



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KRONİK TONSİLLİTLİ HASTALARDA  
BETA DEFENSİN 1 GEN POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatih ARSLAN**

**ANKARA  
2013**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KRONİK TONSİLLİTLİ HASTALARDA  
BETA DEFENSİN 1 GEN POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatih ARSLAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Selim Sermed ERBEK**

**ANKARA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmalarım sırasında, büyük özveri ve sabırla yol gösteren, her konuda benden yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Levent Naci Özlüođlu'na saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında, sabırlı ve özverili desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Selim S. Erbek'e ve Uzm. Dr. Seda Türkođlu Babakurban'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince gerek teorik, gerekse pratik anlamda tüm bilgi ve birikimlerini bizlere aktarmaya çalışan Prof.Dr. Erdiñ Aydın, Doç. Dr. Seyra Erbek, Doç. Dr. A. Fuat Büyüklü ve Uzm. Dr. Evren Hızal ve Adana Başkent Hastanesi KBB Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. İsmail Yılmaz'a ve tüm öğretim görevlilerine teşekkür ederim.

Özveri isteyen ve özenle yapılması gereken genetik analizleri yaparak bu çalışmanın ortaya konulmasını sağlayan başta Prof. Dr. Feride Şahin, Yrd. Doç. Dr. Yunus Kasım Terzi olmak üzere tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca desteğini her an yanımda hissettiğim eşim ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

Kronik tonsillit, tonsillerin rekürren akut veya subklinik enfeksiyonları sonucu oluşan persistan inflamasyondur. Beta defensinler çeşitli mukozalarda eksprese olan ve konağın enfeksiyöz patojenlere karşı ilk savunmasında rol alan antimikrobiyal etkili peptidlerdir. Bu çalışmada kronik tonsillit ile beta defensin geni tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz, Tıbbi Genetik ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dallarından ortak olarak yürütülmüştür. Prospektif, nonrandomize, kontrollü klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan bireylere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Kronik tonsillit tanısı konulan 86 hasta ve kontrol grubu olarak kronik tonsillit öyküsü olmayan, tonsillektomi yapılmamış 80 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerin periferik kan örneklerinden elde edilen genomik DNA örnekleri kullanılmıştır. Beta defensin 1 (*DEFB1*) genotipleri (-20G/A, -44C/G ve -52G/A) PCR sonrası "restriction fragment length polymorphism" analizleri ile belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan kronik tonsillitli 86 hastanın 42'si (%48,84) kadın, 44'ü (%51,16) erkek ve yaş ortalaması 10.49±9,64 idi. Kontrol grubunda 80 bireyin 29'u (%36,25) kadın, 51'i (% 63,75) erkek ve yaş ortalaması 27,11±16,03 idi. -20G/A, -44C/G ve -52G/A tek nükleotid polimorfizmlerinde kronik tonsillitli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu bulguyla uyumlu olarak, üç nükleotid polimorfizmi için alel frekanslarının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Bu çalışmada kronik tonsillit gelişimi ile *DEFB1* geninde -20G/A, -44C/G ve -52G/A genotipleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır. Ancak daha geniş olgu serileri ve farklı polimorfizm bölgeleri ile çalışmalara devam edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Tonsillit, beta defensin, genotip, polimorfizm

## ABSTRACT

### **Beta defensin 1 gene polymorphisms in patients with chronic tonsillitis**

Chronic tonsillitis is persistent inflammation of the tonsils due to recurrent acute or subclinical infections. Beta defensins are peptides that are expressed from various mucosal tissues. These peptides have antimicrobial effects and play a critical role in first-line defense of the body against the infectious pathogens. The aim of this study was to investigate the relationship between beta defensin gene single nucleotide polymorphism and chronic tonsillitis.

The study was conducted at Başkent University Departments of Otorhinolaryngology, Medical Genetics, Medical Biology and designed as a prospective, non-randomized, controlled clinical study. Local ethics committee approved the study, and informed consents were obtained from all of the participants.

Eighty-six chronic tonsillitis patients and eighty healthy individuals were enrolled in this study. Genomic DNA substracts that obtained from the participants' peripheric blood samples were used. DEFB1 genotypes were identified by "restriction fragment length polymorphism" analysis after polymerase chain reaction.

Of the patients with chronic tonsillitis, 42 were female and 44 were male (mean age,  $10.49 \pm 9.64$ ). The control group consisted of 29 were females and 51 were males (mean age,  $27.11 \pm 16.03$ ). The -20G/A, -44C/G ve -52G/A single nucleotid polymorphisms were statistically not different between chronic tonsillitis patients and controls ( $p > 0.05$ ). In consistent with this result, comparison of allele frequencies for all those three single nucleotide polymorphisms were not significantly different ( $p > 0.05$ ).

DEFB1 gene -20G/A, -44C/G ve -52G/A single nucleotid polymorphisms were not associated with chronic tonsillitis. The studies including different polymorphism zones and large case series should be conducted.

**Key Words:** Tonsillitis, beta defensin, genotype, polymorphism

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. TONSİLLA PALATİNA EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. TONSİLLA PALATİNA HİSTOLOJİK YAPISI .....	2
2.3. TONSİLLA PALATİNA ANATOMİSİ.....	4
2.4. TONSİLLA PALATİNA İMMÜNOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ.....	7
2.5. TONSİLLA PALATİNA HASTALIKLARI.....	14
2.6. TONSİLLEKTOMİ ENDİKASYONLARI.....	17
2.7. TONSİLLEKTOMİ KONTRENDİKASYONLARI.....	19
2.8. DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. GENOTİPLEME.....	25
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR .....	36

## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>mm</b>	: milimetre
<b>MALT</b>	: mukoza assosiye lenfoid doku
<b>NALT</b>	: nazofarenks assosiye lenfoid doku
<b>GALT</b>	: gastrointestinal sistem assosiye lenfoid doku
<b>BALT</b>	: bronş assosiye lenfoid doku
<b>Ig G</b>	: immüoglobulin G
<b>Ig A</b>	: immüoglobulin A
<b>DEFB1</b>	: beta defensin 1 geni
<b>FDH</b>	: folliküler dendritik hücre
<b>IDH</b>	: interdigitating dendritik hücre
<b>HEV</b>	: high endotelial venül
<b>sIgA</b>	: sekretuar IgA
<b>Ig M</b>	: immüoglobulin M
<b>BCR</b>	: b hücre reseptörü
<b>MSS</b>	: merkezi sinir sistemi
<b>ÜSYE</b>	: üst solunum yolu enfeksiyonu
<b>PAMPs</b>	: pathogen associated molecular patterns
<b>PRRs</b>	: pattern recognition receptors
<b>TLRs</b>	: toll-like receptors
<b>LPS</b>	: lipopolisakkarit
<b>kDa</b>	: kilodalton
<b>LTA</b>	: lipoteikoik asit

<b>Mm</b>	: milimol
<b>HNP</b>	: human neutrophile defensin
<b>hBD</b>	: human beta defensin
<b>Def</b>	: defensin
<b>TAP</b>	: trakeal antimikrobiyal peptit
<b>LAP</b>	: lingualantimikrobiyal peptit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: tümör nekrozis faktör alfa
<b>ICAM</b>	: interselüler adezyon molekülü
<b>LFA</b>	: lenfosit fonksiyonu assosiye antijen



## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> Beta defensinlerin yerleşimleri .....	24
<b>Tablo 2.</b> Hedef diziyi çoğaltmak için kullanılan primer dizisi.....	26
<b>Tablo 3.</b> Kullanılan restriksiyon endonükleazları ve gözlenen kesim kalıpları .....	27
<b>Tablo 4.</b> Kronik tonsillitli hastalar ve sağlıklı bireylerde DEFB1 genotipleri ve alel frekansları .....	30

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 1.</b> Palatin tonsil histolojik kesiti.....	3
<b>Şekil 2.</b> Palatin tonsil arteriyel kanlanması .....	6
<b>Şekil 3.</b> 400 baz çifti uzunluğunda PCR reaksiyon ürünlerinin %2 agaroz jeldeki görüntüleri.....	27
<b>Şekil 4.</b> Hastaların RFLP enzim kesimi sonrası sonuçları .....	28

# 1. GİRİŞ

Tonsilla palatinalar havayolu ve ağız yolu ile gelen antijenleri algılamada kritik anatomik pozisyona yerleşmiş, sekonder lenfoid organlardır. Sağlıklı palatin tonsil lenfoid hücrelerin sürekli stimüle olduğu yerdir. Eğer tonsiller dokuda patojen proliferasyonu ve aktivasyonu varsa tonsilde inflamasyon başlar ve hasta tonsillit olur. Bu durumda tonsiller lenfoid doku immünglobulin hücrelerin ve aktive lenfositlerin koruyucu potansiyelinin başladığı yerdir. Özellikle kronik tekrarlayıcı olgularda cerrahi tedavi, genel tedavi edici yaklaşımdır (1,2).

Beta defensinler çeşitli mukozalarda eksprese olan ve konağın infeksiyöz patojenlere karşı ilk savunmasında rol alan antimikrobiyal etkili peptidlerdir. Bakteri, virüs, mantar ve protozoalara karşı antibiyotik etkileri vardır. Üçyüzden fazla defensin tanımlanmıştır (3). Üst solunum yollarındaki farklı bölgelerde değişen miktarlarda beta defensin salınımı gösterilmiştir (4). Kronik tonsillitli hastalarda değişken defensin salınımı üzerine çalışmalar mevcuttur (5,6). Bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda beta defensin 1 genotipleri ile protein ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer taraftan, kronik tonsillitli hastalarda beta defensin gen polimorfizmi ile ilgili literatürde çalışma bulunamamıştır.

Bu çalışmanın amacı beta defensin 1 gen polimorfizmlerinin kronik tonsillite yatkınlığa etkisini araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

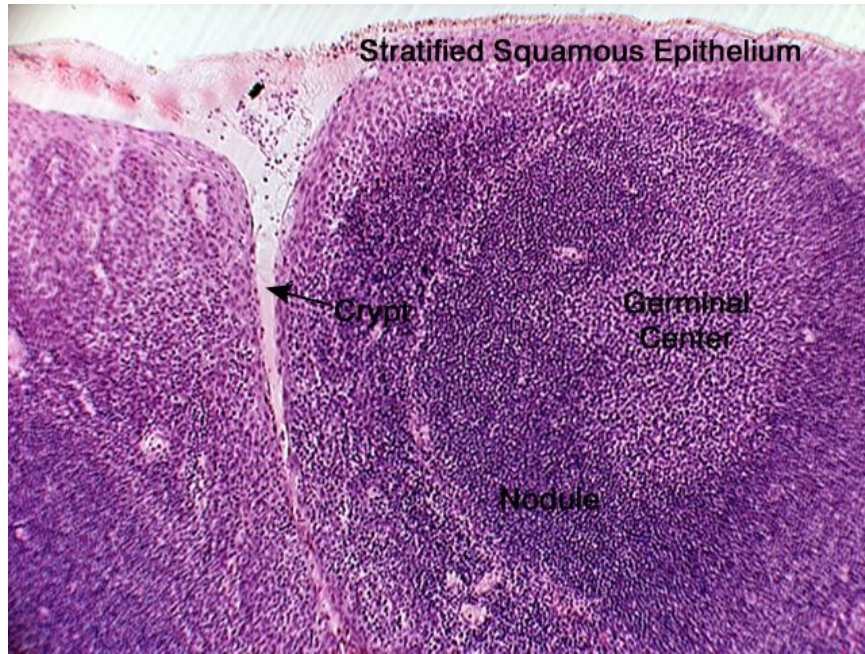
### **2.1. TONSİLLA PALATİNA EMBRİYOLOJİSİ**

Tonsilla palatina ikinci farengial poşun dorsal kısmının kalıntılarından gelişir. İkinci farenks kesesi, 2. ve 3. farengial arkuslar arasında yer alır. İkinci farenks kesesinin büyük bir kısmının silinmesine karşın, kalan parçasının endoderminden palatin tonsiller gelişir. Önce, kesenin endodermi çoğalarak altındaki mezenkim doku içine tomurcuklar ya da içi dolu hücre kordonları gönderir. Çoğalan endoderm ve altındaki mezenkim topluluğu birlikte palatin tonsil taslağını yaparlar. Hücre kordonlarının merkez kısımları parçalanarak açılır ve kriptaları oluştururlar. Kесе endodermi, tonsil yüzey epiteline dönüşür ve kriptaları döşer. Yirminci haftada, kripta çevresindeki mezenşim, lenfoid dokuya dönüşerek, kısa zamanda palatin tonsil lenf foliküllerini oluşturur. Gelişmesinin son trimestrinde lenf folikülleri ve kriptalar son biçimlerini kazanırlar. Tonsiller kapsül ise aynen tonsil internal bağ dokusu gibi tonsiller dokuya bitişik mezenkimden 20. haftadan sonra gelişir. Tonsillerin yapıştığı tarafta, lenfoid doku kitlesinin artmasıyla mezenşim doku baskılanır ve o bölgede yarım tonsil kapsülü oluşur. Palatin tonsiller, ağız boşluğundan farenkse çıkıntılar yaparak büyürler. Her bir tonsilin sefalik kutbuna yakın ikinci farenks kese boşluğunun kalıntısı olan, tonsillar sinüs ya da tonsillar fossa denilen bir çöküntü bulunur. Farengial, lingual ve tubal tonsillerin gelişmesi, buldukları bölgenin epitel dokusu altındaki, mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku topluluk ve foliküllerine dönüşmesiyle gelişirler. Ancak, daha az sınırlanmış seyrek lenf folikülleri, daha yüzeysel ve daha karmaşık kriptaları olacak biçimde düzenlenirler (7,8).

