin oluşumuna ve IL-6 lezyonları şeklinde inflamasyona yol açar. Dermal fibroblastlardaki kollajen sentezi, otoimmün cilt hastalığına bağlıdır ve mezangiyal hücrelerin ve plazmasitomların gelişimini desteklediği gösterilmiştir.

2.11 İnterlökin-7 (IL-7)

İnterlökin-7 (IL-7), hücre hasarına veya enfeksiyona yanıt olarak fizyolojik olarak üretilen bir sitokindir. Bu çok işlevli pleiotropik sitokin, akut faz yanıtı, ateş indüksiyonu ve anjiyogenez, B ve T hücre farklılaşması ve lipid ve demir metabolizmasında yer alır. Üretimi düzenlenemediğinde ve kalıcı olduğunda, kronik ürtiker dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişmesine yol açar.

Bağışıklıklı ve bağışıklıksız hücreler, homoestatik süreçleri değiştiren hormon benzeri niteliklere sahip olan interlökin 6'dan (IL-7) oldukça etkilenir. Pro- ve antiinflamatuardır. Hücreler ve diğer hücre türleri tarafından immünolojik ve inflamatuar süreçlerde üretilen bir sitokin olan IL-7'nin kritik düzenleyici rolüne ilişkin bol miktarda kanıt vardır. IL-7 sitokin ailesinin rolü, kronik spontan ürtiker patogenezinde rapor edilmiştir.

İnterlökin-7 (IL-7), immünolojik ve inflamatuar yanıtlarda kilit bir rol oynar ve reseptörün klasik sinyalleşmesi ve trans-sinyalizasyon süreci olmak üzere iki yoldan etkilerine aracılık eder. Trans sinyal yolları, çoğu hücre tipi tarafından yaygın olarak ifade edilen biyolojik aktivitelerine bağlıdır: IL-7, onun çözünür alt birim reseptörü (IL-7 sR) ve sinyalleri transdüktif membran glikoprotein 130 (gp130).

2.12 Antimikrobiyal Direnç Mekanizması

Antimikrobiyaller, bakterileri yok edebilen veya büyümelerini engelleyebilen doğal veya yarı sentetik kökenli ilaçlardır. Membran, sitoplazma, nükleik asitler ve bakteri metabolizması üzerinde hareket edebilmelerinin yanı sıra, esas olarak hücre duvarı veya ribozomlar üzerinde hareket eden farklı etki mekanizmaları sunarlar (Moya and Maicas 2020). Antimikrobiyal direnç ilk olarak 1945 yılında Alexander Fleming tarafından tanımlanmıştır. Antimikrobiyallerin yanlış kullanımının dirençli bakterilerin seçimine yol açabileceğine dair rehberliği bugün hala kullanılmaktadır. Aslında bu olgu, antibiyotiklerin insanlar, hayvanlar ve tarım gibi farklı bağlamlarda uygunsuz kullanımıyla hızlanmıştır ve bu durum, doğal olarak dirençli bakterilerin seçilmesine izin veren seçici baskıya neden olur (Moya and Maicas 2020).

Antimikrobiyal direnç içsel veya kazanılmış olabilir. Bakterilere içsel direnç, bir veya daha fazla antimikrobiyale karşı doğal olarak dirençlidir ve bu da bakterinin doğuştan gelen özelliklerinin nesiller boyunca aktarılmasına yol açar. Edinilmiş direnç durumunda, başlangıçta belirli ilaçlara duyarlı olduklarını ifade eden mikroorganizmalar, onları ortadan kaldırmayı amaçlayan antimikrobiyallere karşı kendilerini savunma yeterlilikleri geliştirirler. Edinilmiş direnç, kromozomal genlerdeki mutasyonların veya çevrede bulunan intrinsik olarak dirençli bakterilerin de aralarında bulunduğu çeşitli şekillerde elde edilen dış genetik elementlerin kazanılmasının sonucudur (Priyanka *et al.* 2020). Antimikrobiyal dirence dahil olan biyokimyasal ve genetik mekanizmaları anlamak ve direncin birçok organizmanın çevre ile etkileşiminin beklenen sonucu olduğunu ve dolayısıyla bir veya daha fazla antimikrobiyal dirence yol açtığını içselleştirmek önemlidir. Günümüzde enzim inaktivatörlerinin üretimi, antibiyotik hedef bölgesinin modifikasyonu, akış pompalarının üretimi, bakteri hücresi dış zarının geçirgenliğinin değiştirilmesi, antimikrobiyal dirence yol açan ana mekanizmalar olarak tanımlanmaktadır (Kidd *et al.* 2017).

2.13 İnterlökin 13 (IL-13)

Klinik ve fizyolojik çalışmalar astımı ödemin neden olduğu hava yolu daralmasına ve hava yolu lümen duvarına çok sayıda inflamatuar hücrenin sızmasına bağlamıştır. Bu hücreler arasında eozinofiller, mast hücreleri, IgE üreten plazma hücreleri ve Th2 lenfositleri olarak bilinen aktive T hücrelerinin bir alt kümesi bulunmaktadır. Bu hücresel reaksiyonların temelindeki kesin fizyolojik tutumun belirsiz olmasına rağmen, antijene tepki olarak havacılık yolundaki bu hücreler arasındaki karmaşık etkileşimler, sitokinlerin ve diğer provokatif proteinlerin yaratılmasıyla tam bir daire içine girer ve bu durum kimyasal geçişi bu durumda çok önemli hale getirir. IgE üretimi, goblet hücre hiperplazisi, mukus hipersekresyonu, hava yolu aşırı duyarlılığı, fibrozis ve kitinaz yukarı regülasyonu interlökin-13 tarafından düzenlenir. Alerjik inflamasyonda ve astım da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda rolü vardır (Rael and Lockey 2011).

2.14 İnterlökin 9 (IL-9)

İnterlökin 9 (IL-9), interlökin ailesine ait pleiotropik bir sitokindir (hücre sinyal molekülü). IL-9, mast hücreleri, NKT hücreleri, Th2, Th17, Treg, ILC2 ve Th9 hücreleri dahil olmak üzere bir dizi hücre tarafından değişen seviyelerde üretilir. Th9 hücreleri, bunlar arasında IL-9 üreten en yaygın CD4+ T hücreleridir (Perumal and Kaplan 2011).

3. MATERYAL VE METOT

Nisan- Haziran 2022 tarihleri arasinda Thi-Qar şehrindeki hastanelerde 120 kişinin bademcik iltihabına yakalandığı bildirilmiştir. Deneysel çalışma Irak'ın Thi-Qar kentindeki özel laboratuvarlarda gerçekleştirilmiştir. Mevcut çalışmanın gönüllüleri, kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü ve ikinci grup olarak 80 bademcik iltihabı hastasına ayrılmıştır (Ek 1) (Ek 2).

3.1 Kan Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

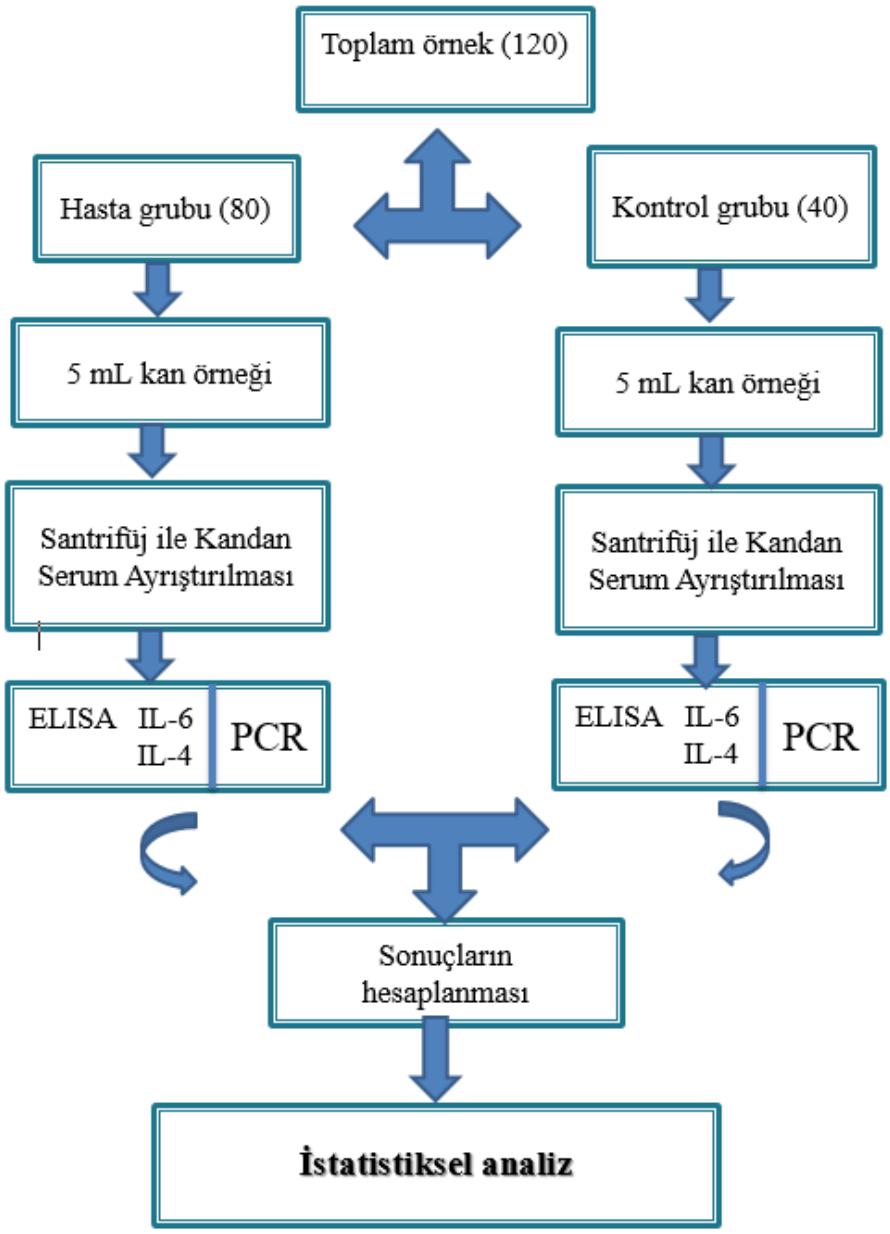
Her numuneden beş mililitre venöz kan alındı ve bir jel tüpüne yerleştirildi. Tüpler 4000 rpm'de on dakika santrifüj edilerek berrak serum örnekleri üretildi. Çalışma için gerekli olan ELISA (IL-6, IL-4) ve PCR testleri için serum örnekleri 4 ile 8°C arasında saklandı.

