TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PRİMER KAZANILMIŞ NAZOLAKRİMAL KANAL TIKANIKLIĞI OLGULARINDA LAKRİMAL KESE VE NAZAL SÜRÜNTÜ ÖRNEĞİNDE PCR YÖNTEMİ İLE VİRAL NÜKLEİK ASİT ANALİZİ

Dr. Özge YANIK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Banu HOŞAL

ANKARA

2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PRİMER KAZANILMIŞ NAZOLAKRİMAL KANAL TIKANIKLIĞI OLGULARINDA LAKRİMAL KESE VE NAZAL SÜRÜNTÜ ÖRNEĞİNDE PCR YÖNTEMİ İLE VİRAL NÜKLEİK ASİT ANALİZİ

Dr. Özge YANIK

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Banu HOŞAL

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13L3330012 proje numarası ile ve Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi tarafından desteklenmiştir

ANKARA

2015

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Özge Yanık	**Sınav tarihi:** 13 / 11 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: Göz Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Banu Hoşal	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı Olgularında Lakrimal Kese ve Nazal Sürüntü Örneğinde PCR Yöntemi İle Viral Nükleik Asit Analizi

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Banu Hoşal
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof.Dr.Oya Tekeli
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç.Dr.Özlem Evren Kemer
Jüri Üyesi
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Banu Hoşal'a,

Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Figen Batıoğlu'na, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayfer Kanpolat, Prof. Dr. Teksin Eryılmaz, Prof. Dr. Kudret Dürük, Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Aysun İdil, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Demirel'e,

Bu tezin oluşmasında her türlü desteği veren Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocası Prof. Dr. F. Alper Tekeli'ye,

Bu tezin tamamlanması için gerekli maddi olanakları sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ve Türk Oftalmoloji Derneği Ankara Şubesi'ne

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sekreter, hemşire ve personeline,

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen annem ve babama,

Sonsuz Teşekkürlerimle…

Dr. Özge YANIK

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY ..... **i**

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. LAKRİMAL DRENAJ SİSTEMİNİN ANATOMİSİ 3

2.1.1. Lakrimal Punktumlar 3

2.1.2. Lakrimal Kanalikül 3

2.1.3. Lakrimal Kese 4

2.1.4. Nazolakrimal Kanal 5

2.1.5. Lakrimal Sistemin Anatomisindeki Varyasyonlar 5

2.2. LAKRİMAL DRENAJ SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ 6

2.3. KAZANILMIŞ NAZOLAKRİMAL KANAL TIKANIKLIĞI 8

2.3.1. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı İlişkili Risk Faktörleri: 10

2.3.2. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığının Teşhis ve Muayene Yöntemleri 13

2.3.3. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı Olgularında Dakriyosistit 18

2.3.4. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığında Tedavi…. 21

2.4. SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİ 23

2.4.1. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı ve Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları 27

2.5. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM 31

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... 32

4. BULGULAR..... 35

5. TARTIŞMA 47

6. SONUÇLAR..... 57

ÖZET 59

SUMMARY 61

KAYNAKLAR 63

EKLER..... 84

EK 1: 84

EK 2: 86

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DSR	: Dakriyosistorinostomi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
GA	: Güven Aralığı
LDS	: Lakrimal Drenaj Sistemi
NLK	: Nazolakrimal Kanal
NLKT	: Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı
PKNKT	: Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı
PZR / PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu / *Polimerase Chain Reaction*
RNA	: Ribonükleik Asit
RSV	: Respiratuar Sinsisyal Virüs
SD	: Standart Deviasyon
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β / *Transforming Growth Factor β*
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü α

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, kırmızı kanala ait sonuç örneği 43

Şekil 4.2: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, yeşil kanala ait sonuç örneği 45

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Gözyaşı drenaj mekanizmaları 7

Tablo 2.2: Sekonder nazolakrimal kanal tıkanıklığı nedenleri 9

Tablo 2.3: Akut ve kronik dakriyosistit olgularında sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar 21

Tablo 3.1: FTD respiratory 21 multipleks polimeraz zincir reaksiyonu kiti tüp içeriği: hedef patojen, boya ve dalga boyu (nm) özellikleri 33