### **2.2. TONSİLLA PALATİNA HİSTOLOJİK YAPISI**

Palatin tonsiller, çift ve oval lenfoid doku toplulukları olup, palatoglossal ve palatofarengial katlantılar arasında, oral boşluk ve oral farenks sınırında yerleşiktirler. Serbest yüzeyleri, ağız ve farenks epitel örtüsünün devamı olan çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Bu epitel derinlere doğru inerek, 10-20 adet primer kriptaları ve bunların

epitel örtüleri de komşu lenfoid doku içine uzayarak sekonder kriptaları meydana getirirler. Hem primer hem de sekonder kriptalar derinlere doğru inerek, tonsil dış sınırına ulaşırlar. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve altında ince, fibröz bir bağ dokusu yer alır. Her bir palatin tonsilin derin yüzü, kas dokusundan fibröz yarım bir kapsülle ayrılır. Tonsil parenkiması, yaygın bir lenfoid dokuya gömülü, 1-2 mm kalınlığında pek çok lenf foliküllerinden oluşur ve kriptaların epiteli altında tek bir tabaka halinde dizilirler. Foliküller, germinal merkezli ya da germinal merkezsiz olabilirler, birbirlerine çok yakın ya da birbirlerinden daha gevşek lenfoid doku ile ayrılabilirler (Şekil 1).



**Şekil 1.** Palatin tonsil histolojik kesiti

Epitel kriptaları sardıkları lenfoid doku tabakalarıyla kapsülden invajine olan gevşek bağ dokusu ince bölmeleriyle birbirinden ayrılırlar. Bu bağ dokusunda daima farklı büyüklükte çok sayıda lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri bulunur. Çok çekirdekli lökositlerin, çok sayıda gözlenmesi, tonsiller için çok olağan olan inflamasyonun bir göstergesidir.

Kriptaların derin bölümlerinde, epitel ve lenfoid doku arasındaki sınır, lenfositlerin yoğun infiltrasyonu ile silinmektedir. Epitel hücreleri bir tarafa itilir ve kıvrılırlar. Bu nedenle, yalnızca çok az gözlenebilen epitel hücresi yüzeyde kalır. Plazma hücrelerinin burada görülmesi olağandır. Epiteli aşan lenfositler, tükürük korpüskülleri (salivary corpuscles) biçiminde, tükürükte yer alırlar. Brownian hareketleri gösteren, parlak bir vezikülle sarılmış, piknotik çekirdekli ve dejenere veziküler yapılar olarak dikkat çekerler. Çok çekirdekli lökositlerden köken alan tükürük korpüskülleri, çok çekirdekli ve özel granülleri ile tanınırlar. Kripta lümenleri, dökülen yassı epitel hücreleri, granüler artıklar ve mikroorganizmalarla karışık, canlı ve dejenere lökositleri içerebilir. Bu kitleler, sonradan peynirimsi plaklar biçiminde atılırlar. Bunlar, uzun bir zaman kripta lümenlerinde kalacak olurlarsa kireçlenebilirler. Mikroorganizmalar, bazen tonsillerin inflamasyonuna ve iltihaplanmasına neden olurlar. Vücudun başka yerlerine taşınarak, genel enfeksiyonların kaynağı olabilirler. Böyle tonsiller, tonsillektomi ile çıkartılırlar.

Birçok küçük bez, palatin tonsillerle bağıntılıdır. Gövdeleri kapsül dışında olup, kanalları serbest yüzeyin birçok yörelerine açılır. Ancak, kriptalar içine açılmaları ender gözlenir. Palatin tonsillerin enfeksiyonlara karşı duyarlı olmalarının nedeni, müköz salgı yapan bez kanallarının kripta lümenlerine açılmamasından kaynaklanmaktadır. Kriptalar, bu kanal salgılarıyla yıkanıp temizlenemediklerinden, içindeki içerikleriyle palatin tonsilleri enfeksiyonlara meyilli kılarlar. (9).

### **2.3. TONSİLLA PALATİNA ANATOMİSİ**

Palatin tonsiller hem eksternal hem de internal lenfoid sistemin bir parçası olan Waldeyer lenf halkasının ana elemanıdır. Waldeyer lenf halkası nazofarengeal, tubal, lingual, palatin tonsiller ve lateral farengeal bantlar ile posterior farengeal duvar ve larengeal ventriküllerdeki soliter lenf düğümlerinden oluşur.

Palatin tonsiller orofarenkste her iki tarafta palatoglossal ve palatofarengeal plikalar arasındaki tonsil lojunda yer alan lenfoid doku kitleleridir. Ovoid biçimde olup yaşa ve kişiye göre şekli ve büyüklüğü farklılık gösterir. 5-6 yaşlara doğru hiperplaziye uğrayıp pubertede en büyük hacmine ulaşır ve ileri yaşlarda ise atrofiye olur.

Tonsilin ortalama vertikal çapı 20 mm, transvers çapı 10-15 mm ve kalınlığı 10 mm'dir. Tonsilin uzun eksenini, yukarıdan aşağı ve geriye doğrudur. İç yüz veya medial yüzü serbest olup düz veya kabarıklık yapar. Büyüdükçe nazofarenks veya hipofarenks yönünde uzanır. Bu yüzeyi stratifiye skuamöz epitelle örtülü olup üzerinde yuvarlak oval yarık veya üçgen şeklinde delikler bulunur. Bunların çapları değişik olup "fossulae tonsillaris" veya "cryptae tonsillaris" adı verilir. Tonsil dokusu içinde kör uçla sonlanan kriptaların içini döşeyen yassı epitel incedir. Epitel dentritik hücreler ve makrofajlar içerir. Kriptaların sayıları 10-30 kadardır. Kriptalar genellikle tübüler olup tonsil kapsülüne doğru derinlere uzanırlar. Orifisleri dar olduğundan boşalmaları zor gerçekleşmektedir.

Tonsilin lateral veya derin yüzeyi aşağı, yukarı ve öne doğrudur. Aşağıda dile yukarıda yumuşak damağa ve önde palatoglossal plikanın aşağısına uzanır. Dış yüzü gevşek fibröz doku aracılığı ile süperior konstriktör adaleye komşudur (10).

**Palatin Tonsillerin kanlanması:** Palatin tonsiller hem eksternal hem de internalkarotis sistemden dallar alır.

*İnternal karotis arter;* oftalmik, orta meningeal, infraorbital arter dalları ile tonsili kanlandırır.

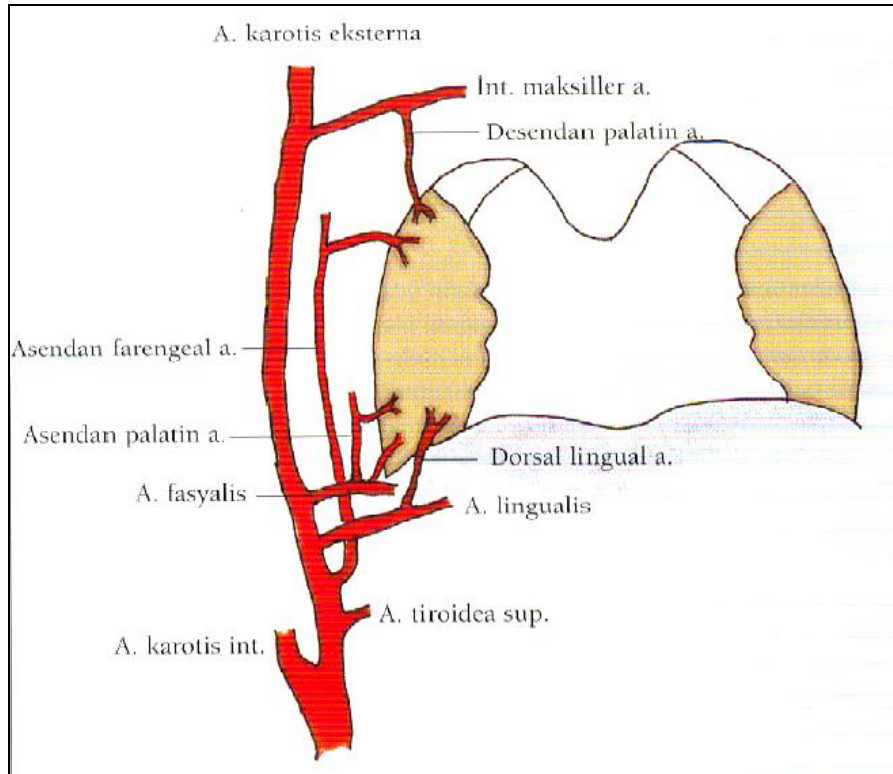
*Eksternal karotis arter;* fasial, lingual, asendan farengeal ve maksiller arterden dallar ile beslenir.

- Asendan faringeal arter; eksternal karotis arterin en küçük dalıdır. Tonsilin üst kısmını besler.
- Lingual arter; dorsalis lingua dalı ile tonsil ve plikaları besler.
- Fasial arter; asendan palatin arter ve tonsiller dalları ile tonsil alt kutbunu besler.
- Maksiller arter; desenden palatin arter dalı ile tonsil üst kutbunu besler.

Venleri; paratonsiller ven olarak tonsilin derin lateral yüzünden çıkarlar. Süperior konstriktör farenks adelesinden geçerek farengyal pleksus veya fasial vene dökülürler. Lingual ven, tonsiller dalı yolu ile farengyal pleksusa bağlanır. Venöz kan lingual ve farengyal venler yolu ile internal juguler vene boşalır.

Sinirleri; maksiller ve glossofarengyal sinirin tonsil dalları tarafından innerve olur. Tonsilin duyu siniri glossofarengyal sinirden pterigopalatin dal ile duyu lifleri gelir.

Lenfatikleri; tonsilin, afferent lenfatikleri yoktur. Bu yüzden lenf nodu gibi fonksiyon görmez. Tonsil efferentleri folliküllerin çevresinde lenfatik kapiller pleksus yaparlar. Kapsülü süperior konstriktör adeleyi geçerek üst derin servikal nodlara özellikle jugulodigastrik nodlara, submandibuler lenf nodlarına, tonsil ön plikası lenfatikleri ise üst juguler ve submandibuler nodlara drene olurlar (11).



**Şekil 2.** Palatin tonsil arteryel kanlanması



## 2.4. TONSİLLA PALATİNA İMMÜNOLOJİ VE FİZYOLOJİSİ

Ağız ve solunum yoluyla çoğunluğu zararsız olan antijenlere sürekli maruz kalınmaktadır. Tehlike arz edebilecek antijenlerin hızlı ve etkili bir biçimde elimine edilerek kalıcı bağışıklık oluşması gerekmektedir. Bu nedenle müköz membranlarda anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız bir immün sistem gelişmiştir. Vücudun iç yüzeyini kaplayan bu lenfoepitelyal sistem mukoza assosiye lenfoid doku (MALT) şeklinde adlandırılmaktadır. Alt ve üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde sırasıyla; nazofarenks assosiye lenfoid doku (NALT), bronş assosiye lenfoid dokular (BALT) ve gastrointestinal sistem assosiye lenfoid doku (GALT) bu entegre immün sistemin parçasıdır. Bu sistem, hem antijenin yakalanması hem de efektör ve hafıza immün cevabın oluşmasını sağlar.