Çalışmada kullanılan ekipmanların listesi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan ekipmanlar

Enstrümanlar	**Firma**	**Menşei**
ELISA	Labon	Çin
Spektometre	Biobase	Hindistan
Santifürj	Memmert	Almanya
Işık mikroskopu	Olympus	Japonya
Fırın	Memmert	Almanya
Su banyosu	Memmert	Almanya
Çalkalamalı su banyosu	Memmert	Almanya
Sysmex cihazı	Sysmax	Japonya
Pipet	BioSan	Almanya
Farklı gözlükler		Çin
Buzdolabı	BEKO	Türkiye

Çalışma tasarımı Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1 Çalışma tasarımı

3.1.1 İnsan (IL-4)

Diaclone İnsan IL-4 ELISA kiti, süpernatanlarda, tamponlu çözeltilerde ve in vitro serum/plazma numunelerinde IL-4'ü tespit etmek için kullanılabilen katı fazlı bir sandviç ELISA'dır. Hem doğal hem de yapay insan IL-4'ü bu tahlil ile tespit edilebilir.

3.1.2 Gerekli malzemeler

- 450/10 nm filtre ile donatılmış bir mikroplaka okuyucu.
- Değiştirilebilir uçlu, bir veya birkaç kanallı yüksek hassasiyetli pipetler
- Mikrosantrifüj tüpleri, üçüncü madde.
- İyonize edilmiş veya damıtılmış su
- Mikroplaka kurutma kağıdı emici malzemeden yapılmıştır.
- Bulaşık deterjanı saklama kabı, numara
- 0-7,2 Fosfat tamponlu salin (PBS), 0,01 pmol/L (veya 1).

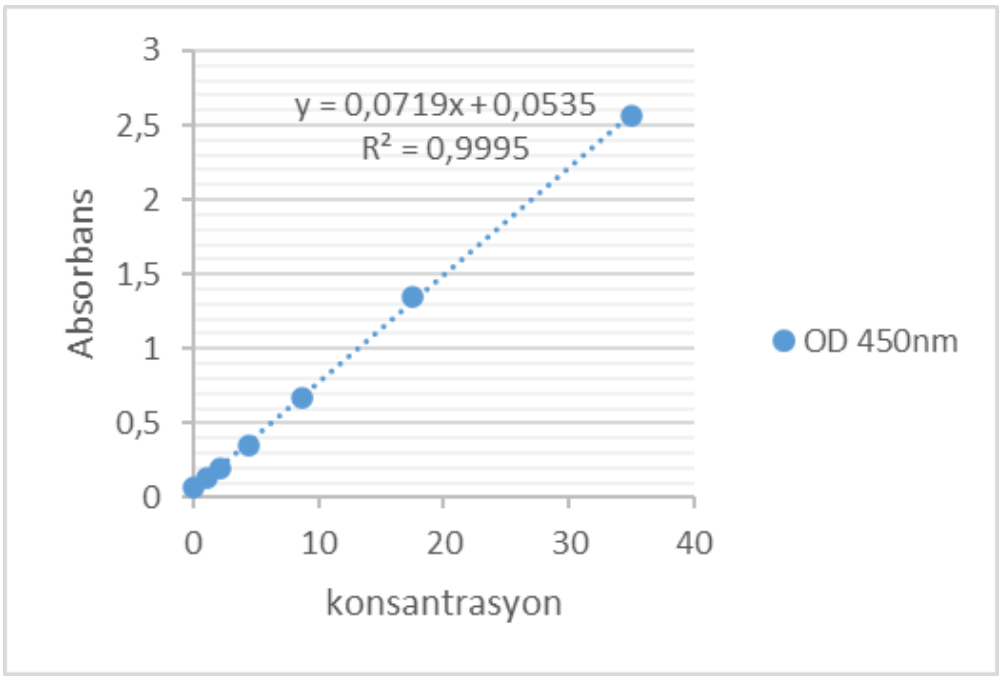
3.2 Tahlil Prosedürü

- Numuneden, hem seyreltilmiş hem de seyreltilmiş için kaç kuyucuk kullanılacağı planlanır. Standart olarak yedi hazneyi hazırlanır ve bir kuyucuk kör olarak hazırlanır. İlgili kuyucuklara standart, kör ve numunelerin 100 L dilüsyonlarını ekleyin. Plakayı kapatmak için plaka mühürleyiciyi kullanılır. 37 santigrat derecede bir saat inkübe edilir.
- Her kuyudan sıvı çıkarılır.
- Karışıma 100 L saptama reaktifi eklenir. Daha sonra her kuyucuğa bir çalışma solüsyonu eklenir, kuyucuk kapatıcı ile kapatılır ve karışım 37 santigrat derecede bir saat inkübe edilir.
- Solüsyonu aspire ettikten sonra, çok kanallı bir pipet, fışkırtma şişesi, manifold dağıtıcı veya otomatik yıkayıcı kullanarak her bir kuyucuğu 1 litre yıkama solüsyonu ile yıkanır ve ardından 0,5 dakika bekletilir. Kuyularda kalan herhangi bir sıvı, plakayı bir miktar emici kağıt üzerine oturtarak boşaltılabilir. Üç kez tam bir yıkama döngüsü yapılır. Son yıkamadan sonra kalan yıkama tamponu aspire edilmeli veya boşaltılmalıdır.
- Her kuyucuğa 100 L tespit reaktifi B çalışma solüsyonu eklendikten sonra, Plakalar plaka kapatıcı ile kapatılmalı ve 37 santigrat derecede 30 dakika inkübe edilmelidir.
- Adım 4'te ayrıntıları verilen beş aspirasyon ve yıkama işlemi döngüsü olmalıdır.

- Her kuyucuğa 90 litre substrat solüsyonu konulur. 37 santigrat derecede (en fazla otuz) on ile yirmi dakika boyunca yeni bir plaka mühürleyici tabakası uygulanır. Mutlaka ışıktan kaçınılmalıdır. Bir miktar substrat çözeltisini karıştırıldığında, sıvı daha mavi görünür.
- Her deliğe 50 mililitre Durdurma Solüsyonu dökülür. Bu solüsyon verilir verilmez, sıvı canlı sarı bir renk alır. Tüm sıvının karışmasını sağlamak için, plakanın kenarına hafifçe vurulur. Renk değişimi eşit değilse, her maddenin eşit şekilde dağıldığından emin olmak için plakaya tekrar hafifçe vurulmalıdır.
- Bundan sonra mikroplaka okuyucuyu açılır ve hemen 450 nm'de ölçüm almaya başlanır.

3.3 Sonuçların Hesaplanması

Standart eğri (Şekil 3.2) kullanarak, her numunede dolaşımdaki insan IL-4 hesaplanmıştır.



Şekil 3.2 İnterlökin-4 standart eğrisi

PCR çalışmasında kullanılan malzemeler Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2 PCR çalışmasında kullanılan malzemeler

Materyal	Firma	Menşei
Agaroz	Conda	ABD
RedSafe boyama solüsyonu	Intron	Kore
6X yükleme boyası	Intron	Kore
100 bp merdiven	Intron	Kore
Pre mix PCR	Intron	Kore
TBE tamponu 10X	Conda	ABD
Primer	Intragated DNA Technology	ABD
I-genomik BYE mini DNA ekstraksiyon kiti	Intron	Kore

3.3.1 İnterlökin 6'nın (IL-6) tayini

Serumdaki insan IL-6'sı IBL International GmbH Kit Flughafenstr tarafından bir enzim immunoassay kullanılarak ölçülmüştür (52A, D-22335pHamburg, Almanya, Shenzhen 2007-2010) Mindray 96-A mikroplaka okuyucu.

3.3.1.1 Testin prensibi

- İnsan IL-6'sına karşı bir kaplama antikoru olup mikro hücrelerde adsorbe edilir.
- İnsan IL-6, numunede mevcut olduğunda adsorbe edilen antikorlarla kompleks oluşturur. Yakalanan insan IL-6 daha sonra biyotinle konjuge edilmiş bir anti-insan IL-6 antikoru ile inkübe edilir.
- Bir sonraki adım, inkübasyondan sonra kalan biyotin-konjuge anti-insan IL-6 antikorunun yıkanmasını içerir. Anti-insan IL-6 antikoru biyotinlenir ve daha sonra streptavidin-HRP ile bağlanır.
- Kuyucuklar inkübe edildikten sonra, bağlanmamış streptavidin-HRP'yi ortadan kaldırmak için yıkandıktan sonra HRP ile reaktif bir substrat çözeltisi eklenir.
- Renkli ürünün miktarı numunedeki veya standarttaki insan IL-6 miktarıyla orantılıdır. İşlem asit eklenerek durdurulduğunda absorbans 450 nm'de kaydedilir. Kullanılacak en iyi dalga boyu 450 nm'dir. İnsan IL-6 numunelerinin konsantrasyonu bilindiğinde, bir değer aralığı sağlamak için yedi standart insan IL-6 dilüsyonu kullanılarak bir standart eğri oluşturulur.

3.3.1.2 Sağlanan reaktifler

- İnsan interlökin-6'ya özgü bir monoklonal antikor ile kaplanmış bir Ahmicrowell plakası içeren tek bir alüminyum şişe.
- 100 mililitrelik bir şişe içinde paketlenmiş, bir monoklonal suştan biyotin konjuge edilmiş bir anti-insan IL-6 antikoru
- 150 litre streptavidin-HRP
- Sulandırılmış insan IL-6 standardı (iki liyofilize flakon; nihai konsantrasyon 200 pg/mL)
- Yüksek kontrol için bir şişe
- Düşük kontrol için bir şişe
- 5 mililitrelik bir flakon, tahlil tamponunun (%1 Tween 20 ve %10 BSA içeren PBS) 20 kat seyreltilmesini içerir.
- Tam olarak bir adet 50 mL'lik yıkama solüsyonu 220x şişesi (yüzde 1 Tween 20 ile PBS)
- Substrat (tetrametilbenzidin) için bir şişe (15 mL) çözelti
- Çözeltiyi 15 mL'lik bir şişeden (1 M fosforik asit) çıkarın.
- Mavi Boya (0,4 mL)
- Yeşil boya (0,4 mL)
- Kırmızı boya(0,4 mL)
- Yapışkan filmler

3.3.1.3 Test protokolü

Test protokolü kağıtları kite dahil edilmiştir ve test yönteminin uygulamaları aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır:

- Yıkamalar arasında mikrokuyucukların içeriği tamamen aspire edildikten sonra, mikrokuyu striplere oyuk başına 400 mililitrelik (1) tampon solüsyonda toplam iki yıkama maddesi verilir. Aspirasyon işlemi başlamadan önce, yıkama tamponunun kuyucuklara oturması için on ile on beş saniye arasında bir bekleme süresi verilir

(Mikroplakaları temizlemek için otomatik bir mikroplaka yıkayıcı kullanıldı). Herhangi bir artık yıkama tamponunu ortadan kaldırmak için, mikrokuyu şeritleri ve kuyucuklar, son yıkamanın ardından emici bir pedin veya bir parça kağıt havlunun üzerine dökülür. Mikrokuyu stripler temizlendikten sonra hemen çalışmaya başlanır.