Tablo 3.2: Solunum yolu patojenlerinin hedef sekansları 34

Tablo 4.1: Cinsiyete göre olguların yaş ortalaması ve tarım hayvancılık öyküsü varlığı 35

Tablo 4.2: Olguların cinsiyete göre yaş grubu dağılımları 36

Tablo 4.3: Olguların ailede primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı varlığı, sigara kullanımı, sistemik hastalık, sinüzit ve geçirilmiş burun cerrahisi öyküsüne ilişkin veriler 37

Tablo 4.4: Bilateral ve unilateral primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularının yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sinüzit ve alerjik rinit varlığı açısından karşılaştırılması 38

Tablo 4.5: Nazal mukoza ve dakriyosistorinostomi biyopsi örneğinde solunum yolu virüsü saptanan olguların demografik özellikleri ve saptanan virüsler 41

Tablo 4.6: Nazal mukoza ve dakriyosistorinostomi biyopsi örneklerinin solunum yolu virüsü varlığına göre karşılaştırılması 42

1. GİRİŞ

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı (PKNKT) erişkinlerde epiforanın en sık nedenidir (1). Etiyolojisinde çeşitli anatomik, endokrin, çevresel ve sosyoekonomik risk faktörleri öne sürülmüştür. Histopatolojik çalışmalarda, nazolakrimal kanalda (NLK) gelişen kronik bir inflamasyon ve bu zeminde gelişen sekonder fibrozis varlığı gösterilmiştir (2-4). Ancak inflamasyon gelişimini tetikleyen patogenez henüz aydınlatılamamıştır.

Literatürde PKNKT olgularının tanı konmamış düşük dereceli dakriyosistitlere sekonder ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (5). Deneysel oluşturulan bir dakriyosistit modelinde, S. aureus inokülasyonundan 3 ay sonra lamina propriada bulunan kollajen fibril ve fibrosit miktarının 1. aya göre arttığı gösterilmiştir (6). Ayrıca viral etkenlerin mukozada inflamasyona ve skatrisyel değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Viral etkenler, bakterilerin aksine, epiteli geçerek *lamina propria*'nın elastik dokusunu invaze olabilir ve böylece mukozal yüzeylerde hasara yol açabilir (5).

Nazolakrimal kanal mukozası, nazal mukoza ile devamlılık gösterir. Bu yakın anatomik komşuluk nedeniyle nazal kaviteyi etkileyen solunum sistemi virüsleri, nazolakrimal kanala da inokülasyon gösterebilmektedir. Yetişkin bir bireyin yılda ortalama olarak 2 – 4 kez viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği düşünüldüğünde, üst solunum yolu enfeksiyonları nazolakrimal kanal tıkanıklığı gelişiminde bir tetikleyici faktör olabilir.

Günümüzde sebebi bilinmeyen bir inflamasyon ve fibrozisle seyreden; idiyopatik pulmoner fibrozis, dilate kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi gibi hastalıkların patogenezinde tetikletici faktör olarak viral etiyolojinin yer alabileceğini belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur (7-10).

Bu temel bilgilerin ışığında, bu tez çalışmasında hastalık etiyolojisinin aydınlatılmasına yönelik olarak, dakriyosistorinostomi (DSR) cerrahisi geçiren olgulardan nazal mukoza sürüntü örneği ve lakrimal kese – nazolakrimal

kanal bileşke bölgesinden biyopsi örneği alınarak solunum yolu virüslerine ait nükleik asit varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LAKRİMAL DRENAJ SİSTEMİNİN ANATOMİSİ

Lakrimal sistem salgılayıcı sistem ve drenaj sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılır. Lakrimal drenaj sistemi (LDS) üst ve alt lakrimal punktum, kanalikül, lakrimal kese ve nazolakrimal kanaldan oluşur. Anatomik olarak üst ve alt olmak üzere iki ayrı bölümde incelenebilir:

Üst bölüm; puktum ve kanalikül

Alt bölüm; lakrimal kese ve nazolakrimal duktus

2.1.1. Lakrimal Punktumlar

Lakrimal punktumlar, lakrimal drenaj sisteminin başlangıç noktasını oluştururlar. Punktumlar, üst ve alt göz kapağının medialinde, mukokütanöz birleşim yerinde bulunan ve normal göz kapağı sınırından hafifçe kabarık olan lakrimal papillaların santralinde yer alırlar. Bu yerleşim noktası iç kantusun yaklaşık 6 mm lateralinde bulunmaktadır. Embriyolojik gelişim sürecinde maksillanın frontal kemikten daha hızlı gelişmesi sonucunda, alt kanalikül daha laterale migrasyon gösterir ve alt punktum, üst punktuma göre göz kapağının daha lateralinde yer alır ve daha geniştir (11). Punktumların açıklığı yaklaşık olarak 0.2 – 0.3 mm dir. Punktumların ağzı göz küresine dönüktür. Bu sayede punktumlar gözyaşı ile temasta kalır.

2.1.2. Lakrimal Kanalikül

Vertikal kanalikül ve horizontal kanalikül olmak üzere iki bölümden oluşur. Çok katlı yassı hücreli epitel ile örtülüdür (12).

Vertikal kanalikül, punktumdan sonra 2 mm dikey uzanan bölümdür. İç çapı yaklaşık 1mm dir. Sonlanma kısmında genişleme gösterir ve bu bölüme ampulla adı verilir.

Horizontal kanalikül ise ampulla ve lakrimal kese arasında uzanan yaklaşık 8 mm'lik bölümdür ve yatay yerleşim gösterir. Olguların yaklaşık %94'ünde üst ve alt kanalikül birleşerek ortak kanalikülü oluşturur (13). Popülasyonun %4'ünde üst ve alt kanalikül kese duvarında birleşir, %2'sinde ise her iki kanalikül lakrimal keseye ayrı noktalardan açılır. Ortak kanalikül, lakrimal kesenin üst 1/3 ve alt 2/3 bölümünün birleşimine açılır. Lakrimal kese ve kanalikül bileşkesinde yer alan fonksiyonel valve "Rosenmüller valvi" adı verilir (14). Bu valvin lakrimal keseden kanaliküle geri kaçışı önlediği düşünülmektedir. Bu nokta nazolakrimal drenaj sisteminin alt bölümünün başlangıç noktasıdır.

Tucker ve ark. kanaliküler sistemdeki kusursuz açılanmayı tariflemişlerdir (15). Ortak kanalikül, kanaliküller ile birleşim noktasında, öne doğru yaklaşık 118° açılanma gösterir. Lakrimal kese ve ortak kanalikül birleşim yerinde ise 58° lik bir açılanma daha bulunur. Bu tekrarlayan açılanmanın da keseden geri kaçışı engelleyerek, gözyaşının lakrimal drenaj sistemi içerisindeki tek yönlü akışına katkıda bulunan bir faktör olduğu düşünülmektedir.

2.1.3. Lakrimal Kese

Lakrimal kese, arkada lakrimal kemik ve önde maksillanın sınırlarını oluşturduğu lakrimal fossada dikey şekilde yerleşim gösterir. Lakrimal fossa, inferomedial orbita duvarında yer alır. Yaklaşık olarak 16 mm uzunluğa, 4 – 9 mm genişliğe ve 2 mm derinliğe sahiptir ve kadınlarda daha dar olduğu gösterilmiştir (16). Lakrimal kese, lakrimal fossada medial kantal ligamentin ön ve arka iki yaprağı arasında yer alır. Lakrimal kese 12 – 15 mm uzunluğunda ve 4 – 8 mm genişliğindedir. Lakrimal kesenin ve nazolakrimal kanalın üst solunum yolunun doğrudan bir uzantısı olduğu düşünülmektedir.

Lakrimal kesenin fundusu, medial kantal tendonun 3 – 5 mm üstünde yer alır, korpus bölümü ise yaklaşık 10 mm uzunluktadır ve kesenin üçte ikisini oluşturur. Ortak kanalikül, fundus ile korpusun birleşim yerine açılır. Lakrimal kesenin mediali, lakrimal fossanın periostuna sıkıca yapışıktır.