NALT, solunum ve gastrointestinal sistem için ortak giriş yeri olan ağız ve orofarenksi içeren bölgede farengeal duvarın lamina propriasına lokalize lenfoid hücre agregatlarından oluşan sekonder lenfoid dokudur. Waldeyer halkası olarak da bilinen bu doku; farenksin arka duvarına yerleşmiş nazofarengeal tonsil, Eustachian borusunun farengeal ostiumunda bulunan bir çift tubal tonsil, orofarenkse lokalize bir çift palatin tonsil ve glossoepiglottik boşlukta yer alan lingual tonsil olmak üzere dört ayrı tonsil dokusundan oluşmaktadır. Meyer, "salgı bezine benzeyen vejetasyonlar" anlamına gelen farengeal tonsillerin patolojik olarak büyümesiyle oluşan adenoid vejetasyonu tanımlamış ve daha sonra bu yapı "adenoidler" olarak anılmaya başlanmıştır. Bu halka tonsil çiftlerinden oluşmasına rağmen genellikle klinisyenler "tonsil" terimini daha çok palatin tonsiller için kullanmaktadırlar.

Tonsillerin diğer lenfoid dokulardan bazı ayırt edici özellikleri vardır;

1. Dalak veya lenf nodlarının aksine tamamen kapsüllü değildir.
2. Dalağa benzer şekilde ancak lenf nodlarının aksine afferent lenfatik içermezler.
3. Dalak ve lenf nodları gibi lenforetiküler yapılar olmalarına rağmen onların aksine aynı zamanda lenfoepitelyal organlardır.

4. Tonsiller epitel sadece yüzeyi koruyan bir yapı olmayıp aynı zamanda kıvrımlar yaparak tonsiller kriptleri kaplar.

NALT'ın fizyolojisi, fonksiyonu ve immünolojisi hakkında bilinenler giderek artmaktadır. Bu dokuda nazo veya orofarenkse tropizm gösteren viral ve bakteriyel patojenlere önce lokal sonra sistemik spesifik antikor cevaplarının geliştiği bilinmektedir. İntranazal ve intratonsiller aşılama sonrasında, tonsillerde aşıya spesifik antikor salgılayan hücre cevabı gelişirken parenteral immünizasyonun tonsiller cevap oluşturmadığı gösterilmiştir. Gelişen lokal B hücre cevabı, immunoglobulin G (IgG) ve IgA tipi antikor üretimi şeklinde olup, hemen arkasından bunu sistemik aşı-spesifik antikor cevabı takip eder. Üretilen özellikle IgA tipi antikorlar tüm MALT'a dağılır. Yine ikincil tonsiller immünizasyon daha efektif cevapla sonuçlanır.

NALT'ın sadece lokal ve sistemik antikor cevabının indüklendiği bölge olmayıp aynı zamanda sistemik immün sistemden bağımsız olarak immünolojik hafızanın geliştiği bir bölge olduğu çeşitli gözlemlerle kanıtlanmıştır.

#### **2.4.1. Histolojik Özellikler**

Tonsiller histolojik olarak iyi tanımlanmış dört mikrokompartmentten oluşmuştur. Kript epiteli, ona paralel yerleşim gösteren büyük oranda B lenfositlerden oluşan foliküler germinal merkez, bunları çevreleyen taç şeklinde "mantle zone" ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgeler. Tonsillerin anatomik ve histolojik yapısı antijenin direkt yakalanabilmesine uygundur.

**Kript Epiteli:** Kript epiteli immün antijenin yakalanmasını takiben immün cevabın başlatılmasında anahtar rol oynamaktadır. T ve B hücreleri epitelin her bölgesinde bulunmaktadır. İntraepitelyal lenfositlerin %50'si immunoglobulin üreten B hücreleridir.

Plazma hücreleri ağırlıklı olarak intraepitelyal kapillerlerin etrafında yerleşmiştir. Kript epitelinde az miktarda spesifik T hücre popülasyonu mevcuttur. Bu hücrelerin antijenle modifiye olmuş epitelyal hücrelere karşı sitolitik aktivite gösterdiği bilinmektedir.

Dağınık yerleşimli makrofajlar ve dendritik (daha çok immatür) hücreler non-epitelyal hücre popülasyonuna dahildir.

**Foliküler Germinal Merkez:** Lenfoid foliküller hemen epitelin altında bulunan yuvarlak veya oval yapıda oluşumlardır. T hücre bağımlı antijen cevapları sırasında, primer lenfoid foliküllerde germinal merkezler gelişerek sekonder lenfoid foliküller meydana gelir. Lenfoid foliküller, bir foliküler dendritik hücre (FDH) ağını da içerir. Lenfoid foliküllerde ultra yapısal olarak yedi ayrı özellikte FDH belirlenmiştir. Ancak bunların fonksiyonel farklılıkları olup olmadığı bilinmemektedir.

**İnterfoliküler Alan:** Bu alan; çoğunlukla CD4+ olmak üzere T hücreleri, "interdigitating" (matür) dendritik hücre (IDH), makrofaj ve "high endotelyal venül (HEV)" olarak adlandırılan özelleşmiş venüller içerir. HEV, T ve B hücrelerin kandan tonsil dokusuna girişinde oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Bu alanda yer alan hücreler belli sitokinleri salgılamaktadır.

#### **2.4.2. İmmünoloji**

Tonsillerde en belirgin immünolojik aktivite 3-10 yaş civarında gözlenmektedir. Maksimum postnatal büyüme tubal tonsil ve nazofarengeal tonsil için 4-7 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tonsil dokusunun boyutları çocukluk çağında bakteriyel yük ve T - B hücre sayısı ile orantılı olarak daha büyüktür. Adenoid ve tonsiller predominant olarak B lenfosit organlarıdır. B lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 50-65'ini, T lenfositler adenoid ve tonsillerdeki lenfositlerin % 40'ını, matür plazma hücreleri %3'ünü oluştururken, periferik kanda T lenfositler %70 oranında bulunur (34). Altmış yaşına kadar immunoglobulin pozitif B hücreleri tüm tonsil kompartmanlarında azalırken T hücre sayısındaki değişim sınırlıdır. Böylece yaşa bağımlı olarak tonsil boyutlarında küçülme gözlenmektedir. Palatin tonsil 14 yaşından itibaren küçülmeye başlarken bu süre lingual tonsil için dördüncü dekada uzamaktadır. Farenksten alınan sekretuar materyel içinde IgG, IgA ve IgM, gestasyonun beşinci haftası gibi erken bir dönemde tespit edilmektedir. Yaşla immunoglobulin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Farenks mukozası karmaşık bir sekretuar immün sisteme sahiptir. B hücreleri MALT

içinde antijen ile uyarıldıktan sonra immunoglobulin üreten hücreler olarak glandüler bölgelere göç etmektedir. Burada üretilen immunoglobulinin büyük çoğunluğu IgA polimerleri şeklindedir ve salgı bezi hücrelerinden bir epitelyal protein reseptör kompleksi olarak lümene salınmaktadır. Hem bakteri hem de virüslerin farengal epitele tutunmasını önleyen sekretuar IgA (sIgA) mukozayı korumayı başarılı bir şekilde sağlamaktadır.

Enfekte olmayan bir tonsilde belli bir antijene spesifik çok az sayıda immünkompetan (immün yetenekli) hücre olması nedeniyle lenfosit trafiği immün cevabın sürekliliği için şarttır. Lenfositlerin kandan tonsillere ve tonsilden kana geri dönmesi immün yeteneklilik için gereklidir. Hayvan deneylerinde, lenfositlerin devamlı olarak kandan tonsillere HEV aracılığıyla göç ettiği ve aynı şekilde lenf yoluyla dolaşıma döndüğü gösterilmiştir. Lenfosit göçü birçok sitokin ve adhezyon molekülü aracılığı ile olur.

Dalak ve lenf nodülleri gibi sekonder bir lenfoid organ olan tonsiller, antijenin işlendiği bölgelerdir. Kript epitelinde M hücreleri tarafından yakalanıp dendritik hücrelere ulaşan antijenler bu hücreler tarafından işlendikten sonra ektrafoliküler bölgeye ulaşır ve orada HEV aracılığıyla dokuya geçen naif T hücrelerine sunulur. Lenfositlerde sinyal iletimi ve aktivasyonda birçok reseptör ve kostimulatör molekül yer alır. Ektrafoliküler alanda aktive T hücreler tarafından aktive edilen, spesifik antijeni tanıyan B hücreleri germinal merkeze yerleşir. Orada proliferasyon olarak antikor üreten plazma hücreleri haline gelirler. Buradan diğer mukozal bölgelere dağılırlar. Bir kısım B hücresi ise hafıza hücrelerine dönüşür.

**İmmün Cevapta İlk Basamak (Lenfoepitelyum):** Orofarengal kaviteye giren antijenler, kript epiteli tarafından yakalanarak ilk cevap başlatılır. M hücrelerinin görevi, antijenin yakalanması ve transportudur. Yapılan in vitro çalışmalar, M hücrelerinin antijeni işlemediği, sadece yakalayarak değişikliğe uğratmadan diğer hücrelere ulaştırdığını göstermiştir.

**İmmün Cevapta İkinci Basamak:** Antijenler kript epitelini geçtikten sonra ektrafoliküler bölge veya lenfoid foliküllere ulaşır. Ektrafoliküler bölgede özelleşmiş HEV bulunmaktadır. Bu venüllerde adezyon moleküllerinden biri olan ICAM-1 belirgin

olarak eksprese edilmekte ve LFA-1 taşıyan lenfositlerin bölgede tutulmasını sağlamaktadır.

Uyarılmış T hücrelerin bir kısmı efektör veya hafıza hücresi haline gelerek tonsili terkeder. Ancak etkin T hücre proliferasyonu ve hafıza T hücre üretimi, uyarılmış T hücrelerin B hücreleri ile etkileşimiyle mümkündür. T hücreden zengin ektrafoliküler bölgenin dış kısımlarında naif B hücreleri bulunur. Yakalanmış antijenlerden birisine spesifik olan B hücre reseptörünü (BCR) taşıyan B hücre antijeni olarak işler. Yapılan son çalışmalar direkt T ve B hücre teması dışında dendritik hücrelerin (DH) de B hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenlediğini göstermiştir.

Ektrafoliküler bölgenin dış kısmında bulunan T hücre bölgesinde aktive olan B hücreler proliferer olur veya kemotaktik gradient boyunca lenfoid foliküle göç ederek germinal merkez oluşturur ya da ektrafoliküler bölgede kalır. Ektrafoliküler bölgede kalan B lenfositler klonal olarak çoğalmaya devam eder ve ömrü iki-üç gün kadar kısa olan düşük affinitede antikor üreten plazma hücresi haline gelir. Benzer şekilde aktif T hücreleri de lenfoid foliküllere göç ederek orada çoğalırlar. Antijenin girişinden bir hafta sonra antijen spesifik T hücreleri tonsiller foliküllerde bulunmaktadır. Yine antijen sunumu tamamlandıktan sonra DH'nin, T hücreler tarafından öldürüldüğü veya apoptoz ile öldüğü bilinmektedir (22). T ve B hücrenin hem aktivasyon hem de birbiriyle etkileşimini takiben lenfoid foliküle girmesiyle primer lenfoid folikülde germinal merkezler oluşur ve sekonder lenfoid folikül haline gelir. Germinal merkezler B hücrelerin, proliferasyon, somatik mutasyon, BCR affinite maturasyonu ve immunoglobulin izotip değişimi sonucu hafıza, B hücre ve plazma hücresi haline dönüşmesi için uygun mikroçevreyi sağlamaktadır.

Yüksek affiniteli izotip değişimi yapan sentrositler ya hafıza B hücrelerine ya da değişik tipteki plazma blastlara dönüşürler. Bu hafıza hücrelerin büyük bir kısmı kemokinler aracılığıyla germinal merkezden ektrafoliküler bölgeye doğru göç ederler. Yine plazma hücre öncüleri de germinal merkezi terk ederek bu bölgelere yol alır. Bu plazma hücrelerinin bir kısmı nazal mukoza, tükürük ve lakrimal bezlere yerleşerek immunoglobulin üreten plazma hücrelerine farklılaşırlar. Buralarda üretilen immunoglobulinler büyük oranda IgA polimerleri şeklindedir.

Başlangıçtaki antijen uyarısını takiben 3–4 hafta içinde germinal merkez boyutları küçülür. Geriye sadece FDH'ye yakın yerleşimli az sayıda antijen spesifik B-blastlar kalır (12).