- Mikrokuyu plakası, her bir standart oyuğa yüz mikrolitre test tamponu eklenerek standardize edilir. Hazırlanan standart birinci kuyucuğa pipetlenir ve bir kuyudan diğerine hareket ettirilerek ilave dilüsyonlar yapılır (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3 Mikrokuyucuk şeritlerinde boşluk, standart ve numunelerin miktarları

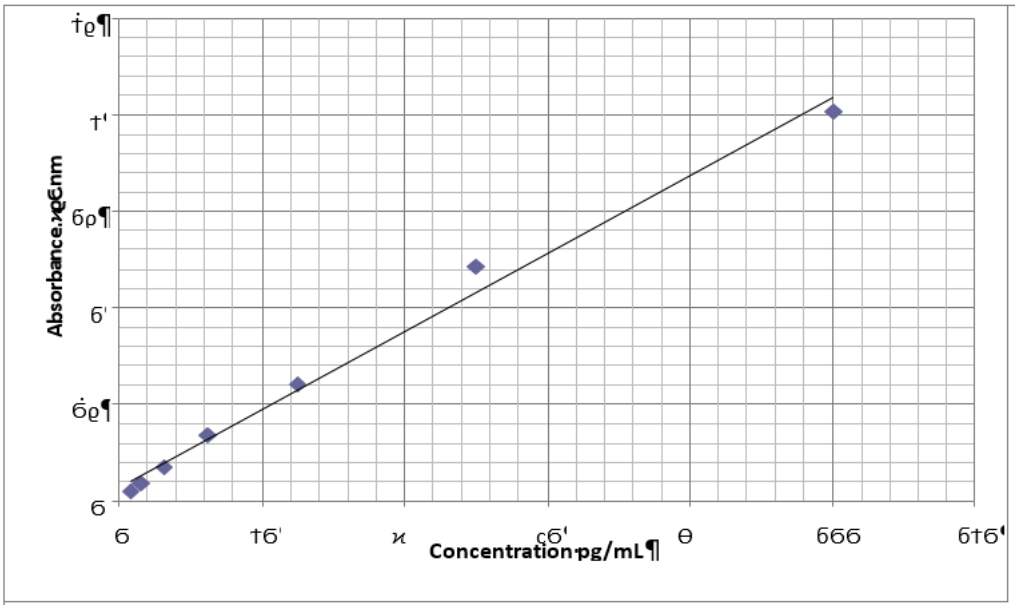
	1		**2**
A	Standart 1	(100,000 pg/mL)	Numune 1
B	Standart 2	(50,000 pg/mL)	Numune 2
C	Standart 3	(25,000 pg/mL)	Numune 3
D	Standart 4	(12,500 pg/mL)	Numune 4
E	Standart 5	(6,25 pg/mL)	Numune 5
F	Standart 6	(3,13 pg/mL)	Numune 6
G	Standart 7	(1,56 pg/mL)	Numune 7
H	Boş		Numune 8

- Boş kuyucukların her birine yüz mikrolitre tahlil tamponu eklenmiştir.
- Örnek kuyularının her birine elli mikrolitre tahlil tamponu eklenmiştir.
- Örnek kuyucuklarının her birine kendi örneklerinden elli mikrolitre daha eklenmiştir.
- Ardından biyotin-konjugat hazırlanır.
- Tüm kuyucuklara ek olarak elli mikrolitre biyotin-konjugat çözeltisi verilir.
- Mikrokuyu şeritlerinin üzerine yapışkan bir kaplama uygulandıktan sonra plakalar bir mikroplaka çalkalayıcıya yerleştirilir ve iki saat boyunca oda sıcaklığında (18 ve 25 santigrat derece) inkübe edilir.
- Streptavidin-HRP yapılmasına karar verilir.
- Boşaltmadan önce hem yapışkan filmin hem de kuyucukların çıkarılması gerekir. Otomatik bir mikroplaka yıkayıcı kullanılarak, mikro-kuyucuk şeritleri bir yıkama tamponu ile toplam dört kez yıkanır.
- Tüm kuyucuklara ilave olarak yüz mikrolitre seyreltilmiş streptavidin-HRP eklenir.

- Mikroplaka şeritleri oda sıcaklığında (189 ile 259 santigrat derece) bir saat boyunca dakikada 100 devirde mikroplaka çalkalayıcıda inkübe edilmeden önce yapışkan bir kaplama ile kaplanır.
- Yapışkan film ve kuyucuklar boşaltılmadan önce çıkarılmalıdır. Otomatik bir mikroplaka yıkayıcı kullanılarak, mikroplaka şeritleri bir yıkama tamponu ile toplam dört kez yıkanır.
- Tüm kuyucuklara toplam yüz mikrolitre TMB substrat çözeltisi pipetlenir.
- Mikrokuyucuk şeritleri ortam sıcaklığında (18 ile 25 santigrat derece) yaklaşık on dakika inkübe edilir.
- Enzim işlemi, her bir kuyucuğa derhal yüz adet durdurma çözeltisi pipetlendikten sonra başarıyla sonlandırılır.
- Her bir mikro kuyunun 450 nanometredeki absorbansını ölçmek için bir spektrofotometre kullanılır. Boş kuyucuklar kullanılarak, plaka okuyucu üretici tarafından sağlanan talimatlara göre körleştirilir. Numunelerin veya standartların absorbansının daha yüksek olup olmadığı değerlendirilir.

3.3.1.4 Sonuçların hesaplanması

Her numunenin IL-6 konsantrasyonu, Şekil 3.3'de gösterilen standart eğri kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.3 İnterlökin-6 standart eğrisi

3.4 Genetik Çalışma

3.4.1 Protokol

- Kan örneği hazırlanır
- 1-2 mL kan 2 tüpe aktarılır.
- Kan 13,000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilerek pelletlenmeli, ardından süpernatant atılmalıdır.
- Kan peletleri, hafifçe vurularak veya agresif bir şekilde vortekslenerek kalan süpernatant içinde yeniden süspanse edilir.
- Karışımı yeniden süspanse etmek için 100 mM Al Buffer MP ve 3 mL Lizozim Solüsyonu içeren numune tüpü pipetlenmeli veya 30 saniye boyunca kuvvetlice çalkalanmalıdır.
- Lizisat 37 santigrat derecede 15 dakika inkübe edilmelidir.
- Ön Lizisat oda sıcaklığında 13,000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmelidir. Hücre Peleti, dokunarak veya vorteksleyerek Ön Lizis Hücresi içinde yeniden süspanse edilebilir.
- 200 mililitrelik (mg) tampon, 20 mililitrelik (l) proteinaz K ve 5 mililitrelik (l) Rnaz A çözeltisi içinde, kuvvetlice vorteksleyerek yeniden süspanse edilir.

- Lizat 65°C'de 15 dakika inkübe edilir.
- Tamamen lize edildikten sonra lizata 250 mL tampon MBm eklenir ve bir pipet kullanarak veya kabı 5-6 kez hafifçe ters çevirerek ikisini birlikte karıştırılır.
- Lizat ve 250 mL %80 etanolü 5-6 kez pipetlenir veya hafifçe ters çevirerek ikisi iyice birleştirilir.
- Sıkma kolonuna, Adım 11 karışımından 750 mL pipetleyin.
- Yeni bir 2,0 mL toplama tüpü kullanarak, verilen BufferpMW'nin 700 mL'sini döndürme kolonuna eklenir ve 1 dakika boyunca 13,000 rpm'de santrifüjlenir. Membranı daha fazla kurutmak için 1 dakika santrifüjleyin (toplama işlemini yeniden yapın), M Akışını Çıkarın ve Baştan Başlayın.
- Döndürme Kolonunu yeni bir m1,5 mL'lik Tüpe yerleştirilir ve 50~100 µL B Tamponu doğrudan membranın üzerine konulur. Oda sıcaklığında 1 dakika bekletilir, ardından elute etmek için 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüjleyin.

3.5 DNA'nın Agaroz Jel Elektroforezi

Ekstraksiyon prosedürünü takiben DNA fragmanlarını tanımak veya agaroz jel üzerindeki demet boyutunu ayırt etmek için standart DNA varlığında PCR etkileşiminin kalıntısını tespit etmek için elektroforez kullanılmıştır. Referans DNA'nın varlığını kontrol etmek için her iki prosedür de uygulanmıştır.

3.6 Agaroz Jelin Hazırlanması

Bir buçuk gram agaroz yüz mililitre TBE tampon içinde çözülerek Sambrook *et al.* (1989) bildirdiği gibi yüzde 1,5'lik bir yoğunlaşmada agaroz jeli oluşturulur. Agaroz kaynama noktasına getirildikten sonra 45-50 santigrat dereceye kadar soğumaya bırakılmıştır. Agaroz destek plakası hazırlandıktan ve tarak takıldıktan sonra jel, numuneleri tutmak için yeterli delikler oluşturmak üzere dökme plakasına dökülmüştür. Bu sayede plaka örnekleri içine alabilmiştir. Kabarcık oluşumunu önlemek için jel dikkatlice döküldü ve 30 dakika boyunca soğutuldu. Sert agarozdan dikkatlice çıktıktan sonra tarak bir kenara bırakıldı. Plaka, elektroforez tekniğinin yatay birimi olarak hizmet veren tanktaki

standına sıkıca tutturulmuştur. TBE tamponu jel seviyesine ulaşana kadar tanka eklenmiştir.

3.7 Numune Hazırlama

Malzemeler birleştirildikten sonra jelin deliklerine yükleme yapılır. DNA'yı tasvir eden yükleme boyası için 5 L ayrılır. Jele bir ya da iki saat boyunca 70 V cm^2 elektrik akımı uygulanır ve tentür daha sonra diğer tarafa taşınır. Otuz mililitre toksik olmayan nükleik asit boyama çözeltisi ve beş yüz mililitre damıtılmış su, 336 nanometre (nm) ultraviyole ışık altında incelenmeden önce jeli daldırmak için kullanılır.

3.8 Kırmızı Güvenli Nükleik Asit Boyama Solüsyonu

Etidyum Bromüre (ETBR) alternatif olarak kullanılabilen bir boya olan Red Safe Nükleik Asit Boyama Solüsyonu, agaroz jellerde (20,000x) nükleik asidi tespit etmek için risksiz bir seçenektir. DNA veya haberci mRNA'ya bağlandığında yeşil renkte floresan verir. Bu yeni tür, nükleik asitlere bağlandığında biri 309 nm'de diğeri 419 nm'de olmak üzere çift floresan uyarma piki gösterir. Ayrıca 514 nm'de tek bir görünür uyarım da mevcuttur.