2.1.4. Nazolakrimal Kanal

Lakrimal kesenin inferior ucundan başlayıp, inferior nazal meatusa kadar uzanır ve 12 mm uzunluğundadır. İnferolaterale ve hafifçe posteriora doğru konumlanmıştır. Kanalın uzun aksı, frontal düzleme göre 15 – 25° açılanma gösterir. Nazolakrimal kanal, kemik kanal ve membranöz kanal olarak ikiye ayrılır. Kemik bölüm, lateralde *sulcus lakrimalis maxilla*, medialde ise *prosessus lakrimalis* ile çevrilidir. Membranöz kanal ise burun mukozasını geçer ve alt nazal meatuse açılır. Lakrimal kese ve nazolakrimal kanal atta bazal hücre tabakası ve üstte yüzeyel silindirik tabaka olmak üzere iki katlı epitel ile örtülüdür ve bu epitelyum içerisinde goblet hücreleri de yer alır (17).

Lakrimal drenaj sisteminin iç yüzünü döşeyen mukoza çeşitli yerlerde kıvrımlar ve genişlemeler yaparak valvler ve sinüsler oluşturur. Bunlardan biri de nazolakrimal kanalın alt ucunu örten bir mukoza flebi olan Hasner valvidir. Hasner valvinin perfore olmaması, konjenital NLKT'nin en sık nedenidir (18).

2.1.5. Lakrimal Sistemin Anatomisindeki Varyasyonlar

Lakrimal drenaj sistemi anatomisinde ırksal ve cinsiyete bağlı çeşitli varyasyonlar görülebilir. Bu varyasyonların bilinmesi çeşitli NLK patolojilerinin etiyolojisinin aydınlatılmasında önemlidir. Lakrimal drenaj sistemindeki kadın ve erkekler arasındaki en önemli farklılık, nazolakrimal kanalın kadınlarda daha dar ve daha uzun oluşudur. Nazolakrimal kanalın farklı bölümlerinden geçirilen bilgisayarlı tomografi kesitlerinin sonucunda, kadınlarda erkeklere göre NLK alt ve orta bölümlerinin daha dar olduğu gösterilmiştir (16). Aksiyel

bilgisayarlı tomografi kesitlerinin kullanıldığı bir başka çalışmada ise kadın ve erkek sağlıklı gönüllülerde ve PKNKT olgularında NLK'nın çapları ölçülmüş, en dar kanal çapı ortalamasının kadınlarda 3,35 mm, erkeklerde 3,7 mm ve PKNKT olgularında 3,0 mm olduğu belirlenmiştir (19).

Lakrimal drenaj sisteminde görülebilecek ırksal farklılıklardan biri lakrimal kemik kalınlığıdır. Lakrimal kemik Asya kökenlilerde ve Afro-Amerikanlarda daha kalın iken, beyaz ırkta daha incedir. Finlandiya'da, Hartikainen ve ark.(20) tarafından yapılan bir çalışmada, lakrimal kemiğin lakrimal fossadaki ortalama kalınlığının 106 mikron olduğu bildirilirken, Tayvan'da yapılan bir çalışmada lakrimal kemik kalınlığının kadınlarda 4.2 ± 0.8 mm ve erkeklerde 5.8 ± 0.9 mm olduğu bildirilmiştir (21). Ayrıca ırklar arasında epikantal katlantılar, burun kökü genişliği ve cilt kalınlığı gibi lakrimal drenaj sistemi çevresinde yerleşmiş çeşitli yumuşak doku farklılıkları da görülebilir.