**Sekonder İmmün Cevap:** Antijen spesifik primer T hücre cevabı dışında tonsiller, sekonder immün cevap da oluşturabilmektedir. Bu cevap sırasında histolojik olarak masif ektrafoliküler plazma hücre reaksiyonu olurken sadece az miktarda germinal merkez reaksiyonu olur.

### 2.4.3. İmmünopatoloji

İmmün sistemin bir parçası olarak NALT, üst solunum yolunu antijenlerden korumakta önemli rolü olan organize bir lenfoepitelyal yapıdır. Ancak bu fonksiyonun gerçekleşmesi için diğer lenfoid organlarda olduğu gibi antijen sunan hücreler ve lenfositler arasında komplike bir etkileşim gerekmektedir. Özellikle de CD40-CD40L etkileşimi, germinal merkez oluşumu, somatik mutasyon, yüksek affinitedeki mutantların seleksiyonu ve izotip değişimi için oldukça temel bir basamaktır. Tonsiller de immün sistemde rol alan hücre ve moleküllerdeki defektlerden diğer lenfoid dokulara benzer şekilde etkilenir.

Bazı B ve T hücre yetmezliklerinde tonsillerin hipoplazik oluşu ve immün cevap oluşturamaması bu duruma örnektir. Sağlıklı palatin tonsilde sürekli bir lenfoid hücre uyarımı gerçekleşmekte ve bu sabit aktivasyon hali de tonsillerin "fizyolojik inflamasyonu" olarak bilinmektedir. Eğer tonsiller lenfoid dokuda patojenlerin aktivitesi ve çoğalması, aktif lenfositler ve immunoglobulin üreten hücrelerin koruyucu potansiyelini aşarsa "tonsillit" halinden bahsedilmektedir. Kronik veya reküran enfeksiyonlu vakalarda cerrahi olarak tonsillerin çıkarılması bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmekteyse de tonsillektomi endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir. Çok sayıda immünkompetan hücrenin elimine edilmesi sonucu serum IgA seviyelerinin tonsillektomiye takiben bir miktar azaldığı bilinmektedir.

Hem humoral (immunoglobulin üretimi) hem de sellüler (CD8/CD4 oranı, gecikmiş tip deri reaksiyonu) immünolojik parametrelerde adenotonsillektomiye takiben istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken altı ay içerisinde bu değerlerin normale döndüğü tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kronik tonsillitli hastalarda tonsillektomi öncesi ortalama kemotaktik indeksin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük iken postoperatif dönemde istatistiksel olarak önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Tonsiller çocukluk çağında yetişkinlere oranla daha büyük boyutlardadır ve tonsil büyüklüğü tek başına enfeksiyon, obstruksiyon bulguları eşlik etmiyorsa bir cerrahi tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir. Tonsillektomi endikasyonları açıklık kazandıktan sonra araştırmacıların dikkati tonsillektominin uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkilerine odaklanmıştır. Örneğin operasyondan sonra nasofarenkste bulunan polio virüsüne karşı oluşturulan spesifik IgA antikor azalmaktadır. Tonsillektomi yapılmış ve yapılmamış olan çocuklarda polio virüsüne karşı nazofarengeal antikor cevabı karşılaştırıldığında, tonsillektomi yapılmamış olanlarda antikor cevabı belirgin derecede yüksek olarak bulunmuştur (13). Lokal immün sistemdeki bu yetersizlik, nasofarenkste poliovirüsün sinir kökleri aracılığıyla MSS yayılımını arttırmaktadır. Poliomyelit epidemileri sırasında tonsillektomi yapılması paralizi insidansını arttırmaktadır (13).

Başka bir çalışmada tonsillektomize olgularda Hodgkin lenfoma insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (14). Ayrıca tonsillektomili olguların orofarengeal mukozasından alınan kültürlerde patojenik mikroorganizmaların üreme insidansı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (15). Geçmiş sayılara bakılacak olursa antibiyotik öncesi dönemde tonsil ve adenoidlerin alınma endikasyonları, çeşitlilikler göstermektedir. 1970 'lerde bu operasyonların çok azaldığı görülmektedir. 1980 'lerde ise çok daha rasyonel bir yaklaşımla sadece seçilmiş hastalarda uygulanmaya başlanmıştır. Antimikrobiyal tedavinin gelişimiyle süperatif tonsil ve adenoid infeksiyonlarının korkulan komplikasyonları olan derin boyun absesi, glomerulonefrit, romatizmal ateş azalmıştır.

## 2.5. TONSİLLA PALATİNA HASTALIKLARI

### 2.5.1. Akut Tonsillit

Akut tonsillit tek veya her iki tonsillin kendini sınırlayan enfeksiyonudur. En sık etken Beta-hemolitik streptokoklardır. Stafilokoklar, pnömokoklar, hemofiluslar ve çeşitli anaerobik bakteriler de etken olabilir. Ayrıca viral patojenler de sık enfeksiyon nedenleridir. İnfluenza, parainfluenza, herpes simplex, coxsackie virüs, echovirüs, rhinovirüs ve respiratuar sinsityal virüs enfeksiyona neden olan viral patojenlerdir. Douglas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada okul öncesi dönemde viral nedenli, daha büyük çocuklarda ise bakteriyel nedenli enfeksiyonların daha çok olduğunu bulmuşlardır (16).

Akut tonsillit en çok adölesan ve genç erişkinlerde görülür. 5-6 yaşlarında pik yapar. 3 yaşından önce ve 50 yaşından sonra çok nadir görülür. Akut tonsillitin semptomları M.Ö. ikinci ve üçüncü yüzyıllarda tanımlanmıştır: Ani başlayan 39 °C'ye kadar yükselebilen ateş, üşüme titreme, boğaz ağrısı, faringeal kaslardaki irritasyona bağlı yutma güçlüğü gibi klinik belirtileri vardır. Ayrıca başağrısı, halsizlik ve eklem ağrısı gibi sistemik problemler de eşlik eder. Bu semptomlar 4-6 gün kadar devam eder ve eğer komplikasyon gelişmezse, kademeli olarak ortadan kalkar. Fizik muayenede tonsilla palatinaların büyük, hiperemik olduğu, üzerinde beyazımsı eksudanın bulunduğu gözlenir. Eşlik eden farenjit ve ağırlı lenfadenopati de sıklıkla bulunur. Akut tonsillit genellikle kendini sınırlayıcı özellikte olmasına rağmen, persistan enfeksiyon peritonsiller abse, derin boyun enfeksiyonu, septisemi ve peritonsiller ödeme bağlı hava yolu obstrüksiyonu, romatizmal ateş, hatta ihmal edilirse glomerulonefrit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Akut tonsillitin tedavisinde amaç enfeksiyonun yok edilmesi ve semptomların düzeltilmesidir. İstirahatın sağlanması, yeterli sıvı alınımı, uygun oral hijyen, ki bu %3 lük hidrojen peroksit veya ılık serum fizyolojik lavajı ile sağlanabilir, önemlidir. Bakteriyel tonsillitlerde sistemik antibiyotik, analjezik ve antipiretik tedavisi gereklidir. Bakterilerde rezistans oluşturmamak için antibiyoterapi 7-10 gün süreyle uygulanmalıdır (17,18,19).



### 2.5.2. Kronik ve Reküren Tonsillit

Kronik tonsillit, tonsillerin reküren akut veya subklinik enfeksiyonları sonucu oluşan persistan inflamasyondur. Parenkimal hipertrofi veya tonsil kriptlerinin fibrinoid dejenerasyonu sonucu tıkanmasıyla tonsil hipertrofisi oluşabileceği gibi, kronik skarlaşma sonucu atrofik tonsiller de görülebilir (17). Akut tonsillit sırasında lenfoid folliküller içinde oluşan ufak bir abse odağı, eğer uygun antibiyotik tedavisi yeterli süre ve dozda verilmemişse, fibröz doku kapsülü içinde devam edebilir ve günler, haftalar sonra diğer bir tonsillit atağına neden olabilir. Yine kriptler içindeki inflamatuvar döküntüler subklinik enfeksiyona yol açarak akut tonsillit atakları meydana gelebilir (16). Kronik tonsillit aslında erişkin yaş hastalığıdır, ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Neden olan patojen organizmalar akut tonsillitte olduğu gibi, genellikle gram (+) bakterilerdir. Ancak diğer bakteriyel ve viral patojenler de izole edilebilir (17,18,20).

Kronik tonsillit aslında klinik bir tanıdır. Yılda 3-4 kez tekrarlayan, yeterli antibiyotik tedavisine iyi yanıt vermeyen tonsillit veya boğaz ağrısı öyküsü temeline dayanmaktadır (21). Genellikle tekrarlayan boğaz ağrısına eşlik eden ateş, halsizlik ve eklem ağrıları görülür. Tonsil kriptlerini dolduran ve sekonder kötü ağız kokusu (halitozis) olabilir (17,22). Muayenede tonsiller hipertrofik veya atrofik olabilir. Tonsil kriptleri içinde magma bulunabilir. Tonsil plikaları kronik enfeksiyona bağlı olarak hiperemik veya skarlaşmış olabilir. Rekürren tonsillit sık tekrarlayan akut tonsillit atakları olarak tanımlanır. Her yaşta görülebilir. Ancak çocukluk çağında, özellikle 6-12 yaş grubunda sıktır. Diğer kronik ve rekürren olaylarda olduğu gibi bu enfeksiyonlara çeşitli bireysel ve çevresel faktörler yatkınlık oluşturmaktadır (23). Bunlar arasında; vücudun genel direncini azaltan kronik hastalık veya immün supressif ilaç kullanımı gibi sistemik faktörler, enfeksiyon ajanları ve mukozal bariyerlerde oluşan defektif değişiklikler gibi lokal faktörler sayılabilir (23,24). Tüm bu faktörlerin dışında rekürren tonsillitin çocuklarda daha fazla görülmesine yol açan en önemli neden, sağlıklı çocuklar ile erişkinler arasında immün sistem hücreleri ve immün yanıt farklılıkları, yani çocukluk çağının henüz olgunlaşmamış, deneyimsiz immün sistemidir (23). Özellikle akut enfeksiyon atakları sırasında medikal tedavi verilebilir. Ancak tıbbi tedavi ile akut ataklar kontrol altına alınamazsa veya atak sıklığı azaltılamazsa cerrahi tedavi, tonsillektomi, düşünülmelidir (16,19,21,22).

### **2.5.3. Peritonsiller Abse**

Tonsillerin süpüratif enfeksiyonu sonucu peritonsiller dokuda lokalize püy toplanmasıdır. Enfeksiyon sıklıkla tonsil kapsülünü üst kutuptan penetre eder ve kapsül ile tonsiller fossanın posterior duvarı arasına uzanır. Burada lokalize kalabileceği gibi, konstriktör kası geçerek retrofarengeal boşluğa da ilerleyebilir. Akut ve kronik tonsillite yol açan her ajan peritonsiller abseye de neden olabilir. Ancak anaerobik bakterilerin daha sık neden olduğu düşünülmektedir (17). Peritonsiller abse genellikle unilateraldir. Hastanın genel durumu bozuk, ateşi yüksektir. Trismus nedeniyle ağzını açmakta zorlanır. Konuşma zordur, ağzı açma sırasında oluşan ağrıyı minimize etmek için oluşan tipik “sıcak patates” konuşması dikkati çeker. Muayenede etkilenen tarafta peritonsiller dokunun ödemli olduğu görülür. Tonsil bu ödem nedeniyle görülemeyebilir veya üzeri mukopürülan bir maddeyle kaplı olabilir. Uvula ödemli ve karşı tarafa doğru yer değiştirmiştir. Tedavisinde destekleyici tedavi, yeterli hidrasyon ve parenteral antibiyotikler yer alır. Erken peritonsiller abse veya sellülit bu tedaviye cevap verir. Ancak gerçek bir abse oluşmuşsa, püyün iğne ile aspirasyonu veya çoğu zaman insizyonla absenin drene edilmesi gerekir (17,18,22,25). Otuz yaşın altında %33, daha ileri yaşlarda %6, ortalama %22 rekürrens gösterir. Özellikle şiddetli akut tonsillit atakları öyküsü olanlarda 6-8 hafta sonra tonsillektomi önerilir. Peritonsiller abse yeterince tedavi edilmez ise, enfeksiyon çevre dokulara veya uzak bölgelere yayılabilir. Lokal olarak venöz tromboz ve flebite neden olabilir. Karotis veya jugüler damarlarda erozyona bağlı spontan ciddi kanamalar görülebilir. Ayrıca endokardit, nefrit, peritonit ve beyin abselerine neden olabilir (26).