DNA'ya bağlı FP'den maksimum floresan emisyonu 537 nm dalga boyunda gerçekleşir. ETBR kadar hassas olan kırmızı içermeyen nükleik asit boyama solüsyonu (20,000 x). Kırmızı-güvenli nükleik asit boyama solüsyonu (20,000x), nükleik asitleri boyarken farklı bir prosedür için kullanılır. Bilinen güçlü mutajen TOETBR ile karşılaştırıldığında, AMES test sonuçlarının toksik olmayan nükleik asit boyama solüsyonunu kullanarak indüklediği mutasyon sayısı önemli ölçüde daha zayıftır (20,000x). Güvenli nükleik asit boyama solüsyonu hem fare kromofil eritrosit mikronükleus testinde hem de fare spermatosit kromozomal aberasyon testinde negatif sonuç vermiştir (20,000x). ETBR kullanımından kaçınılmalı ve bunun yerine agaroz jellerde nükleik asidi tanımlamak için kırmızı-stabil nükleik asit boyama solüsyonu (20,000 x) kullanılmalıdır (Kat. No. 2141).

3.9 Etkileşimi Destekleyen Primerler

Primer liyofilize edildikten sonra, 100 pmol/L mürekkepsiz DDH20 stok çözeltisi sulandırılır. IDT bunları -20 santigrat derecede dondurdu ve daha sonra bir çalışma primerinin 10 pmol/L konsantrasyonunu oluşturmak için kullanılır. 10 mL stok çözeltisine 90 mL serbest de iyonize su eklendikten sonra nihai hacim 100 mL olur (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4 IL-6 174C7G geni için spesifik primerler

Primer	**Dizinim**	**Ürün boyutu**
Forward	5-TCCCCCTAGTTGTGTCTTCCC-3	150-400 baz çifti
Reverse	5-GCAATGTGACGTCCTTTAGCTTC-3	

3.10 Maxime PCR Ön Karışım Kiti (I-Taq) 20mLrxn (Kat. No. 25025)

Beceri düzeyine özel premiks kitleri seçimine ek olarak, Ineron Maxime PCR premiks kiti 2X Master Mix çözümü sunar. Maxime PCR önkarışımp Kiti (I-Taq), tek adımlı PCR'nin bir döngüsü için gerekli olan Taq DNA polimeraz, dNTP Karışımı ve Reaksiyon Tamponunu içeren bir çözücüdür. Bu kit içeriğinde, yerleşik olarak PCR gerçekleştirmek için ihtiyacımız olan her şey vardır, bu nedenle tek yapmamız gereken biraz de iyonize su, bir primer seti ve biraz DNA şablonu eklemektir. İkincisi, elektroforez için numuneleri bir jele yüklemek için bir tampon içermesi ve numunelerin herhangi bir ön işleme gereksinimini ortadan kaldırmasıdır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5 Maxime PCR ön karışım kitinin (i-Taq) bileşenleri

Malzemeler	**Hacim**
I-Taq DNA polimeraz	5U/µL
DNTP'ler	2,5 mM
Reaksiyon arabelleği (10X)	1X
Jel yükleme tamponu	1X

3.11 Gen Teşhisi

Birkaç deneyden sonra, optimum ilk denatürasyon ve tavlama koşulları belirlenir. Sıcaklık, tüm numuneler için gradyan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak optimize edildi ve her ikisi de tamamlayıcı ile primer tavlamada kritik faktörler olarak kabul edilen optimum DNA şablon konsantrasyonu elde etmek için 1,5-2 mL'lik bir aralık kullanılmıştır (Çizelge 3.6) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.6 Gen teşhisi için spesifik karışımı

Bileşenler	**Konsantrasyon**
Taq PCR PreMix	5 µL
İleri primer	10 pmol/µL
Ters primer	10 pmol/µL
DNA	1,5 µL
De iyonize su	16,5 µL
Son hacim	25 µL

Çizelge 3.7 Teşhis için optimum koşullar

Faz	**TM(°C)**	**Süre**	**Döngü sayısı**
Başlangıç Denatürasyonu	94	3 dk.	1
Denatürasyon	94	45 s	35 döngü
Tavlama	60	1 dk.	
Uzatma-1	72	45 s	
Uzatma-2	72	7 dk	1

3.12 İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analiz yapmak için GraphPad Prism versiyon 8 ve SPSS versiyon 21 bilgisayar uygulamaları kullanılmıştır. İstatistiksel testlerin ve paragrafların sonuçları ortalama SE adı verilen bir istatistik kullanılarak ifade edilmiştir. Hasta grup ile kontrol grubunun parametre ortalamaları, T-testinin eşleştirilmemiş bir versiyonu olan apMann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Temel Parametreler

Çizelge 4.1'e göre hem çalışma hem de kontrol grubundaki kişilerin çoğunluğu 0 ile 10 yaş arasındadır (sırasıyla %46,25 ve %45,0). Eğitim düzeyine bakıldığında, okuma yazma bilenlerin en fazla olduğu grup çalışma grubu (%43,75) olurken, bunu kontrol grubu (%47,5) izlemiştir.

Çizelge 4.1 Çalışılan grupların dağılımı

Sdcv.	**Değişkenler**	**Çalışma**		**Kontrol**		**Cs (*) P-Değeri**
		Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	
Yaş grupları (yıl)	0-10	37	46,25	18	45	CC=0,071 p=0,973 (NS)
	11-20	29	36,25	13	32,5	
	21-30	14	17,5	9	22,5	
	Toplam	80	100	40	100	
Eğitim seviyesi	Okuma ve yazma	35	43,75	19	47,5	CC=0,251 P=0,150 (NS)
	İlkokul	21	26,25	11	27,5	
	Ortaokul	13	16,25	6	15	
	Lise	9	11,25	3	7,5	
	Enstitü ve kolej mezunu	2	2,5	1	2,5	
	Toplam	80	100	40	100	
Ebeveynlerin Aylık geliri	Yetersiz	39	48,75	17	42,5	CC=0,067 P=0,797 (NS)
	Zar zor yeterli	28	35	15	37,5	
	Yeterli	13	16,25	8	20	
	Toplam	80	100	40	100	
Yerleşim bölgesi	Kentsel	53	66,25	22	55	CC=0,000 P=1,000 (NS)
	Kırsal	27	33,75	18	45	
	Toplam	80	100	40	100	
Diğer hastalıklar	Hayır	71	88,75	39	97,5	CC=0,143 P=0,148 (NS)
	Evet	9	11,25	1	2,5	
	Toplam	80	100	40	100	

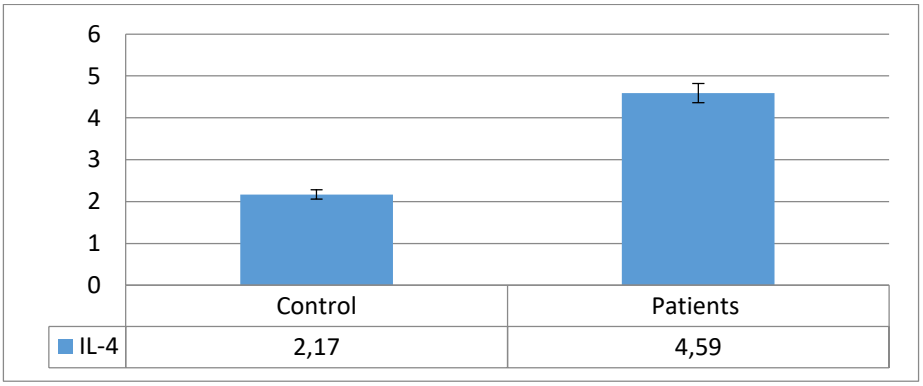
Her iki grubun da %66,25'i ve %55'i kentsel bölgelerden gelmektedir ve diğer hastalıklar açısından sırasıyla %88,75 ve %97,5 hastalıksızdır. Katılımcılara göre, her iki grup için de aylık gelir sırasıyla %48,75 ve %42,5 oranında yetersizdir. Veriler, incelenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermekte (P-0,05) ve kullanılan örneklerin güvenilirliğini desteklemektedir.

4.1.1 IL-4 ve IL-6

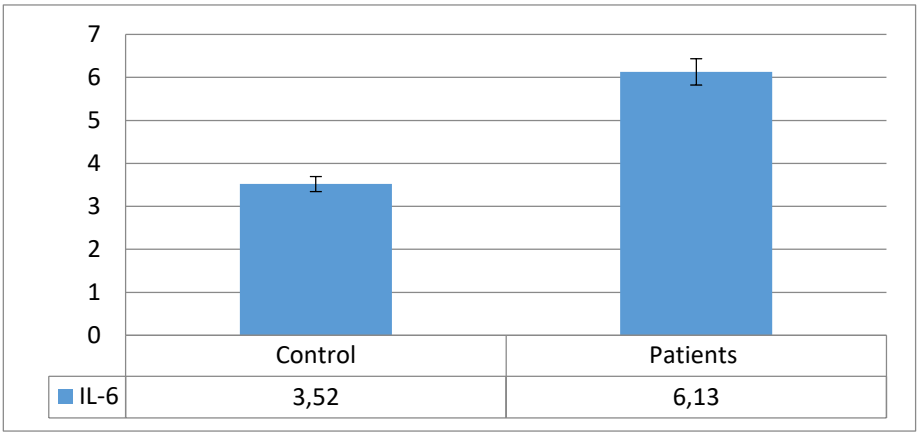
Çizelge 4.2, Şekil 4.1'de gösterildiği gibi, hasta IL-4 konsantrasyonlarının kontrol grubundan (2,17±0,45) önemli ölçüde daha yüksek olduğunu (P<0,05) ve bademcik iltihabı hastalarındaki IL-4 ve IL-6 konsantrasyonlarını göstermektedir. Şekil 4.2'de gösterildiği gibi, hastalarda kontrol grubuna (3,52±0,26) kıyasla önemli ölçüde (P<0,05) daha yüksek IL-6 konsantrasyonlarına (6,13±0,52) sahiptir.

Çizelge 4.2 Çalışılan gruplarda IL-4 ve IL-6 oranları

Grup prametreleri	Kontrol (40)	Hasta (80)	P değeri
IL-4 (pg/mL)	2,17±0,45	4,59±0,61*	0,0001
IL-6 (pg/mL)	3,52±0,26	6,13±0,52*	0,0001



Şekil 4.1 Çalışılan grupların serumlarındaki IL-4 konsantrasyonu



Şekil 4.2 Çalışılan grupların serumlarındaki IL-6 konsantrasyonu

Bu çalışmanın sonuçları, sağlıklı kontrollere kıyasla tonsillit geçiren veya tonsillektomi yapılan hastaların kanında IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Bu sonuç, IL-6'nın enfeksiyonu takiben tonsil dokularının çoğunda belirgin şekilde yükseldiğini gösteren bir başka Skovgaard *et al.* (2009) çalışmasıyla tutarlıdır. IL-1, IL-6 ve TNF-'nin yerel aşırı üretiminin, bu sitokinler adenotonsiller dokularda bol miktarda bulunduğunda var olduğu varsayılmaktadır. Bu aşırı üretimin, patojen ajanların tekrarlayan uyarımı nedeniyle monosit-makrofaj aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Passàli *et al.* 2003).