2.2. LAKRİMAL DRENAJ SİSTEMİNİN FİZYOLOJİSİ

Gözyaşı drenajında, günümüzde halen tam olarak anlaşılamamış birçok farklı mekanizma bulunur. Gözyaşı drenajını açıklayan ilk teori Jones ve ark. tarafından geliştirilmiştir (22). Bu teoriye göre lakrimal pompa fonksiyonu preseptal ve pretarsal orbikülaris kasının kasılmasıyla sağlanır. Göz kapağının kapatılmasıyla pretarsal kasın derin başı (Horner kası) kasılır ve kanalikül kısalmış olur. Preseptal kasın derin başının kasılmasıyla da lakrimal kese laterale doğru yer değiştirir ve böylece kese içerisinde negatif bir basınç ortaya çıkmış olur. Negatif basınç nedeniyle oluşan emme kuvvetine bağlı olarak gözyaşı keseye doğru akar. Doane ve ark. ise negatif basınçtan daha çok pozitif basınç varlığını savunmuşlardır (23). Bu hipoteze göre göz kapağının kapanmasının erken döneminde punktumlar bir araya gelir, pretarsal kasın kasılmasıyla ampulla daralır, kanalikküller düzleşir ve negatif bir basıncın aksine gözyaşını lakrimal keseye doğru iten pozitif bir basınç kuvveti oluşmuş olur.

Ayrıca son yapılan çalışmalarda gözyaşı drenajını etkileyen farklı faktörlerde bildirilmektedir. Bu teorilerden biri de kavernöz cisim teorisidir (24, 25). Lakrimal kese ve NLK epitelinin altında gevşek bağ dokusu içeren lamina propria yer alır. Lamina propriada az miktarda elastik fibriller ve yoğun bir venöz pleksus mevcuttur. Bu venöz pleksus, inferior konkanın kavernöz cismi ile devamlılık gösterir. Venöz pleksusu çevreleyen kollajen fibriller lakrimal kesenin fundusundan, NLK'nın sonuna kadar helikal bir biçimde dizilmiştir (17). Kavernöz cisim, özel yerleşim gösteren bariyer arterler ve kapasitans venlerin etkisiyle boyut değiştirebilir, daralma ve şişme gösterebilir (26). Böylece bu bölgedeki kan akımı değiştiren çeşitli düzenlemeler sonucunda NLK pasaj çapında da farklılıklar ortaya çıkar. Kavernöz cismin konjesyonu sonucunda nazolakrimal pasaj daralır. Emosyonel faktörlerle gözyaşı dışa akımının artması, gözyaşı üretiminin artmasına bağlı olduğu kadar, kavernöz cismin değişen inervasyonuna bağlı olarak da ortaya çıkıyor olabilir (25).

Gözyaşı akışı, lakrimal kese ve NLK epiteli tarafından üretilen salgı ürünlerinin geri bildirimi sonucunda da düzenlenebilir. Bu salgı ürünleri; membran bağlı veya sekretuar musinler, "*trefoil*" faktörü peptidler ve surfaktan proteinlerdir (27, 28).Bu bileşikler doğal bağışıklık mekanizmalarında da yer almaktadır. Ayrıca, yerçekimi, solunum ve buharlaşma gibi fiziksel etkenler de gözyaşı drenajında rol oynamaktadır. Gözyaşı drenajında rol oynayan faktörler **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Gözyaşı drenaj mekanizmaları

1. Orbikülaris kasının kasılması sonucu oluşan aktif pompa mekanizması
2. Orbikülaris kasının kasılması sonucu oluşan lakrimal kese distansiyonu
3. Epitel salgı ürünleri (musin ve "trefoil" faktörü peptidler)
4. Helikal düzenlenmiş kollajen fibril dizilimi
5. Kavernöz cismin daralması ve genişlemesi
6. Kapiller yapı
7. Solunum
8. Buharlaşma
9. Epitel tarafından gözyaşının doğrudan emilimi

2.3. KAZANILMIŞ NAZOLAKRİMAL KANAL TIKANIKLIĞI

Epifora gözyaşı drenaj sistemindeki tıkanıklığa bağlı gelişen göz yaşarmasıdır. Kornea ve konjonktiva yüzeyinin irritasyonuna bağlı gelişen hiperlakrimasyondan mutlaka ayırt edilmelidir. Nazolakrimal kanal tıkanıklığı en sık görülen lakrimal drenaj sistemi tıkanıklığıdır (29). Epifora olgularının üçte biri nazolakrimal kanal tıkanıklığı sonucunda gelişir (1). Semptomatik NLK tıkanıklığı sıklığı her 100.000 kişide 20,2'dir (29). Nazolakrimal kanal tıkanıklığı, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı, nedeni bilinmeyen bir inflamasyon ve buna bağlı gelişen fibrozis sonucunda ortaya çıkar (3). Sekonder NLKT ise PKNKT dışında kalan diğer tüm etiyolojileri içerir. Sekonder NLKT terimi ilk kez Bartley tarafından 1992'de tanımlanmıştır (30). Sekonder NLKT nedenleri; neoplastik, enfeksiyöz, inflamatuar, travmatik ve iyatrojenik nedenler olabilir (31, 32). Sekonder NKLT nedenleri **Tablo 2.2**'de özetlenmiştir. Lakrimal kesenin ve nazolakrimal kanalın primer tümörleri de lakrimal drenaj sisteminde tıkanıklığa yol açabilir (33-35).