### **2.5.4. Tonsiller Hipertrofi**

Tonsiller hipertrofi, erken çocukluk döneminde başlar ve puberteye kadar devam etmektedir. Daha sonra atrofik değişiklikler görülebilir. Bu değişimin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte değişik nedenler sayılabilir; diet, genetik, humoral değişiklikler gibi.

Tonsiller, lokal ya da sistemik infeksiyon ataklarını takiben büyüme gösterebilir. Tonsiller hiperplazide büyüme, parankimal hücre sayısındaki artışa bağlıdır. İnflamatuvar değişikliklere bağlı hipertrofide ise büyüme daha çok konnektif doku artışı, kripleri tıkayan sellüler debrisler ya da inorganik depositlere bağlıdır.

Tonsil büyüklüğü mekanik obstrüksiyon, solunum ve yutma gücünü oluşturmada sürece klinik olarak çok önemli değildir. Büyümüş tonsiller malignite bulgusu olabilir ve biyopsi (tonsillektomi) ile doğrulanabilmektedir. Şu özellikle vurgulanmalıdır ki; diğer klinik bulgular olmaksızın tonsillerde büyüme tek başına tonsillektomi endikasyonu değildir. Bazı anksiyöz (tedirgin, huzursuz) hastalarda psikolojik tatmin önemlidir. Bu tür olgularda bir takım minör farengal şikayetlerin tonsiller infeksiyona bağlanması gereksiz olup, çoğu zaman bir postnazal akıntıya bağlı sekonder farenjit ya da tonsillit bulgusu olabilmektedir. Bu tür durumlarda destek tedavisi ve takip yeterli bir yaklaşımdır (27).

## **2.6. TONSİLLEKTOMİ ENDİKASYONLARI**

Adenoidektomi ve tonsillektomi iki ayrı operasyon olarak kabul edilmeli ve ameliyat her biri için kendine özgü endikasyonlar gözönüne alınarak yapılmalıdır. Literatürde adenoidektomi endikasyonları üzerinde büyük oranda görüş birliği sağlanmış olmakla birlikte, tonsillektomide endikasyonlar yönünden tartışmalar vardır. Özellikle çok küçük çocuklarda konservatif davranılması önerilmektedir (28). Bunun nedeni, yaşamın ilk yıllarında immün yeteneği olan her çeşit lenfoid dokunun, optimal immün olgunlaşma ve immünglobulin, özellikle de Ig A sisteminin gelişimi için gerekli olmasıdır (29).

### **2.6.1. Kesin Endikasyonlar**

1. Kronik üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan tonsil hipertrofisi: Bu durum uyku apnesi veya alveolar hipoventilasyonla birlikte olduğunda mutlak endikasyon oluşturur. Bu tanımlanan tablo tedavi edilmezse kor pulmonale gelişebilir

(22,20,29,30,31,32,33). Ayrıca progresif kilo kaybı veya büyüme gelişme geriliği yaratacak düzeyde yutma güçlüğüne neden olan tonsil hipertrofisi(20,30,31,32).

2. Rekürren akut tonsillit veya kronik tonsillit: En tartışmalı tonsillektomi endikasyonudur. Her çocuk ayrı bir hasta olarak değerlendirilmelidir. Medikal tedavi atakların sıklığını azaltmaya yetmediğinde veya akut alevlenmeleri kontrol altına alamadığında tonsillektomi endikasyonu doğmaktadır (28). Rekürren akut tonsillit cerrahi tedavisinde bildirilen kriterler şunlardır(34):

- Son 3 yılda her yıl 3'er atak, son 2 yılda her yıl 5'er atak veya son 1 yılda 7 atak geçirilmiş olması,
- Her atağa aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:
- 38 C ve üstünde oral ateş, >2 cm. veya hassas anterior servikal lenf nodu,
- Tonsiller eksuda,
- Grup A beta hemolitik streptokok için kültür pozitifliği.
- İspatlanmış veya şüpheli ataklarda yeterli antibiyotik tedavisinin kullanılmış olması,
- Her atağın muayene ile doğrulanmış ve klinik kayıtlarda atağın özelliklerinin tanımlanmış olması.

3. Peritonsiller abse: Rekürren tonsiller enfeksiyonu veya rekürren abse gelişimini önlemek için tonsillektomi endikedir. (20,22,26,30,32,33)

4. Difteri taşıyıcılığı: Enfeksiyonun yayılmasında tonsil dokusu bir kaynak görevi gördüğünden tonsillektomi endikedir. (20,22,30,32)

5. Malignensi şüphesinde biyopsi amaçlı

6. İnatçı ve tekrarlayan tonsil kanamaları (31)

## **2.6.2. Relatif Endikasyonlar**

1. Tekrarlayan boğaz ve kulak ağrısı
2. Tekrarlayan ÜSYE
3. Tekrarlayan veya kronikleşen sinüzit
4. Horlama veya sürekli ağız solunumu
5. Gelişme geriliği
6. Tonsiller debris ve inatçı ağız kokusu
7. Servikal lenfadenopati
8. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarına sekonder komplikasyonlar (Akut glomerulonefrit, akut romatizmal ateş)

Basit tonsiller hipertrofi tek başına tonsillektomi için endikasyon oluşturmaz. Çünkü tonsillerin erken çocukluk döneminde ileriki yaşlara göre rölatif olarak büyük olması normaldir. Yılda 1-2 kez 2-3 gün süren tonsillit atakları geçiren çocuklarda en uygun yaklaşımın izlem olduğu bildirilmektedir (29).

Sonuç olarak klinisyen hastalık ataklarının sıklığını, şiddetini ve süresini, antimikrobiyal tedaviye verdiği cevabı ve hastanın sosyal durumunu göz önünde bulundurarak bir değerlendirme yapmalı ve ameliyat için karar vermelidir.

## **2.7. TONSİLLEKTOMİ KONTRENDİKASYONLARI**

### **2.7.1. Kesin Kontrendikasyonlar (20,22,30,32)**

1. Kanama diatezi ve kan diskrazileri: Lösemi, purpura, aplastik anemi, hemofili
2. Kontrol altına alınamayan sistemik hastalıklar: Diabet, kalp hastalığı, epilepsi vb

3. İmmün yetmezlik şüphesi olan çocuklar (29)

### **2.7.2. Relatif Kontrendikasyonlar (20,22,30,32)**

1. Yarık damak (submukoz dahil)

2. Akut enfeksiyonlar (Tonsillit, ÜSYE, akciğer enfeksiyonu, vb.)

3. Hastanın 3 yaşından küçük olması

4. Poliomyelit epidemisi veya poliomyelite karşı aşılammamış olmak

5. İmmüsupresif ilaç kullanımı (29)

## **2.8. DOĞUŞTAN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER**

### **2.8.1. Doğuştan Bağışıklık Sistemi**

Bağışıklık sistemi, doğuştan ve edinsel bağışıklık sistemi olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılır (25). Edinsel bağışıklıktan farklı olarak, doğuştan bağışıklık sistemi daha önce karşılaşmadığı patojenlere karşı hızlı ve devamlı koruma sağlar (35,36). Doğuştan bağışıklık sistemi mikroorganizmaların konakçı tarafından tanınması için gereken reseptörleri, savunma cevapları arasında iletişim sağlayan sinyalizasyon moleküllerini ve mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesini sağlayan efektör molekülleri içermektedir (36). Bu sistemin başlıca üyeleri anatomik engeller, salgısal moleküller ve hücresel bileşenlerdir (35). Epitel engeli, vücudun temasa açık tüm yüzeylerinde savunmanın temelini oluşturmaktadır (36). Hücresel bileşenler, işlevleri için “patojenle ilişkili moleküler kalıpları” (pathogen associated molecular patterns-PAMPs) tanıyan “kalıp tanıma reseptörlerini” (pattern recognition receptors-PRRs) kullanmaktadırlar. Bu PRRs’ne örnek olarak kompleman gibi kan ve lenf sıvısında dolaşan salgılanmış moleküller, patojene bağlanıp hücre içine alınmasını sağlayan veya interlökin, sitokin ve antimikrobiyal peptid gibi efektör moleküllerin salgılanmasına neden olan hücre

yüzeysel reseptörleri gösterilebilir. Hücre yüzey reseptörleri *toll benzeri reseptörler* (toll-like receptors, TLRs) olarak adlandırılır ve birçok bakteriyel ve viral PAMPs'ini tanıyabilirler (35). Bu reseptörler aktive olduğunda çok sayıda etkin molekül ve mediyatör salınır veya uyarılır. Bunlara kompleman bileşenleri, sitokinler, kemokinler, süper oksitler, nitrik oksit, prostaglandinler, akut faz proteinleri ve antimikrobiyal peptitler dahildir (37).

### **2.8.2. Antimikrobiyal Peptitler**

Antimikrobiyal peptitler, genlerle kodlanan doğal antibiyotiklerdir (38). Bu peptitler küçük, katyonik, amfifilik, moleküler ağırlığı  $\leq 5$  kDa olan, 12-50 amino asit içeren, geniş spektrumlu mikrobisidal aktiviteye sahip moleküllerdir (39). Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra farklı işlevlerde de görev alırlar (37,40).

Antimikrobiyal peptitlerin çoğu antifungal veya antibakteriyel etkilerini mikroorganizmaların membranı ile etkileşerek göstermektedirler. Bu şekilde hücrenin dengesini bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır (40). Ancak, spesifik membran proteinlerinin veya stres proteinlerinin sentezinin baskılanması, DNA sentezinin durdurulması, tek zincirli DNA'nın yıkılması, DNA ile etkileşim, hidrojenperoksit oluşumu, ökaryotik hücrelerde apoptozisi tetikleme veya bakteriyel hedeflerde otolizi tetikleme gibi farklı etki mekanizmaları da öne sürülmektedir (40).

Antimikrobiyal peptitler arasında defensinler, cathelicidinler, histatinler, cathepsin G, azurocidin, kimaz, laktoferrin, cryptdin ilişkili sekans peptitleri, belirli kemokinler, bakterisidal permeabilite arttıran protein, lizozimler, grup HA fosfolipaz A2, ubiquicidin, ribozomal protein L30-L39 ve S19, histonlar H1.5 ve H2B ve eozinofilik katyonik protein bulunmaktadır (37).

### 2.8.3. Defensinler

Memelilerde en önemli antimikrobiyal peptit grubu defensinlerdir (35). Defensinler katyonik, 30-40 amino asitten oluşan, arjininden zengin,  $\beta$ -tabakalı katlantı gösteren, moleküler ağırlıkları 3.5-6 kDa arasında olan ve altı sistein rezidüsünün oluşturduğu üç disülfid köprüsü içeren molekülüdür (41).

Bilinen tüm insan defensin genleri 8. kromozomda telomer bölgesine yakın p22-23.1 bölgesinde bulunmaktadır (42). Sistein rezidülerine ve disülfid bağlarının yerleşimine göre  $\alpha$ ,  $\beta$  ve teta ( $\theta$ ) defensinler olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (42). Teta defensinler insanlarda tanımlanmamıştır (35).

Defensinlerin birçok bakteri, mantar, protozoa ve bazı zarflı virüsleri öldürme ve/veya inaktive etme yetenekleri bulunmaktadır (35,42). Bunun yanı sıra monositler, polimorfonükleer lökositler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler ve edinsel immun cevabı güçlendirirler (42). Antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra antitümör aktivite, hücre proliferasyon stimülasyonu, sinyal iletim yollarıyla etkileşim, sitokin ve adezyon molekül ekspresyonunun stimülasyonu gibi özellikleri de mevcuttur (43,44,45,46,47).

Defensinler de katyonik ve amfifilik özelliklerinden dolayı diğer antimikrobiyalpeptitler gibi mikroorganizmaların membranlarındaki negatif yüklü moleküllere etki ederler (48). Bunlar Gram negatif bakterilerde lipopolisakkaritler (LPS), Gram pozitiflerde polisakkaritler ve lipoteikoik asit (LTA) ve her iki tür bakterilerin iç membranında bulunan fosfolipitlerdir (49). Defensinler bakterisidal etkilerini  $\mu$ M düzeyde gösterirler. Bu etkileri ortamda fizyolojik konsantrasyondaki tuz (150mM NaCl) varlığında azalmaktadır (35). Bu nedenle defensinlerin in vivo antimikrobiyal etkileri iyon yoğunluğunun düşük olduğu fagosit vakuelleri ile deri ve mukozal epitel yüzeylerinde gerçekleşmektedir (35). Bazı mikroorganizmalar, bakteriyel LPS veya LTA modifikasyonu, dış membran proteaz sentezi ve defensinlerin ekspresyonlarının baskılanması gibi defensinlerin etkisini yok edecek mekanizmalar geliştirmişlerdir (50).