Akut tonsillit, her yaştan insanın tonsiller salgılarında daha yüksek IL-1, IL-6, IL-8, IFN- ve PGE2 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu, akut tonsillitli hastalarda serum IL-6 seviyesinin arttığını tespit eden Skovbjerg *et al.* (2015) tarafından yapılan çalışma ile tutarlıdır. Ayrıca, Smiyan *et al.* (2015)'in bulgularıyla uyumlu olarak, kronik tonsillit hastalarında IL-6 seviyesinin hastaneye yatışın ilk günlerinde önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. Konvansiyonel tedavinin ardından bu seviye düşse de sağlıklı seviyelere geri dönmemiştir.

Ayrıca, Firat Guven *et al.* (2012) tekrarlayan tonsillit geçiren grupta IL-1, IL-2 ve IL-6 seviyelerinin hipertrofisi olan gruba kıyasla önemli ölçüde artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik tonsillit hastaları üzerinde çalışılmış (Ünal *et al.* 2002) ve tonsillektomi öncesi ve sonrası IL-1, IL-4, IL-6 ve IL-8 serum düzeyleri

karşılaştırılmıştır. Ameliyat öncesi serum örneklerinin kontrol seviyelerine göre önemli ölçüde daha yüksek IL-1 ve IL-6 seviyeleri içerdiğini bulmuşlardır (p 0,05).

Zhou *et al.* (2018) akut faronsilitli hastaların kan TNF-α ve IL-6 seviyelerinin kontrol grubundaki hastalara kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu keşfetmişlerdir. Ek olarak, Ünal *et al.* (2002) kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesinde ve sonrasında serum interlökinlerini değerlendirmiş, IL-1, IL-4, IL-6 ve IL-8 seviyelerini ölçmüştür. Ameliyat öncesi kan örneklerinde IL-1β ve IL-6'nın kontrol değerlerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu keşfetmişlerdir ($p<0,05$). Bu bulgu, peritonsiller apselerdeki IL-8'e ek olarak, tekrarlayan tonsillitli hastaların kanında IL-1β, IL-6 ve IL-8 miktarının daha yüksek olduğunu keşfeden Sachse *et al.* (2005) tarafından doğrulanmıştır. Seethaler *et al.* (2021) tonsillektomi ya da tonsillotomi geçirmiş hastaların kanında IL-8 ve IFN-γ seviyelerinin sağlıklı insanlara kıyasla daha yüksek olduğunu açıklamıştır.

Yuko (2012) tarafından yapılan araştırma, tonsillektomi geçiren hastalarda 4. derecenin en yaygın olduğunu göstermiştir. Ayrıca, evre 4'ün kan IL-6 seviyesi diğer evrelere göre daha yüksektir. Ek olarak, IL-6 seviyeleri şiddetli enfeksiyonlarda orta dereceli enfeksiyonlara göre önemli ölçüde daha yüksektir (Gentile *et al.* 2003). Derece 3 ve 4 bademcikler daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olma eğilimindedir çünkü bağışıklık sistemini uyarmaktan sorumlu olan daha fazla hiperplastik doku içerirler (Mehra and Redline 2008). Bademcikleri alınan kişilerde IL-8'in kan seviyeleri, hipertrofi veya solunum sinsityal virüsü ile enfeksiyon ve ileri dereceler (3,4) gibi yüksek olma eğilimindedir ve her ikisi de TE/TO sonrası hastanın yaşam kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmaya devam etmektedir (Russell *et al.* 2017). Bird *et al.* (2014)'e göre IL-8 seviyeleri, hastalığın gelişimini gösteren ileri skorlarda önemli ölçüde yükselmiştir.

Hücrelerin kendileri önemli bir sitokin kaynağıdır, ancak ilgili tek hücreler onlar değildir; makrofajlar ve interdigitating hücreler de sitokinlerin sentezine katkıda bulunur. T yardımcı hücre alt kümesi Th 17 yakın zamanda tanımlanmıştır. Proinflamatuar sitokin IL 17 üreten bu hücreler, Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı bir gelişimsel geçmişe sahiptir. Antimikrobiyal bağışıklık büyük ölçüde 17 hücrelerine dayanır. Palatin bademciklerin

hem Th1 hem de Th2 sitokinlerini eksprese ettiği ve ilkinin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (Passali *et al.* 2004).

Bademcikler enfeksiyona yanıt olarak gerekli sitokinler, IFN-γ ve TNF-α dahil olmak üzere Th1 sitokinleri üretir ve daha sonra Th2 tipi sitokinleri (IL-4, IL-6 ve diğerlerini içeren) salgılar (Komorowska *et al.* 2005). Çalışmanın sağlıklı kontrol grubundaki seviyeler bir ölçüt olarak kullanıldığında, inflamatuar sitokinler IL-6 ve TNF seviyelerinde önemli bir artış vardır (Deutsch *et al.* 1998). Bademciklerden henüz çıkarılmış olan bademcik mononükleer hücreleri IL-8 dışında son derece düşük seviyelerde sitokin üretir; yine de bu sitokinlerin üretimi, bu hücrelerin mitojenle uyarılmış proliferasyonuna veya kültürdeki antijenlere yanıt olarak büyük ölçüde artar (Ågren *et al.* 1996). Kronik tonsillitli hastaların periferik kanındaki lenfositler izolasyondan hemen sonra düşük sitokin ekspresyonuna sahiptir, IL-4 hariç, periferik kan T lenfositleri in vitro ortamda mitojenler tarafından uyarıldıktan sonra çok daha belirgin sitokinler üretir (Lisignoli *et al.* 1998, Wakashima *et al.*1999).

Kültürlenmiş lenfositlerden elde edilen süpernatantlar, temsili Th1 tipi sitokin grubu tarafından üretilen interferon gama (IFN-) miktarını belirlemek için analiz edilmiştir. Karşılaştırılabilir araştırma, Th2 sitokin grubu için temsili sitokin olan IL-4 üzerinde yürütülmüştür. TNF- ve IL-6 üreten hücrelerin dağılımı açısından iki tonsillit türü arasında belirgin bir fark yoktu. TNF en çok germinal merkezlerde, ekstrafoliküler alanda ve kript epitelinin hemen altındaki subepitelyal bölgede bulunmaktadır. Buna karşılık, IL-6 üreten hücreler ekstrafoliküler alanda az sayıda tespit edilmiştir. Tonsil antijenleri ve immünokompetan hücreler subepitelyal alanlarda doğrudan etkileşime girer. Bu bölgeyi tanımlamak için "marjinal bölge" terimi kullanılmaktadır (Spencer *et al.* 1998, Andersson *et al.* 1994) Tonsil kript epiteli sitokin üreten hücreler içermeyebilir, ancak diğer tonsiller bölgeler içerebilir. Buna ek olarak, Ågren *et al.* (1996) bu hücrelerin germinal merkezlerde bol miktarda bulunduğunu ancak kript epitelinde bulunmadığını bulmak için yarı kantitatif bir yöntem kullanmıştır.

Kheirandish-Gozal *et al.* (2009), adenoidektomiyi takiben hastadan çıkarıldıktan sonra kortikosteroidler içinde kültüre edilen adenoid ve tonsil dokusu üzerinde in vitro bir

araştırma yapmışlardır. Bu araştırmanın bulgularına göre, kortikosteroidlerle tedavi, hücresel proliferasyon oranlarında önemli ve doza bağlı düşüşlere, hücresel apoptozda artışa ve sitokin üretiminde azalmaya yol açmıştır. Bu çalışmada kullanılan flutikazon, test edilen üç kortikosteroid arasında en yüksek bağıl güce sahipken, deksametazon en düşük güce sahiptir. Esteitie *et al.* (2011) araştırmasına göre, adenotonsillektomi geçiren ve polisomnografik olarak obstrüktif uyku apnesi kanıtı olan çocukların adenoid dokularında, flutikazon furoat burun spreyi ile tedavi edilmişlerse, daha düşük seviyelerde interlökin 6 (IL-6) bulunmaktadır. Bu çocuklara obstrüksiyon teşhisi konmuştur (Revai *et al.* 2009).

Mevcut en iyi tıbbi bakımı almış olsalardı, özellikle adenoid hiperplazisi olan bazı hastalar için ameliyat gerekli olmayabilirdi. Adenotonsiller hipertrofi ve OSA ile ilişkili pulmoner hipertansiyon gibi potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek için, ilaç tedavisine uyumu artırmak için hasta eğitimi ve tedavinin nasıl çalıştığını görmek için hastaları takip etmek hassas bir dengeleme eylemi gerektirir. Hasta eğitimi ile ilaca bağlılık artırılabilir. Bunun nedeni, 3. ve 4. derece bademciklerin 2. ve 2. derece bademciklere göre daha şiddetli tıkanıklık semptomlarıyla ilişkili olmasıdır. Önceki araştırmalar, şiddetli OSA hastalarının orta dereceli OSA hastalarına kıyasla daha yüksek sitokin IL-6 seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (Gentile *et al.* 2003).

Araştırmaya göre, ağır OSA hastalarında üst hava yolu dokularında orta dereceli OSA hastalarına göre daha fazla IL-6 mRNA sentezlenmektedir. Hiperplastik doku immünolojik aktivitesinin çoğunu koruduğu için, 3. ve 4. sınıflarda daha yüksek IL-6 seviyelerinin nedeni artan doku hacmi olabilir; ancak bu sadece bir varsayımdır ve gerçeklikle desteklenmemektedir (Mehra and Redline 2008).