Primer nazolakrimal kanal tıkanıklığı terimi ilk kez Lingberg ve McCormick tarafından kullanılmıştır (2). Yazarlar, genellikle kadınları etkileyen, 40 yaşından sonra ortaya çıkan epifora ve akut veya kronik dakriyosistit bulgularının eşlik ettiği klinik sendroma PKNKT adını vermişlerdir. Ayrıca PKNKT'de görülen histopatolojik değişiklikleri belirlemek için ilk NLK biyopsi tekniğini tanımlamışlardır. On dört PKNKT olgusunda, eksternal DSR esnasında NLK'dan eksizyonel biyopsi almışlardır. Şikayet süresine göre değerlendirilen örneklerde, semptomların yeni başladığı erken dönem olgularında NLK boyunca uzanan aktif kronik inflamasyonla karşılaşmışlardır. Semptom süresinin uzamasıyla orta dönemde inflamatuar sürecin fibrozisle yer değiştirmeye başladığını ve geç dönemde tüm kanalda fibröz tıkanıklık geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca, başlangıçta tümünün PKNKT olduğu düşünülen bu olguların ikisinde, NLKT'nin sarkoidoz ve lösemiye sekonder geliştiği saptanmıştır.

Tablo 2.2: Sekonder nazolakrimal kanal tıkanıklığı nedenleri

1. Neoplastik nedenler
a. Primer lakrimal kese tümörleri • **Epitelyal:** Yassı hücreli papillom, transizyonel hücreli papillom, onkositom, yassı hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, mikst karsinom (yassı ve transizyonel), adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom • **Nonepitelyal:** Fibröz histiyositom, malign melanom, lenfoid hiperplazi, hemanjiyoperisitoma, lipom, granülositik sarkom, nörofibrom **b. Primer nazolakrimal kanal tümörleri** Yassı hücreli karsinom, adenokarsinom, melanom, anjiyofibrom, Kaposi sarkomu **c. Lakrimal kese, nazolakrimal kanal ve alt meatüsün sekonder invazyonu** • **Periorbital tümörler:** Bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom, sebase bez tümörleri • **İntranazal tümörler:** Maksiller ve etmoid sinüs tümörleri, lenfoid hiperplaziler • **Metastatik tümörler:** Meme kanseri, melanom, prostat kanseri
2.İnflamatuar nedenler
• Wegener sendromu, sarkoidoz, oküler sikatrisyel pemfigoid, Stevens-Johnson sendromu
3. Travmatik
• Orta yüz travması, nazolakrimal kırıklar
4. Iyatrojenik nedenler
• **Cerrahi:** Orbita dekompresyonu, sinonazal cerrahi ve rinoplasti cerrahileri esnasında gelişen komplikasyonlar, punktum tıkacının göçü • **Diğer:** Topikal damlalar (timolol), radyoterapi, radyoaktif iyot tedavisi, kemoterapötik ajanlar (5-florourasil, docetaksel, paklitaksel)
5. Mekanik nedenler:
• Dakriyolit

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı patogenezini aydınlatmaya yönelik bir diğer önemli çalışma Paulsen ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (36). Yazarlar bu çalışmalarında ektopik yerleşimli nazal epitel hücreleri aracılığıyla, nazal kaynaklı bir inflamasyonun da dakriyostenoz gelişimine neden olabileceğini bildirmişlerdir. İnflamasyon, muköz membranlarda ödem oluşumunu tetikler, bağ dokusu fibrillerinin helikal yapısı yeniden düzenlenir, reaktif hiperemi nedeniyle subepitelyal yerleşimli kavernöz cismin fonksiyonu bozulur ve lakrimal sistemde geçici bir tıkanıklık gelişir. Bu tıkanıklığa bağlı oluşan tekrarlayan dakriyosistit atakları nedeniyle epitel ve subepitelyal dokunun etkilenmesiyle NLK lümeninde fibröz tıkanıklık ortaya çıkabilir.