**$\alpha$ -Defensinler:** İnsanlarda altı adet  $\alpha$ -defensin eksprese edilmektedir. Dört tanesi nötrofillerden izole edilmiştir ve bu nedenle “human neutrophile defensin” olarak



isimlendirilmişlerdir (HNP 1-4) (40). Bu defensinler, insan nötrofillerindeki toplam proteinin %5-7'sini oluştururlar. Başlıca işlevleri ise fagosite edilen mikroorganizmaların oksijen bağımsız yol ile öldürülmesidir (40). Nötrofil defensinleri, kemik iliğindeki nötrofil öncül hücrelerinde büyük pre-propeptitler olarak sentezlenir, daha sonra işlemde geçerek dolaşımdaki nötrofillerde biyoaktif moleküller olarak saklanırlar.

**$\beta$ -Defensinler:** Bugüne kadar beş grupta toplam 28  $\beta$ -defensin geni tanımlanmıştır (49). Kromozom 8p22-23.1'deki grupta sekiz tane  $\beta$ -defensin geni bulunmaktadır: Human beta defensin (hBD) 1-4 ve defensin (Def) 105-108 (51). Tablo 2'de  $\beta$ -defensinlerin yerleşimleri gösterilmiştir (37,40,41,49,52,53). Memelilerde ilk tanımlanan  $\beta$ -defensin trakeal antimikrobiyal peptit (TAP) olarak adlandırılmış ve sığırlarda saptanmıştır (54). İkinci olarak yine sığırlarda lingual antimikrobiyal peptit (LAP) izole edilmiştir (55). İnsanlarda gösterilen ilk  $\beta$ -defensin (hBD-1) ise diyaliz tedavisi alan hastaların hemofiltratlarından izole edilmiştir (53). İkinci üye hBD-2, ilk kez psöriatik deride tanımlanmıştır (56). Epitel dokulardaki  $\beta$ -defensin genlerinin ekspresyonu infeksiyon ve inflamasyondan etkilenmektedir. Bunlardan hBD-1 epitel dokuların yapısal bir parçası olup DEFB1 geni de sıklıkla da havayolu epitelinde eksprese olmaktadır, hBD-2, hBD-3 ve hBD-4'ün ekspresyonu çeşitli bakteriyel ürünler (LPS, Gram pozitif bakteriler, Candida türleri) ve sitokinlere (IL-1, TNF- $\alpha$ ) cevaben uyarılır. Bu uyarı işlemi solunum yolu ve gastrointestinal epitel hücrelerindeki TLR-2 ve 4 aracılığı ile NF- $\kappa$ B aktivasyonu üzerinden yapılmaktadır (42,58).

$\beta$ -defensinlerden hBD-1 ve hBD-2 esas olarak Gram negatif bakterilere karşı mikrobisidal etki gösterir, Gram pozitiflere olan etkileri daha azdır (40). Başka bir defensin, hBD-3, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal peptit olup, birçok potansiyel patojen bakteriye ve Candida albicans'a karşı etkilidir (40,57). Beta defensinler dil, gingival doku, nazal ve intrapulmoner havayolları gibi mukozal yüzeylerde koruyucu bariyere katılmaktadır.

**Teta-defensinler:**  $\theta$ -defensinler sadece rhesus maymunlarında tanımlanmıştır (35). Dolaşımda bulunan 18 amino asit içeren mini defensinlerdir (35). Teta defensinler insanlarda tanımlanmamıştır (35).

**Tablo 1.** Beta defensinlerin yerleşimleri

<b>hBD1</b>	Nötrofil ve diğer lökositler	Plasenta
	Plazma	Anne sütü
	İdrar	Testis
	Tonsiller	Vajina
	Tükürük bezleri	Böbrek
	Akciğer	Pankreas
	Deri	Prostat
<b>hBD2</b>	Nötrofil ve diğer lökositler	Plazma
	İdrar	Akciğer
	Barsak	Mide
	Ürogenital sistem	Karaciğer
	Kemik iliği	Böbrek
<b>hBD3</b>	Deri	Tonsiller
	Nötrofil ve diğer lökositler	Uterus
	Böbrek	Kalp
	Plazma	İdrar
	Akciğer	İskelet kası
<b>hBD4,5,6</b>	Epididim	Tiroid
	İdrar	Plazma
	Akciğer	Mide antrumu

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz, Tıbbi Genetik ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalları tarafından ortak olarak yürütülmüştür. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu desteği alınarak prospektif, nonrandomize, kontrollü klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje No: KA 11/244). Çalışmaya alınan tüm hasta ve sağlıklı kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek, gönüllü denek bilgilendirme ve onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Ocak 2012 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Paradise kriterlerine (34) göre kronik tonsillit tanısı konulan 86 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu, Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran kronik tonsillit öyküsü olmayan, tonsillektomi yapılmamış ve gönüllü olarak kan vermeyi kabul eden 80 hastadan oluşturulmuştur. Bilinen immünite bozukluğu olan hastalar, malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **3.1. GENOTİPLEME**

Çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerden venöz kan alınmıştır. Periferik kan örneğinden hazır kit (QIAamp DNA Blood mini kit, QIAGEN sample and assay Technologies, Duesseldorf, Germany) aracılığıyla üretici firmanın öngördüğü şekilde DNA saflaştırılmıştır. Beta defensin 1 genine ait hedef bölge aşağıda belirtilen primer kullanılarak PCR ile çoğaltılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hedef diziyi çoğaltmak için kullanılan primer dizisi

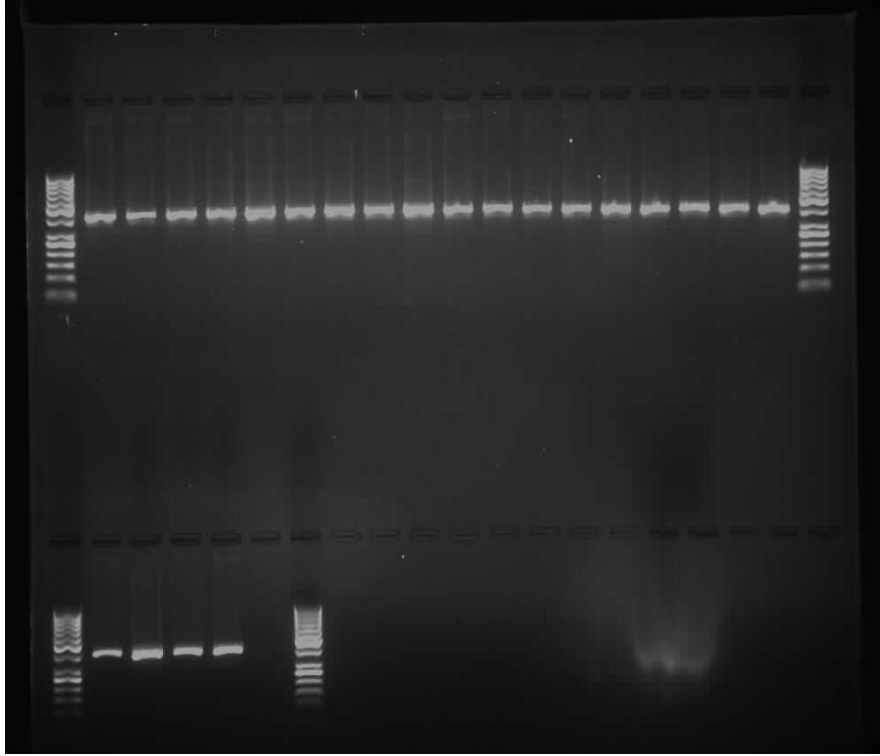
Primer dizisi	Primerlerin bağlanma sıcaklığı
(Forward) 5'-CACCAGGGGTTAGCGATTAG -3'	61 derece
(Reverse) 5'-CAACTGCAGGCCACTCAAC -3'	

Polimorfizmlerin varlığı “restriction fragment length polymorphism (RFLP)” analizi kullanılarak belirlenmiştir. RFLP ile DNA dizisinde ortaya çıkan dizi değişiklikleri restriksiyon endonükleazları adı verilen ve DNA ikili sarmalını sadece belirli diziler varlığında kesebilen enzimlerin kullanılması aracılığıyla tanımlanmaktadır. Buna göre, her bir polimorfizm için PCR reaksiyonu sonrası elde edilen ve dizi uzunluğu bilinen DNA parçaları bölgeye özgü restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesilmiştir. Kesim sonrası oluşan DNA bant kalıpları incelenerek bireyin genotipi belirlenmiştir.

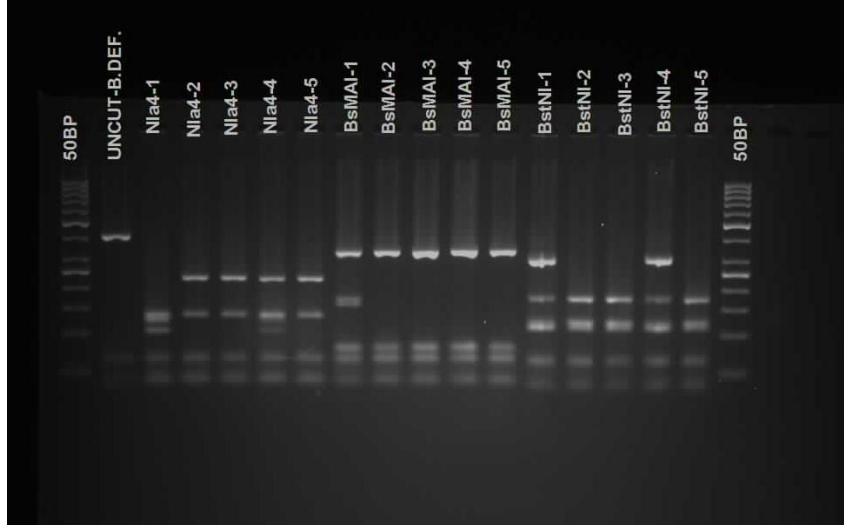
Elde edilen PCR ürünleri %2 agaroz jel elektroforezinde yürütülerek kontrol edilmiştir. Beta defensin 1'in PCR sonrası beklenen ampikon boyu 400 baz çifti uzunluğunda idi. 400 baz çifti PCR ürünü 5' UTR bölgesinde tanımlanmış -20G/A (rs11362) mutasyonunu belirlemek için BstNI (R0168S, New England BioLabs Inc, Ipswich, U.K.), -44C/G (rs1800972) mutasyonunu belirlemek için BsmAI (R0529S, New England BioLabs Inc, Ipswich, U.K.) ve -52G/A (rs1799946) mutasyonunu belirlemek için NlaIV (R0126L, New England BioLabs Inc, Ipswich, U.K.) restriksiyon endonükleaz enzimiyle kesilmiştir. Kullanılan restriksiyon endonükleazları ve gözlenen kesim kalıpları Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kullanılan restriksiyon endonükleazları ve gözlenen kesim kalıpları

Bölge	Enzim	PCR ürünü uzunluğu	Kesim Kalıbı (baz çifti)
-20G/A	BstNI	400 bç	G=160+126+110+4 A=286+110+4
-44C/G	BsmAI	400 bç	C=323+77 G=168+155+77
-52G/A	NlaIV	400 bç	G=133+123+103+41 A=226+133+41



**Şekil 3.** 400 baz çifti uzunluğunda PCR reaksiyon ürünlerinin %2 agaroz jeldeki görüntüleri



**Şekil 4.** Hastaların RFLP enzim kesimi sonrası sonuçları

NlaIV-1 numaralı hastada GG genotip (133+123+103+41), Nla4-2,3,5 numaralı hastalarda AA genotipi (226+133+41); BsMAI-1 numaralı hastada CG genotipi (323+168+155+77), BsMA1-2,3,4,5 numaralı hastalarda CC genotipi (323+77); BstNI-1 ve 4 numaralı hastada GA genotipi (286+160+126+110+4); BstNI-2,3,5 numaralı hastalarda GG genotipi (165+126+110+4) izlenmektedir.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Veriler SPSS 15.0 programına yüklenmiştir. Bulguların karşılaştırılmasında Ki Kare ve Pearson korelasyon analiz testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan kronik tonsillitli 86 hastanın 42'si (%48,84) kadın, 44'ü (%51,16) erkek ve yaş ortalaması  $10.49 \pm 9,64$ ; yaş aralığı 3-41 arasında idi. Kontrol grubunda 80 bireyin 29'u (%36,25) kadın, 51'i (% 63,75) erkek ve yaş ortalaması  $27,11 \pm 16,03$ ; yaş aralığı 4-58 arasında idi.