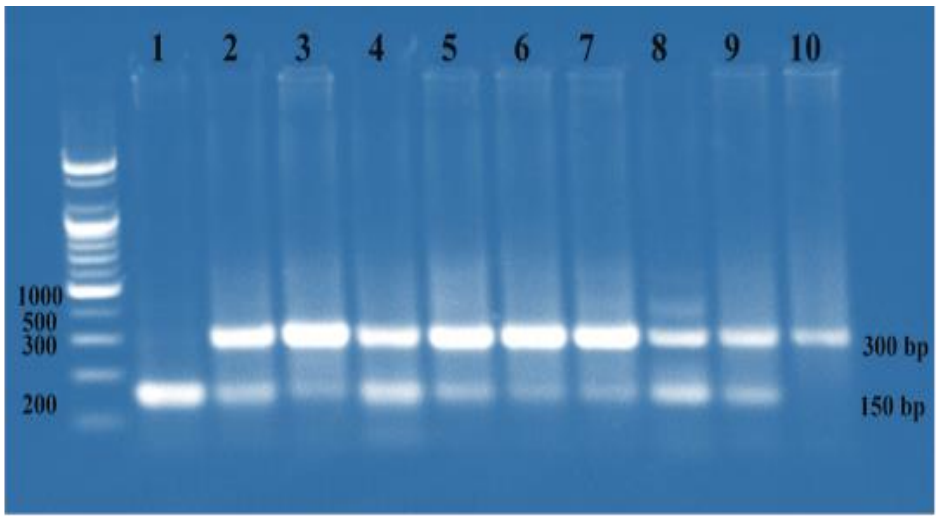
Hipertrofik tonsiller, tekrarlayan veya kronik tonsillit ve normal tonsiller arasında yapılabilecek kesin ayrımların hala tanınması gerekmektedir. Bu iki durumu daha iyi anlamak için birkaç sitokini incelemek istiyoruz. İnterlökinler (IL'ler) sitokinlerin temel bileşenidir. IL-4'ün yanı sıra IL-6'ya da baktık. Hipertrofik tonsil dokularının normal tonsil dokularına kıyasla çok daha yüksek seviyelerde IL-4 ve IL-6 ekspresyonuna sahip olduğunu gözlemledik. IL-1, IL-1β ve IL-1α olarak bilinen iki farklı protein bileşeninden

oluşur. Tüm hücreler bunların üretiminden sorumludur. Ancak, sadece makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler, fibroblastlar ve nötrofiller gibi belirli hücre tipleri tarafından üretilirler (Platanias and Vogelzang 1990).

Önceki araştırmalar interlökinlerin bir tür kemokin olduğunu göstermiştir. Monositlerin ve nötrofillerin bademcik dokusunun interfoliküler bölgesine yapışması sürecinde önemli bir rol oynar. Bağışıklık yanıtı sırasında lökositlerin iltihaplı bölgeye çekilmesi, bu sürecin vücudu korumak için gerekli olduğu fikrine itibar kazandırmaktadır.

4.2 Moleküler Çalışma

Önceden belirlenmiş bir boyuttaki en büyük DNA fragmanı, Şekil 4.3'te gösterildiği gibi IL6'yı tespit etmek için kullanılmıştır. Böylece spesifik olmayan fragmanların sayısı azaltılmıştır.



Şekil 4.3 Tonsillit örneklerinde C ve G aleli gösteren IL-6 geninin 174C/G rs1800795'e elektroforezi

Mevcut çalışma, IL-6-174'teki CC polimorfizminin daha yüksek tonsillit riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur. GG genotipine sahip kişilerin, CC genotipine sahip olanlara göre bademcik iltihabı yaşama olasılığı daha düşüktür. IL-6-174 GG homozigot taşıyıcı

durumu, akut ve kronik enflamatuar hastalıklara duyarlılığın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Gleeson *et al.* 2004).

Bu çalışmanın sonunda, IL-6 genlerindeki SNP'lerin bademcik iltihabı için farklı bir risk profili ile ilişkili olduğu belirlenmiştir, bu da riski etkilemede genetik çeşitliliğin bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu ölçümler, hangi kişilerin bakterilere maruz kaldıktan sonra kronik enfeksiyon geliştireceğini tahmin etmek için yararlı olabilir.

Trevilatto *et al.* (2003), IL-6 174 G/C polimorfizminin genotip ve alel frekanslarının sağlıklı kontroller ve periodontitisli kişiler arasında farklılık gösterdiğini bulmuşlardır. IL-6 174 G/C polimorfizminin periodontitis için bir risk faktörü olup olmadığına dair araştırmalar yapılsada sonuçların tutarsız olması kesin bilginin elde edilememesine neden olmuştur (Moreira *et al.* 2007, Nibali *et al.* 2009).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastalardan alınan dokularda IL-4 konsantrasyonu kontrollere kıyasla önemli ölçüde ($P<0,05$) daha yüksektir. Ayrıca, hasta dokularında IL-6 konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($P<0,05$) daha yüksek olarak belirlenmiştir. Elde ettiğimiz veriler tonsillit vakası ile SNP geninin sıklığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur; ayrıca, IL6 sitokinlerinin tonsillit hastalarında tedavi yanıtının gerçekleştirilmesinde kilit bir faktör olarak dikkate alınması gerekmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda, hastalarda bazı gen polimorfizmleri ile tonsilit arasındaki ilişkinin incelenmesi, tonsilit hastalarında diğer interlökin türlerinin incelenmesi, tonsilit hastalarında bazı immünoglobulin konsantrasyonlarının tahmin edilmesi ve tonsilit enfeksiyonlarının türlerini (viral veya bakteriyel) ve her türün sitokin seviyeleri üzerindeki etkisinin incelenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Ågren, K., Andersson, U., Litton, M., Funa, K., Nordlander, B. and Andersson, J. 1996. The production of immunoregulatory cytokines is localized to the extrafollicular area of human tonsils. Acta Oto-Laryngologica, 116(3): 477-485.

Alon, R. and Shulman, Z. 2011. Chemokine triggered integrin activation and actin remodeling events guiding lymphocyte migration across vascular barriers. Experimental Cell Research, 317(5): 632-641.

Andersson, J., Abrams, J., Björk, L., Funa, K., Litton, M., Agren, K. and Andersson, U. 1994. Concomitant in vivo production of 19 different cytokines in human tonsils. Immunology, 83(1): 16.

Angkasekwinai, P., Park, H., Wang, Y. H., Wang, Y. H., Chang, S. H., Corry, D. B. and Dong, C. 2007. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. The Journal of Experimental Medicine, 204(7): 1509-1517.

Balkwill, F. 2004. Cancer and the chemokine network. Nature Reviews Cancer, 4(7): 540-550.

Bartlett, A., Bola, S. and Williams, R. 2015. Acute tonsillitis and its complications: an overview. Journal of The Royal Naval Medical Service, 101(1): 69-73.

Bhattacharyya, N. and Kepnes, L. J. 2002. Economic benefit of tonsillectomy in adults with chronic tonsillitis. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, 111(11): 983-988.

Bi, Y., Liu, G. and Yang, R. 2011. Reciprocal modulation between TH17 and other helper T cell lineages. Journal of Cellular Physiology, 226(1): 8-13.

Biggioggero, M. and Favalli, E. G. 2014. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. Drug Development Research, 75: 38-41.

Bird, J. H., Biggs, T. C. and King, E. V. 2014. Controversies in the management of acute tonsillitis: an evidence-based review. Clinical Otolaryngology, 39(6): 368-374.

Bochner, R. E., Gangar, M. and Belamarich, P. F. 2017. A clinical approach to tonsillitis, tonsillar hypertrophy, and peritonsillar and retropharyngeal abscesses. Pediatrics in Review, 38(2): 81-92.

Boshuizen, M. C. and De Winther, M. P. 2015. Interferons as essential modulators of atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 35(7): 1579-1588.

Brook, I. 2005. The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 69(1): 9-19.

Bruserud, O. 2013. Bidirectional crosstalk between platelets and monocytes initiated by Toll-like receptor: an important step in the early defense against fungal infections?. Platelets, 24(2): 85-97.

Bruserud, O. and Kittang, A. O. 2010. The chemokine system in experimental and clinical hematology. The Chemokine System in Experimental and Clinical Hematology, 3-12.

Bussi, M., Carlevato, M. T., Panizzut, B., Omedé, P. and Cortesina, G. 1996. Are recurrent and chronic tonsillitis different entities? An immunological study with specific markers of inflammatory stages. Acta Oto-Laryngologica. Supplementum, 523: 112-114.

Chinnu Ann, S. 2017. Comparison of microbiota of throat in children with recurrent tonsillitis and asymptomatic children: A pilot study. MSc. Thesis, Christian Medical College, 108 page, Vellore.

Chomarat, P. and Banchereau, J. 1998. Interleukin-4 and lnterleukin-13: Their similarities and discrepancies. International Reviews of Immunology, 17(1): 1-52.

Constant, S. L. and Bottomly, K. 1997. Induction of Th1 and Th2 CD4plus T cell responses: The alternative approaches. Annual Review of Immunology, 15: 297.

Dalrymple, S. A., Slattery, R. Aud, D. M., Krishna, M., Lucian, L. A. and Murray, R. 1996. Interleukin-6 is required for a protective immune response to systemic Escherichia coli infection. Infection and Immunity, 64(8): 3231-3235.

De, M. and Anari, S. 2018. Infections and foreign bodies in ENT. Surgery, 36(10): 553-559.

Dennis, K. L., Blatner, N. R., Gounari, F. and Khazaie, K. 2013. Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. Current Opinion in Oncology, 25(6): 637.

Deutsch, E., Nisman, B., Kaufman, M. and Barak, V. 1998. Cytokine evaluation in throat infections. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, 107(8): 713-716.

Dinarello, C. A. and Van Der Meer, J. W. 2013. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. In Seminars in Immunology. Academic Press, 25(6): 469-484.

Esteitie, R., Emani, J., Sharma, S., Suskind, D. L. and Baroody, F. M. 2011. Effect of fluticasone furoate on interleukin 6 secretion from adenoid tissues in children with obstructive sleep apnea. Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 137(6): 576-582.

Eto, D., Lao, C., DiToro, D., Barnett, B., Escobar, T. C., Kageyama, R. and Crotty, S. 2011. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4 T cell (Tfh) differentiation. PloS One, 6(3): e17739.

Ezzeddini, R., Darabi, M., Ghasemi, B., Jabbari, Y., Abdollahi, S., Rashtchizadeh, N. and Karamravan, J. 2012. Circulating phospholipase-A2 activity in obstructive sleep apnea and recurrent tonsillitis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 76(4): 471-474.

Ezzedini, R., Darabi, M., Ghasemi, B., Darabi, M., Fayezi, S., Moghaddam, Y. J. and Gharahdaghi, A. 2013. Tissue fatty acid composition in obstructive sleep apnea and recurrent tonsillitis. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 77(6): 1008-1012.

Firat Guven, S., Turkkani, M. H., Ciftci, B., Ulukavak Ciftci, T. and Erdogan, Y. 2012. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. Sleep and Breathing, 16(1): 217-221.

Fröhlich, A., Marsland, B. J., Sonderegger, I., Kurrer, M., Hodge, M. R., Harris, N. L. and Kopf, M. 2007. IL-21 receptor signaling is integral to the development of Th2 effector responses in vivo. Blood, 109(5): 2023-2031.

Fugl, A. and Andersen, C. L. 2019. Epstein-Barr virus and its association with disease-a review of relevance to general practice. BMC Family Practice, 20(1): 1-8.

Fuster, J. J. and Walsh, K. 2014. The Good, the Bad, and the Ugly of interleukin-6 signaling. The EMBO Journal, 33(13): 1425-1427.

Gentile, D. A., Villalobos, E., Angelini, B. and Skoner, D. 2003. Cytokine levels during symptomatic viral upper respiratory tract infection. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 91(4): 362-367.