Çalışmaya katılan hasta grubunda -52 pozisyonunda GA genotipli birey sayısı 39 (%45,34), vahşi tip GG genotipli birey sayısı 26 (%30,23) ve AA genotipli birey sayısı 21 (%24,41) olarak bulunmuştur. -44 pozisyonunda vahşi tip CC genotipli birey sayısı 63 (%73,25), CG genotipli birey sayısı 19 (%22,09) ve GG genotipli birey sayısı 4 (%4,65) olarak bulunmuştur. -20 pozisyonunda GA genotipli birey sayısı 40 (%46,51), vahşi tip GG genotipli birey sayısı 33 (%38,37) ve AA genotipli birey sayısı 13 (%15,11) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda -52 pozisyonunda GA genotipli birey sayısı 27 (%33,75), vahşi tip GG genotipli birey sayısı 36 (%45) ve AA genotipli birey sayısı 17 (%21,25) olarak bulunmuştur. -44 pozisyonunda vahşi tip CC genotipli birey sayısı 62 (%77,5), CG genotipli birey sayısı 11 (%13,75) ve GG genotipli birey sayısı 7 (%8,75) olarak bulunmuştur. -20 pozisyonunda vahşi tip GG genotipli birey sayısı 23 (%28,75), GA genotipli birey sayısı 35 (%43,75) ve AA genotipli birey sayısı 22 (%27,5) olarak bulunmuştur (Tablo 4). Buna göre -52 G>A, 44C>G, -20 G>A pozisyonlarında genotip dağılımı kronik tonsillitli hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Alel frekanslarında da bu bulgularla uyumlu şekilde istatistiksel farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.** Kronik tonsillitli hastalar ve sağlıklı bireylerde DEFB1 genotipleri ve alel frekansları

	Hasta (n=86)	Kontrol (n=80)	p değerleri
<b>(-52 G&gt;A)</b>			
Genotip GG	26 (%30,23)	36 (%45)	
Genotip GA	39 (%45,34)	27 (%33,75)	0,13
Genotip AA	21 (%22,87)	17 (%21,25)	
Alel G	91 (%52,9)	99 (%61,87)	0,57
Alel A	81 (%47,09)	61 (%38,13)	0,42
<b>(-44C&gt;G)</b>			
Genotip CC	63 (%73,25)	62 (%77,5)	
Genotip CG	19 (%22,09)	11 (%13,75)	0,25
Genotip GG	4 (%4,65)	7 (%8,75)	
Alel C	145 (%84,3)	135 (%84,37)	0,84
Alel G	27 (%15,69)	25 (%15,63)	0,15
<b>(-20 G&gt;A)</b>			
Genotip GG	33 (%38,37)	23 (%28,75)	
Genotip GA	40 (%46,51)	35 (%43,75)	0,22
Genotip AA	13 (%15,11)	22 (%27,5)	
Alel G	106 (%61,62)	81 (%50,62)	0,56
Alel A	66 (%38,37)	79 (%49,38)	0,43



## 5. TARTIŞMA

Palatin tonsillerin bağışıklık sisteminin gelişimi sırasında önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Tonsil hipertrofisi, akut tonsillit, kronik tonsillit veya peritonsiller apse gibi tonsil hastalıkları yaygın olmasına rağmen, patofizyolojisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Tonsil dokusu tarafından üretilen antimikrobiyal peptitler hakkında da literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (59).

Defensinler antimikrobiyal aktiviteleri olan, inflamatuvar stimulus cevabı verebilen, doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait immünomodülatör peptidlerdir (60,61). Farklı bulgular kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde defensinlerin varlığını ortaya koymaktadır (62,63) İnsan beta defensin1 (HBD1) proteini farklı bakteri, mantar ve virüslere karşı antimikrobiyal etkinliği olan, insan vücudunda doğal "antibiyotik" olarak üretilen bir proteindir (64).

Schwaab ve ark.'nın (65) yaptıkları çalışmada farklı tonsil hastalıklarında beta defensin 1-3 protein konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Hastaların tonsil hipertrofisi, akut tonsillit, kronik tonsillit ve peritonsiller apse olarak dört gruba ayrıldığı bu çalışmada tonsillektomi sonrası dokulardan total protein izolasyonu yapılmıştır. HBD1 skoru akut tonsillitte diğerlerine göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Yazarlar, kronik tonsillit ve tonsil hipertrofisinde HBD1 ekspresyonunu anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. HBD1 varlığının tonsillitin kronik hale dönüşmesini engellemediği sonucuna varmışlardır.

Wang C ve ark. (66) 8 hiperplastik tonsilli ve 10 kronik tonsillitli hastanın tonsil spesmenlerinde HBD1 ve 2 gen ekspresyonu seviyelerini RT-PCR tekniği ile ölçmüşlerdir. HBD1 ve 2 seviyelerine baktıklarında HBD1'in hasta ve normal grupta aynı olduğunu, HBD2'nin kronik tonsillitli grupta anlamlı olarak yüksek seviyede eksprese olduğunu göstermişlerdir.

Wise ve ark. (67) hiperplastik ve kronik tonsillitli toplam 49 hastada semikantitatif RT-PCR tekniği ile mRNA gen ekspresyonunu ölçmüşlerdir. HBD1 düzeyi tüm

spesmenlerde ölçülmüşken, HBD2 düzeyinin yalnızca kronik inflame tonsil dokularında yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında da palatin tonsillerin doğuştan gelen immün sistemde yeni bir fonksiyonu keşfedilmiş ve bakterisidal aktiviteleri sayesinde orofarenks florası üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır.

Wu XM ve ark. (68) 102 pulmoner tüberkülozlu ve 148 sağlıklı bireyde, beta defensin 1 geni -52A/G, -44C/G and -20A/G tek nükleotid polimorfizmleri ile pulmoner tüberküloz hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, -52A/G, ve -20A/G polimorfizmlerinde hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmazken, -44C/C genotipi ve -44C alelinin hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun sonucunda DEFB1 geni tek nükleotid polimorfizminin pulmoner tüberküloza yakınlıkla ilişkili olabileceği ve 44C>G polimorfizminin pulmoner tüberküloz patogenezinde koruyucu rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir.

Claeys ve ark.'nın (4) üst solunum yollarında yaptıkları çalışmada tonsil, adenoid ve nazal mukoza dokuları üzerinde çalışılmış ve tonsillektomi yapılan, 8 hipertrofik tonsil ve 10 kronik tonsillit hastasında PCR yöntemi ile beta defensin 2 ve 3 mRNA ekspresyonunun birbirleri ile korele olarak her iki hastalıkta da anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada adenoidektomi yapılan adenoid hipertrofi 10 hasta ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan nazal polipli 10, kronik sinüzitli 10 ve mukozal hastalığı olmayan 10 hastada da aynı yöntemle beta defensin ekspresyonu çalışılmış, tonsiller dokuda adenoid ve nazal mukoza dokularına göre beta defensin ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Bell ve ark. (69) in vitro ortamda S.pyogenes M1 serotipi ile aktif enfekte edilmiş tonsil dokularında rekürren akut tonsillitli olgulara göre kontrol grubunda HBD1'in 2. ve 4. saatlerde mRNA ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Yazarlar HBD 1 proteinin tonsil epitelini S.Pyogenes'e karşı korumada kritik rol üstlendiğini öne sürmüşlerdir.

Loo WT ve ark. (70) yaptıkları çalışmada kronik inflamasyon durumunu değerlendirmek için beta defensin tek nükleotid polimorfizmine bakmışlardır. 44 kronik periodontit hastası (18 kadın, 26 erkek, 18-74 yaş arası) ve 108 sistemik olarak sağlıklı ve sigara içmeyen gönüllülerden oluşan kontrol grubundan (39 kadın 69 erkek, 18-60

yaş arası) DEFB1 geninin polimorfik G1654A bölgesinin HincII enzimiyle restriksiyonu yapılmıştır. DEFB1 1654 A/A genotipi kontrol grubunda %35 oranında saptanırken hasta grupta %38 oranında saptanmıştır. A alel frekansı kontrol grubunda %40 iken hasta grupta %54 seviyesinde bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca ortalama HBD-1 protein düzeyleri açısından da karşılaştırma yapılmış ve protein düzeyi hasta grupta 252.09 pg/ml olarak bulunurken, kontrol grubunda 102.83 pg/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar kronik periodontit rahatsızlığı olan hastalarda DEFB1 geni 1654A/A genotipinin daha yaygın bulunduğunu göstermiş ve bu bilgilerin gelecekte diagnostik ve terapötik gelişmelere ışık tutabileceğini öne sürmüşlerdir.

Kim E ve ark. (71) 631 atopik dermatit hastası ve 458 normal kontrol bireylerinde DEFA 4,5,6 ve DEFB1 genlerinde 27 adet tek nükleotid polimorfizmine bakmışlardır. DEFA genleriyle hastalık arasında ilişki kurulamamışken, DEFB1 geninde 6 bölgede baktıkları tek nükleotid polimorfizmlerinden -2266T/C ve -1241T/G genotiplerinin atopik dermatitli hastalarda anlamlı derecede fazlalık bulunmuştur. Bu bulgular ışığında her türlü alerjene karşı deride oluşan kronik inflamatuvar hadiselerde beta defensinin temel etkili bir antimikrobiyal peptid olabileceği gösterilmiştir.

Kocsis AK ve ark. (72) Chron hastalığı ile beta defensin tek nükleotid polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 190 hasta ve 95 kontrol olarak iki grupta G-20A, C-44G, G-52A genlerinde polimorfizm araştırılmış, -20G>A pozisyonunda GG genotipi dağılımı sağlıklı grupta daha yüksek bulunmuş, bu pozisyonda A alelinin düşük DEFB1 ekspresyonuna yol açtığı ve bozuk DEFB1 ekspresyonunun bu hastalığa sebep olabileceğini belirtmişlerdir.

Lee ve ark. (73) yaygın otit etkenlerine karşı beta defensinin antimikrobiyal etkisine baktıkları çalışmada radial immün assay sonuçlarında HBD 1'in moraxella catarrhalis'e karşı belirgin aktivitesi olduğu ve bu antimikrobiyal peptidin otitten koruyucu rolü olabileceği belirtilmiştir.

Sandrin-Garcia P ve ark. (74) ise yine beta defensin geni 5'UTR bölgesindeki üç adet fonksiyonel tek nükleotid polimorfizminin (52G>A, 44C>G ve -20G>A) SLE (sistemik lupus eritematosus) hastalığıyla ilişkisini araştırmışlardır. 139 SLE hastasında 288 sağlıklı bireye göre -52G>A ve -44C>G alel ve genotip frekans dağılımının belirgin

yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuçta bu polimorfizmlerin SLE patogeneğinde rol oynayabileceği ve hastalığa bağlı klinik manifestasyonlar için risk faktörü olarak göz önünde bulundurulabileceği düşünülmüştür.

Braida L ve ark. (75) HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda beta defensin gen polimorfizmini araştırdıkları çalışmada, HIV-1 (+) anneden doğan 97 HIV-1 infekte ve 120 sağlıklı çocukta -52 (G/A) tek gen polimorfizmleri araştırılmıştır. -20 (G/A) ve -52 (G/A) polimorfizmleri hasta ve kontrol grupta benzer bulunmuşken, -44(C/G) pozisyonunda alel frekansı ve genotip dağılımı sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda anlamlı derecede farklı bulunmuştur. -44(C/G) pozisyonunda CG polimorfizminin kontrol grupta anlamlı derecede yüksek bulunması sonucunda heterozigot genotipin HIV-1 enfeksiyonundan koruyucu rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tislavicz Z ve ark. (76) DEFB1 geni tek nükleotid polimorfizmi ile akut pankreatit arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada 124 akut pankreatit hastası ve 100 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. DEFB1 geninde tek nükleotid polimorfizmleri bakılmış ve -20G>A pozisyonunda AA genotipi ve -52G>A pozisyonunda AA genotipi yüzdesi hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek, -44C>G pozisyonunda ise GG genotipi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuçta DEFB1 genindeki bu genotip dağılımlarının tanımlanmasının infeksiyöz hastalıkların patogeneğini daha iyi anlamada yol gösterici olacağı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise her üç tek nükleotid polimorfizmi ile hasta ve kontrol gruplar arasında farklılık saptanmamış ve kronik tonsillite yatkınlık ile DEFB1 geni tek nükleotid polimorfizmi arasında bir bağ kurulamamıştır. Ancak bu çalışmanın bazı kısıtlamaları vardır. Hasta sayısı nispeten sınırlıdır ve seçilmiş bir popülasyonu yansıtmaktadır. Literatürde DEFB1 için farklı polimorfizm lokalizasyonları tanımlanmıştır. Ayrıca mRNA ekspresyonu ve protein düzeyi ile genotip dağılımı arasındaki ilişkiye bakılmamıştır. Bu nedenlerle, gen polimorfizmlerinin ileride yapılabilecek gen tedavilerine ışık tutması için daha geniş olgu serileri ve farklı polimorfizm bölgeleri ile çalışmalara devam edilmelidir.