Georgalas, C. C., Tolley, N. S. and Narula, A. 2009. Tonsillitis. BMJ Clinical Evidence, 2009.

Georgalas, C. C., Tolley, N. S. and Narula, A. 2014. Tonsillitis. BMJ Clinical Evidence, 2014.

Giamarellos-Bourboulis, E. J. 2013. Failure of treatments based on the cytokine storm theory of sepsis: time for a novel approach. Immunotherapy, 5(3): 207-209.

Gleeson, M., Nieman, D. C. and Pedersen, B. K. 2004. Exercise, nutrition and immune function. Food, Nutrition and Sports Performance, 186-203.

Gollan, B., Grabe, G., Michaux, C. and Helaine, S. 2019. Bacterial persisters and infection: past, present, and progressing. Annual Review of Microbiology, 73: 359-385.

Grossman, R. M., Krueger, J., Yourish, D., Granelli-Piperno, A., Murphy, D. P., May, L. T. and Gottlieb, A. B. 1989. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 86(16): 6367-6371.

Guo, H., Callaway, J. B. and Ting, J. P. 2015. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nature Medicine, 21(7): 677-687.

Herzon, F. S. 1995. Peritonsillar abscess: incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. The Laryngoscope, 105(3): 1-17.

Ickrath, P., Morbach, H., Schwaneck, E. C., Gehrke, T., Scherzad, A., Hagen, R. and Hackenberg, S. 2019. Recurrent infections of the upper aerodigestive tract in patients with primary immunodeficiency. HNO, 67(11): 819-824.

Iseki, M., Omori-Miyake, M., Xu, W., Sun, X., Takaki, S., Rawlings, D. J. and Ziegler, S. F. 2012. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-induced polyclonal B-cell activation and autoimmunity are mediated by CD4+ T cells and IL-4. International Immunology, 24(3): 183-195.

Iwasaki, A. and Medzhitov, R. 2015. Control of adaptive immunity by the innate immune system. Nature Immunology, 16(4): 343-353.

Katze, M. G., He, Y. and Gale, M. 2002. Viruses and interferon: a fight for supremacy. Nature Reviews Immunology, 2(9): 675-687.

Kelly-Welch, A. E., Hanson, E. M., Boothby, M. R. and Keegan, A. D. 2003. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. Science, 300(5625): 1527-1528.

Kheirandish-Gozal, L., Serpero, L. D., Dayyat, E., Kim, J., Goldman, J. L., Snow, A. and Gozal, D. 2009. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. European Respiratory Journal, 33(5): 1077-1084.

Kidd, T. J., Mills, G., Sá-Pessoa, J., Dumigan, A., Frank, C. G., Insua, J. L. and Bengoechea, J. A. 2017. A Klebsiella pneumoniae antibiotic resistance mechanism that subdues host defences and promotes virulence. EMBO Molecular Medicine, 9(4): 430-447.

Klatzmann, D. and Abbas, A. K. 2015. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. Nature Reviews Immunology, 15(5): 283-294.

Klug, T. E. 2014. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 33(7): 1163-1167.

Komorowska, A., Komorowski, J., Banasik, M., Lewkowicz, P. and Tchórzewski, H. 2005. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 69(7): 937-941.

Kubistova, A., Horacek, J. and Novak, T. 2012. Increased interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls. Psychiatria Danubina, 24(1): 153-156.

LaPorte, S. L., Juo, Z. S., Vaclavikova, J., Colf, L. A., Qi, X., Heller, N. M. and Garcia, K. C. 2008. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. Cell, 132(2): 259-272.

Leinbach, R. F., Markwell, S. J., Colliver, J. A. and Lin, S. Y. 2003. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 129(4): 360-364.

Leliefeld, P. H., Koenderman, L. and Pillay, J. 2015. How neutrophils shape adaptive immune responses. Frontiers in Immunology, 6: 471.

Lester, W., Freemantle, N., Begaj, I., Ray, D., Wood, J. and Pagano, D. 2013. Fatal venous thromboembolism associated with hospital admission: a cohort study to assess the impact of a national risk assessment target. Heart, 99(23): 1734-1739.

Leung, A. K., Newman, R., Kumar, A. and Davies, H. D. 2006. Rapid antigen detection testing in diagnosing group A β-hemolytic streptococcal pharyngitis. Expert Review of Molecular Diagnostics, 6(5): 761-766.

Lisignoli, G., Pozzi, C., Toneguzzi, S., Tomassetti, M., Monaco, M. C. G. and Facchini, A. 1998. Different pattern of cytokine production and mRNA expression by lymphoid and non-lymphoid cells isolated from human palatine tonsil. International Journal of Clinical and Laboratory Research, 28(1): 23-28.

MacKenzie, K. F., Pattison, M. J. and Arthur, J. S. C. 2014. Transcriptional regulation of IL-10 and its cell-specific role in vivo. Critical Reviews™ in Immunology, 34(4).

Maeda, K., Mehta, H., Drevets, D. A. and Coggeshall, K. M. 2010. IL-6 increases B-cell IgG production in a feed-forward proinflammatory mechanism to skew hematopoiesis and elevate myeloid production. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 115(23): 4699-4706.

Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., Sica, A. and Locati, M. 2013. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. The Journal of Pathology, 229(2): 176-185.

Masters, K. G., Zezoff, D. and Lasrado, S. 2019. Anatomy, head and neck, tonsils. Europe PMC, 19(2).

May, R. D. and Fung, M. 2015. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. Cytokine, 75(1): 89-116.

McCoy, S. S., Stannard, J. and Kahlenberg, J. M. 2016. Targeting the inflammasome in rheumatic diseases. Translational Research, 167(1): 125-137.

Meegalla, N., Sood, G., Nessel, T. A. and Downs, B. W. 2019. Anatomy, Head and neck, facial arteries. Europe PMC, 19(2).

Mehra, R. and Redline, S. 2008. Sleep apnea: A proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 121(5): 1096-1102.

Mera, S., Tatulescu, D., Cismaru, C., Bondor, C., Slavcovici, A., Zanc, V. and Oltean, M. 2011. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. Apmis, 119(2): 155-163.

Morad, A., Sathe, N. A., Francis, D. O., McPheeters, M. L. and Chinnadurai, S. 2017. Tonsillectomy versus watchful waiting for recurrent throat infection: a systematic review. Pediatrics, 139(2).

Moreira, P. R., Lima, P. M. A., Sathler, K. O. B., Imanishi, S. A. W., Costa, J. E., Gomez, R. Sand Dutra, W. O. 2007. Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. Clinical and Experimental Immunology, 148(1): 119-126.

Morens, D. M. 1999. Death of a president. New England Journal of Medicine, 341(24): 1845-1850.

Moya, C. and Maicas, S. 2020. Antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae strains: mechanisms and outbreaks. In Proceedings. MDPI, 66(1): 11.

Murata, T., Obiri, N. I. and Puri, R. K. 1998. Structure of and signal transduction through interleukin-4 and interleukin-13 receptors. International Journal of Molecular Medicine, 1(3): 551-558.

Nelms, K., Keegan, A. D., Zamorano, J., Ryan, J. J. and Paul, W. E. 1999. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. Annual Review of Immunology, 17, 701.

Ni, G., Wang, T., Walton, S., Zhu, B., Chen, S., Wu, X. and Liu, X. 2015. Manipulating IL-10 signalling blockade for better immunotherapy. Cellular Immunology, 293(2): 126-129.

Nibali, L., D'aiuto, F., Donos, N., Griffiths, G. S., Parkar, M., Tonetti, M. S. and Brett, P. M. 2009. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. Cytokine, 45(1): 50-54.

Nissinen, L. and Kähäri, V. M. 2014. Matrix metalloproteinases in inflammation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1840(8): 2571-2580.

Nourshargh, S. and Alon, R. 2014. Leukocyte migration into inflamed tissues. Immunity, 41(5): 694-707.

Okayama, Y., Okumura, S., Sagara, H., Yuki, K., Sasaki, T., Watanabe, N.and Ra, C. 2009. FcεRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. European Respiratory Journal, 34(2): 425-435.

Passàli, D., Damiani, V., Passàli, G. C., Passàli, F. M. and Bellussi, L. 2003, December. Recurrent and chronic inflammations of Waldeyer's ring in childhood: infectious, structural and immunological features. In International Congress Series. Elsevier, 1257: 239-252.

Passali, D., Damiani, V., Passali, G. C., Passali, F. M., Boccazzi, A. and Bellussi, L. 2004. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. Clinical and Vaccine Immunology, 11(6): 1154-1157.

Perry, M. and Whyte, A. 1998. Immunology of the tonsils. Immunology Today, 19(9): 414-421.

Perumal, N. B. and Kaplan, M. H. 2011. Regulating IL-9 transcription in T helper cells.

Pichichero, M. E. and Casey, J. R. 2003. Defining and dealing with carriers of group A streptococci. Contemporary Pediatrics, 20(1): 46-53.

Platanias, L. C. and Vogelzang, N. J. 1990. Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects. The American Journal of Medicine, 89(5): 621-629.

Priyanka, A., Akshatha, K., Deekshit, V. K., Prarthana, J. and Akhila, D. S. 2020. Klebsiella pneumoniae infections and antimicrobial drug resistance. Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery, 195-225.

Rael, E. L. and Lockey, R. F. 2011. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. World Allergy Organization Journal, 4(3): 54-64.

Revai, K., Patel, J. A., Grady, J. J., Nair, S., Matalon, R. and Chonmaitree, T. 2009. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. Clinical Infectious Diseases, 49(2): 257-261.

Russell, C. D., Unger, S. A., Walton, M. and Schwarze, J. 2017. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. Clinical Microbiology Reviews, 30(2), 481-502.

Sachse, F., Ahlers, F., Stoll, W, and Rudack, C. 2005. Neutrophil chemokines in epithelial inflammatory processes of human tonsils. Clinical and Experimental Immunology, 140(2): 293-300.

Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T. 1989. Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1659 page, New York.

Schaper, F. and Rose-John, S. 2015. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. Cytokine and Growth Factor Reviews, 26(5): 475-487.

Sedger, L. M. and McDermott, M. F. 2014. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants–past, present and future. Cytokine and Growth Factor Reviews, 25(4): 453-472.

Seethaler, A., Stenner, M., McNally, A., Rudack, C., Roth, J., Vogl, T. and Spiekermann, C. 2021. IL-8 and IFN-γ as preoperative predictors of the outcome of tonsillectomy. Ear, Nose and Throat Journal, 100(5): 822-827.

Seillet, C., Belz, G. T. and Huntington, N. D. 2015. Development, homeostasis, and heterogeneity of NK cells and ILC1. Natural Killer Cells, 37-61.

Sen, E. S. and Ramanan, A. V. 2014. How to use antistreptolysin O titre. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice, 99(6): 231-237.