## 6. SONUÇ

1. Çalışmaya katılan bireylerin -52, -44 ve -20 pozisyonunda vahşi ve mutant tip genotipler bulunmuştur. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından farklılık saptanmamıştır.
2. -52G>A, -44C>G ve -20G>A tek nükleotid polimorfizmleri alel frekanslarının gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
3. Genotipler ile kronik tonsillite yatkınlık arasında bağlantı kurulamamıştır.
4. Gen polimorfizmlerinin ileride yapılabilecek gen tedavilerine ışık tutması için daha geniş olgu serileri ve farklı polimorfizm bölgeleri ile çalışmalara devam edilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chae SW, Lee SH, Cho JH, Lee HM, Choi G, Hwang SJ. Expression of human  $\beta$ -defensin 1 mRNA in human palatine tonsil. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 414 – 418.
2. Meyer JE, Beier UH, Görögh T, Schreiber S, Beck C, Maune S. Defensin and chemokine expression patterns in the palatine tonsil: a model of their local interaction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(4):319-26.
3. Underwood MA, Bevins CL. Defensin-barbed innate immunity: clinical associations in the pediatric population. *Pediatrics*. 2010;125(6):1237-47.
4. Claeys S, de Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, van Cauwenberge P, Bachert C. Human  $\beta$ -defensins and toll-like receptors in the upper airway. *Allergy*. 2003 58(8):748-53.
5. Schwaab M, Hansen S, Pearson MD, Shagdarsuren S, Dazert S. Human  $\beta$ -defensins-at the front line of the peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(7):745–755
6. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Ga6. Meyer JE, Beier UH, Görögh T, Schreiber S, Beck C, Maune S. Defensin and chemokine expression patterns in the palatine tonsil: a model of their local interaction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(4):319-26.
7. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 13-15.
8. Goeringer GC, Vidic B. The embryogenesis and anatomy of Waldeyer'sring. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 207-217.
9. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 14-17.
10. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 22-25
11. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005 ; 28-31

12. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005; 38–48
13. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to polio virus *New England J:Med*, 1971; 284–59.
14. Gray LP The T's and A' s problem assesment and reassesment. *J.Laryngol. OtoI* , 1977 ; 91:11.
15. Gorney AJ et al. indication for tonsilectomy *New Engl. Med* 1978; 298–318.
16. Tekat A. Oral Kavite ve Farenks Enfeksiyonları. In: Onur Ç, eds. *Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi*, ed 1 Turgut, 2002. p. 545-552.
17. Kornblut AD. Non-neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In: Paparella MM, Shumich DA, eds. *Otolaryngology*, ed 3. Philadelphia: WB Saunders, 1991; p. 2129-2147.
18. Graney DO, Petruzelli GJ, Myers E. Anatomy of oral cavity, oropharynx and nasopharynx. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, ed 3. Mosby, 1998. p. 1327-1338.
19. Cowan DL, Hibbert C. Acute and chronic infection of the pharynx and tonsils. In: Kerr AG, Gleeson M, eds. *Scott Brown's Otolaryngology*, ed 6. Oxford: Butterworth- Heinemann, 1997. p. 1-24.
20. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. In: Byron JB, eds. *Head and Neck Surg Otolaryngol*, ed 2. Philadelphia: Lippincott, 1998; p. 1221-1235.
21. Burton MJ, Isaacson G, Rosenfeld RM. Extracts from The Cochrane Library: Tonsillectomy for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jan;140(1):15-8
22. Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, ed 3. Mosby, 1998. p. 188-215

23. Bussi M, Carlevato MT, Panizzut B, Majore L, Giaretta F, Omede P. Expression of antigens associated with the individual stages of the inflammatory response in child and adult as a possible distinctive method for recurrent and chronic tonsillitis. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1996; 35: 243-250.
24. Brodsky L, Moore L, Stanievich JF, Ogra PL. The immunology of tonsils in children: the effect of bacterial load on the presence of B and T cell subsets. *Laryngoscope* 1988; 98: 93-98.
25. Hardingham M. Peritonsillar infections. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2):273-278.
26. Herzon FS, Harris P. Peritonsillar abscess: incidens, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. *Laryngoscope* 1995; 115: 1-17.
27. Witsell DL, Orvidas LJ, Stewart MG, Hannley MT, Weaver EM, Yueh B, Smith TL, Goldstein NA; Quality of life after tonsillectomy in adults with recurrent or chronic tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:1-8
28. Bicknell PG. Role of adenotonsillectomy in the management of pediatric ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 75-78.
29. Ying MD. Immunological basis of indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 454: 279-285.
30. Bergler W, Huber K, Hammerschmitt N, Hormann K. Tonsillectomy with argon plasma coagulation (APC):evaluation of pain and hemorrhage. *Laryngoscope* 2001; 111: 1423-1429.
31. Bluestone CD. Current indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 58-64.
32. Kornblut AD. A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20(2): 349-363.



33. Kavanagh KT, Beckford NS. Adenotonsillectomy in children: Indications and contraindications. *South Med J*. 1994; 81(4): 507-511.
34. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1984; 310(11): 674-83.
35. Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor dependent and independent signalling pathways. *Cell Microbiol* 2005; 7: 1387-97.
36. Bevins CL. Paneth cell defensins: key effector molecules of innate immunity. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 263-66.
37. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:17-21.
38. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415:389-95.
39. Bevins CL, Martin-Porter E, Ganz T. Defensins and innate host defence of the gastrointestinal tract. *Gut* 1999; 45: 911-5.
40. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 1337-47.
41. Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M et al. Human defensins. *J Mol Med* 2005; 83: 587-595.
42. Fellermann K, Stange EF. Defensins- innate immunity at the epithelial frontier. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 771-6.
43. Kamysz W, Okroj M, Lukasiak J. Novel properties of antimicrobial peptides. *Acta Biochim. Pol.* 2003; 50: 461-469.

44. Lichtenstein A, Ganz T, Selsted ME, Lehrer RI In vitro tumor cell cytotoxicity mediated by peptide defensins of human and rabbit granulocytes. *Blood* 1986; 68: 1407\_1410.
45. Murphy CJ, Foster BA, Mannis MJ, Selsted ME, Reid TW Defensins are mitogenic for epithelial cells and fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 1993; 155: 408\_413.
46. Charp PA, Rice WG, Raynor RL, Reimund E, Kinkade JM, Jr., Ganz T, Selsted ME, Lehrer RI, Kuo JF Inhibition of protein kinase C by defensins, antibiotic peptides from human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37: 951\_956.
47. Chaly YV, Paleolog EM, Kolesnikova TS, Tikhonov II, Petratchenko EV, Voitenok NN Neutrophil alpha defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Eur. Cytokine Netw.* 2000; 11:257\_266.
48. Shai Y. Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by alpha-helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1462: 55-70.
49. Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol* 2004; 28: 304-11.
50. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 241-9.
51. Diamond G, Bevins CL. Beta-defensins: Endogenous antibiotics of the innate host defense response. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 221-5.
52. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem* 2001; 276: 5707-13.
53. Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P et al. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 1995; 368: 331-5.

54. Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M ve ark. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 3952-6.
55. Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zasloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 1995; 267: 1645-8.
56. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997; 387: 861.
57. Levy H, Raby BA, Lake S, Tantisira KG, Kwiatkowski D, Lazarus R, Silverman EK, Richter B, Klimecki WT, Vercelli D, Martinez FD, Weiss ST. Association of defensin beta-1 gene polymorphisms with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Feb;115(2):252-8.
58. Singh PK, Jia HP, Wiles K, Hesselberth J, Liu L, Conway BA, et al. Production of beta-defensins by human airway epithelia. *Proc Natl AcadSci U S A* 1998;95:14961-6.
59. Ball SL, Siou GP, Wilson JA, Howard A, Hirst BH, Hall J. Expression and immunolocalisation of antimicrobial peptides within human palatine tonsils. *J Laryngol Otol*. 2007;121(10):973-8.
60. Froy O, Sthoeger ZM. Defensins in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 365–369.
61. Carroll MC. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 825–831.
62. Leung TF, Li CY, Liu EK, et al. Asthma and atopy are associated with DEFB1 polymorphisms in Chinese children. *Genes Immun* 2006; 7: 59–64.
63. Milanese M, Segat L, Pontillo A, et al. DEFB1 gene polymorphisms and increased risk of HIV-1 infection in Brazilian children. *AIDS* 2006; 20: 1673–1675.

64. Diamond G, Ryan L. Beta-defensins: what are they really doing in the oral cavity? *Oral Dis.* 2011 Oct;17(7):628-35. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01799.x. Epub 2011 Feb 18.
65. Schwaab M, Gurr A, Hansen S, Minovi AM, Thomas JP, Sudhoff H, Dazert S. Human beta-Defensins in different states of diseases of the tonsilla palatina. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 May;267(5):821-30.
66. Wang C, Dong Z, Yang Z. Expression of human beta-defensin in palatine tonsil. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2004 Mar;18(3):129-31
67. Weise JB, Meyer JE, Helmer H, Wittrock H, Maune S. A newly discovered function of palatine tonsils in immune defence: the expression of defensins. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(4):409-13.
68. Wu XM, Gong LY, Lin J, Wang HH. Association between human beta defensin-1 single nucleotide polymorphisms and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2012 Oct;46(10):912-5
69. Bell S, Howard A, Wilson JA, Abbot EL, Smith WD, Townes CL, Hirst BH, Hall J. Streptococcus pyogenes infection of tonsil explants is associated with a human  $\beta$ -defensin 1 response from control but not recurrent acute tonsillitis patients. *Mol Oral Microbiol.* 2012 Jun;27(3):160-71.
70. Loo WT, Bai LJ, Fan CB, Yue Y, Dou YD, Wang M, Liang H, Cheung MN, Chow L, Li JL, Tian Y, Qing L. Clinical application of human  $\beta$ -defensin and CD14 gene polymorphism in evaluating the status of chronic inflammation. *J Transl Med.* 2012 Sep 19;10 Suppl 1:S9. doi: 10.1186/1479-5876-10-S1-S9. Epub 2012 Sep 19.
71. Kim E, Lee JE, Namkung JH, Kim PS, Kim S, Shin ES, Cho EY, Yang JM. Single nucleotide polymorphisms and the haplotype in the DEFB1 gene are associated with atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci.* 2009 Apr;54(1):25-30.

72. Kocsis AK, Lakatos PL, Somogyvári F, Fuszek P, Papp J, Fischer S, Szamosi T, Lakatos L, Kovacs A, Hofner P, Mándi Y. Association of beta-defensin 1 single nucleotide polymorphisms with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008 Mar;43(3):299-307.
73. Lee HY, Andalibi A, Webster P, et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules Against *Streptococcus pneumoniae*, *Morax-ella catarrhalis*, and nontypeable *Haemophi-lus influenzae*. *BMC Infect Dis.*2004;4:12
74. Sandrin-Garcia P, Brandão LA, Guimarães RL, Pancoto JA, Donadi EA, Lima-Filho JL, Segat L, Crovella S. Functionalsingle-nucleotidepolymorphisms in the DEFB1 gene are associated with systemiclupuserythematosus in SouthernBrazilians. *Lupus.* 2012 May;21(6):625-31.
75. Braida L, Boniotto M, Pontillo A, Tovo PA, Amoroso A, Crovella S.A single-nucleotide polymorphism in the human beta-defensin 1 gene is associated with HIV-1 infection in Italian children. *AIDS*2004; 18:1598–1600
76. Z. Tiszlavicz, A. Szabolcs, T. Takács, G. Farkas, R. Kovács-Nagy, E. Szántai, M. Sasvári-Székely, Y. Mándi. Polymorphisms of Beta Defensins Are Associated with the Risk of Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:483–490.