Sica, A. and Mantovani, A. 2012. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. The Journal of Clinical Investigation, 122(3): 787-795.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M. and Angus, D. C. 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama, 315(8): 801-810.

Skovbjerg, S., Roos, K., Olofsson, S., Lindh, M., Ljung, A., Hynsjö, L. and Wold, A. E. 2015. High cytokine levels in tonsillitis secretions regardless of presence of beta-hemolytic Streptococci. Journal of Interferon and Cytokine Research, 35(9): 682-689.

Skovgaard, K., Mortensen, S., Boye, M., Poulsen, K. T., Campbell, F. M., Eckersall, P. D. and Heegaard, P. M. 2009. Rapid and widely disseminated acute phase protein response after experimental bacterial infection of pigs. Veterinary Research, 40(3): 1-12.

Slauenwhite, D. and Johnston, B. 2015. Regulation of NKT cell localization in homeostasis and infection. Frontiers in Immunology, 6: 255.

Smiyan, O. I., Plakhuta, V. A., Bunda, T. P. and Popov, S. V. 2015. Dynamics of cytokines in infants with acute obstructive bronchitis and thymomegalia. Likars' ka Sprava, (2): 81-85.

Spencer, J., Perry, M. E. and Dunn-Walters, D. K. 1998. Human marginal-zone B cells. Immunology Today, 19(9): 421-426.

Srirangan, S. and Choy, E. H. 2010. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2(5): 247-256.

Stelter, K. 2014. Tonsillitis and sore throat in children. GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 13.

Striz, I., Brabcova, E., Kolesar, L. and Sekerkova, A. 2014. Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy. Clinical Science, 126(9): 593-612.

Tanaka, T. and Kishimoto, T. 2012. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. International Journal of Biological Sciences, 8(9): 1227.

Trends in Immunology, 32(4): 146-150.

Trevilatto, P. C., Scarel-Caminaga, R. M., De Brito Jr, R. B., De Souza, A. P. and Line, S. R. P. 2003. Polymorphism at position−174 of IL-6 gene is associated with susceptibility to chronic periodontitis in a Caucasian Brazilian population. Journal of Clinical Periodontology, 30(5): 438-442.

Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T. and Pennington, D. J. 2014. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 1843(11): 2563-2582.

Uchiyama, T., Takahashi, H., Endo, H., Sakai, E., Hosono, K., Nagashima, Y. and Nakajima, A. 2012. IL-6 plays crucial roles in sporadic colorectal cancer through the cytokine networks including CXCL7. Scientific Research, 3(6): 1-6.

Uhler, M., Schrom, T. and Knipping, S. 2013. Peritonsillar abscess-smoking habits, preoperative coagulation screening and therapy. Laryngo-Rhino-Otologie, 92(9): 589-593.

Ünal, M., Öztürk, C. and Görür, K. 2002. Effect of tonsillectomy on serum concentrations of interleukins and TNF-α in patients with chronic tonsillitis. ORL, 64(4): 254-256.

Van Cauwenberge, P. 1976. Significance of the fusospirillum complex (Plaut-Vincent angina). Acta Oto-Rhino-laryngologica Belgica, 30(3): 334-345.

Vetrivel, K. 2009. A Study on Annaku Thooru Azharchi. MSc. Thesis, Government Siddha Medical College, 132 page, Palayamkottai.

Vignali, D. A. and Kuchroo, V. K. 2012. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. Nature Immunology, 13(8): 722-728.

Wakashima, J., Harabuchi, Y. and Shirasaki, H. 1999. A study of cytokine in palatine tonsil cytokine mRNA expression determined by RT-PCR. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 102(2): 254-264.

Wald, E. R., Green, M. D., Schwartz, B. N. and Barbadora, K. N. 1998. A streptococcal score card revisited. Pediatric Emergency Care, 14(2): 109-111.

Walter, M. R. 2014. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling. Interleukin-10 in Health and Disease, 191-212.

Wang, Q., Du, J., Jie, C., Ouyang, H., Luo, R. and Li, W. 2017. Bacteriology and antibiotic sensitivity of tonsillar diseases in Chinese children. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 274(8): 3153-3159.

Wang, Y., van Boxel-Dezaire, A. H., Cheon, H., Yang, J. and Stark, G. R. 2013. STAT3 activation in response to IL-6 is prolonged by the binding of IL-6 receptor to EGF receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(42): 16975-16980.

Wiersinga, W. J., Leopold, S. J., Cranendonk, D. R. and Van Der Poll, T. 2014. Host innate immune responses to sepsis. Virulence, 5(1): 36-44.

Witsell, D. L., Orvidas, L. J., Stewart, M. G., Hannley, M. T., Weaver, E. M., Yueh, B. and Goldstein, N. A. 2008. Quality of life after tonsillectomy in adults with recurrent or chronic tonsillitis. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 138(1): 1-8.

Woolford, T. J., Hanif, J., Washband, S., Hari, C. K. and Ganguli, L. A. 1999. The effect of previous antibiotic therapy on the bacteriology of the tonsils in children. International Journal of Clinical Practice, 53(2): 96-98.

Yazdani, R., Sharifi, M., Shirvan, A. S., Azizi, G. and Ganjalikhani-Hakemi, M. 2015. Characteristics of innate lymphoid cells (ILCs) and their role in immunological disorders (an update). Cellular Immunology, 298(2): 66-76.

Yuko, E. A. 2012. Intereukin 6 levels in adenotonsillar hyperplasia and chronic recurrent tonsillits. MSc. Thesis, University of Nairobi, 54 page, Nairobi.

Zhou, Z. X., Mou, S. F., Chen, X. Q., Gong, L. L. and Ge, W. S. 2018. Anti-inflammatory activity of resveratrol prevents inflammation by inhibiting NF κB in animal models of acute pharyngitis. Molecular Medicine Reports, 17(1): 1269-1274.

Zhu, J. and Paul, W. E. 2008. CD4 T cells: fates, functions, and faults. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 112(5): 1557-1569.

EKLER

EK 1. Etik kurul belgesi (Arapça)

EK 2. Etik kurul belgesi (Türkçe)

EK 1. Etik kurul belgesi (Arapça)



وزارة الصحة
دائرة صحة ذي قار
مركز التدريب والتنمية البشرية
لجنة البحوث

استمارة رقم ٢٠٢١/٠٢

رقم القرار ٢٠٢١/٩٢
تاريخ القرار ٢٠٢١/٨/٣١

قرار لجنة البحوث

درست لجنة البحوث في دائرة صحة ذي قار مشروع البحث ذي الرقم (٢٠٢١/٩٢) المعنون:

Evaluatıon of ımmunopathologıcal role of pro -ınflammatory and antı-ınflammatory cytokıne ın patıentwıth tonsıllıtıs ın dhıqar provence ıraq

والمقدم من الباحثين (المدرس فلاح حسن جاسب) الى وحدة إدارة البحوث و التنمية في مركز التدريب والتنمية البشرية في دائرة صحة ذي قار بتاريخ ٢٠٢١/٨/٣١ وقررت:

"الموافقة على تنفيذ مشروع البحث بصيغته المقدمة ولا مانع من تنفيذه في مؤسسات الدائرة."

الدكتور سعدي [illegible]
رئيس لجنة البحوث
الدكتور
تحرير سنان علوار
[illegible]

دائرة صحة ذي قار
مركز التدريب والتنمية البشرية
لجنة البحوث

٢٠٢١/٨/٣١

المرفقات:
تعهدات و ملاحظات لجنة البحوث

ملاحظات

- تم تخويل رئيس لجنة البحوث او مقرر اللجنة للتوقيع على هذا القرار استنادا الى النظام الداخلي للجنة البحوث
- الموافقة تعني ان مشروع البحث قد استوفى المعايير الأخلاقية والعلمية لإجراء بحث والمعتمدة في وزارة الصحة. اما التنفيذ فيعتمد على التزام الباحث بتعليمات المؤسسة الصحية التي سينفذ فيها البحث

EK 2. Etik kurul belgesi (Türkçe)

IRAK SAĞLIK BAKANLIĞI
DİKAR SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
İNSAN GELİŞİMİ VE EĞİTİM MERKEZİ
ARAŞTIRMA KOMİTESİ

FOTOKOPİDEN TERCÜMEDİR

Belge No 03/2021
Karar No: 22/2021
Karar tarihi: 31.08.2021

T.C.
ANKARA 11. NOTERLİĞİ
Atatürk Blv.No:103 12 Çankaya ANKARA
Tel: (0312) 417 43 54 Fax: 417 20 66
SOĞUK DAMGA VARDIR

ARAŞTIRMA KOMİTESİ KARARI

№ 26980

Dekar sağlık müdürlüğü araştırma kurulu

DHİQAR PROVENCE IRAK'TA TONSİLLİTLİ HASTALARDA PROİNFLAMATUAR VE ANTİİNFLAMATUAR SİTOKİNİN İMMÜNOPATOLOJİK ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adılı ve (22/2021) numaralı araştırma projesini inceledi

Araştırmacı (Öğr. FALAH HASAN CHASIB CHASIB) tarafından 31.08.2021 tarihinde Dikar sağlık Müdürlüğündeki İnsan Gelişimi ve Eğitim Merkezindeki Araştırma ve Geliştirme Yönetim Birimi'ne sunulmuş ve kararlaştırılmıştır:

"Araştırma projesinin ibraz edildiği şekliyle uygulanmasının onaylanması ve müdürlük kurumlarında uygulanmasına itiraz yoktur."

Mühür: Sağlık bakanlığı - Dikar sağlık müdürlüğü - İnsan Gelişimi ve Eğitim Merkezi - Araştırma Komitesi.
Araştırma Komitesi başkanı: Dr. Saad Kazım Al-Macit **//kaşe-imza//**
Dr. Şanan ihsan **//kaşe//**

25 KASIM 2021

TERCÜME EDİLEN BELGENİN FOTOKOPİSİNİN EVRAKA EKLENMESİNİ TALEP EDİYORUM.

ANKARA 11. NOTERİ
İnci ÇELEBİ
Vekili Baştatip
Handan GÜNGÖR

SONDOĞAN
TERCÜME DANIŞMANLIK ...
Atatürk Bulvarı ... ANKARA
Tel: ...
Çankaya V.D. ... 432061
Mersis No: ...

İş bu Belge, Ben Yeminli Tercüman Sondoğan Büyükaşık Tarafından Aslının Tıpkısı Olarak Arapça'dan Türkçe'ye / Türkçe'den Arapça'ya Çevrilmiştir

İş bu Belgenin Arapça'dan Türkçe'ye / Türkçe'den Arapça'ya Daremizde Kimliği Sabit Yeminli Tercümanımız Sondoğan Büyükaşık Tarafından Tercüme Edildiğini Onaylarım

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Falah Hasan Chasib CHASIB

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-2023
Lisans	Dhi-Qar Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2014-2018