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı gelişiminde bir diğer güncel bilgi de lakrimal kese ve kanal etrafında yerleşim gösteren mukoza ilişkili lenfoid dokudur. Lakrimal drenaj ilişkili lenfoid doku ve gözyaşı kanalı ilişkili lenfoid doku adı verilen bu bölgesel lenfoid yapıların immün modülasyon sağladığı ve hasarlarının PKNKT gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (37, 38).

2.3.1. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı İlişkili Risk Faktörleri:

a. Yaş:

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı, genellikle 40 yaşın üzerindeki orta yaşlı ve yaşlı olgularda görülür (39).

b. Cinsiyet:

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı, kadınlarda daha sık görülür (40). Bu duruma kadınlarda lakrimal kanalın daha dar ve uzun olmasının neden olabileceği söylense de bu anatomik farklılığın şu ana kadar PKNKT gelişimini kesin olarak tetiklediği gösterilememiştir (16, 19).

Kadınlarda daha sık görülmesini açıklayabilecek bir diğer hipotez ise hormonal dalgalanmalardır (41). İyatrojenik erken menopozun ve düşük östrojen seviyelerinin lakrimal mukozada kuruluğa neden olarak NLKT gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir (42). Ayrıca göz makyajı kullanımının da uzun vadede tıkanıklık gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (43).

c. Anatomik nedenler:

Çeşitli anatomik varyasyonların, brakisefalinin, uzun yüz ve ince burun yapısının dakriyosistite yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (44). Yarık damak ve dudak varlığında da NLKT sıklığının arttığı bilinmektedir (45).

d. Glokom ve antiglokomatöz medikasyonlar:

Topikal anti-glokomatöz tedavi ve PKNKT gelişimi arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (46). Seider ve ark. PKNKT grubundaki primer açık açılı glokom sıklığının (%23) kontrol grubuna (%6) göre istatistiksel anlamlı derecede ($p<0,0001$) yüksek olduğunu göstermişlerdir (47). Topikal anti-glokomatöz medikasyonların konjonktiva yüzeyinde inflamatuar ve fibröz değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (48). Benzer bir mekanizma aracılığıyla, ilacın etken maddesine ya da içerdiği koruyucuya bağlı olarak nazolakrimal sistemde de fibrozis gelişimi tetikleniyor olabilir. Ayrıca %0,5 timolol maleat uygulamasının NLK'yı özellikle orta ve alt bölümlerde daralttığı gösterilmiştir (49).

e. Alerjik konjonktivit ve alerjik rinit:

Alerjik konjonktivit ve alerjik rinit benzer patogeneze sahiptir. Alerjen maruziyetine bağlı olarak başlayan inflamatuar süreç mukozada ödem gelişmine neden olur (50).

f. İntranazal patolojiler ve sinüzit:

Lakrimal kanal ve lateral nazal duvarın anatomik yakınlığı nedeniyle bu bölgenin hastalıklarının birbirlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Konka

bulloza, inferior konka hipertrofisi, osteomeatal kompleks hastalığı ve maksiller sinüzit sıklığının PKNKT olgularında arttığı gösterilmiştir (51).

g. Yüzme havuzu maruziyeti:

Yüzme havuzundaki klor maruziyetine bağlı ortaya çıkan inflamasyonun nazolakrimal kanal geçirgenliğini arttırabileceği ve NLKT'ye neden olabileceği düşünülmektedir (52).

h. Tekrarlayan enfeksiyonlar:

Nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularında dakriyosistit varlığından bağımsız olarak lakrimal kese biyopsi örneklerinde bakteri varlığı gösterilmiştir (53). Ancak bu mikroorganizmaların süreci doğrudan mı tetiklediği yoksa durağan gözyaşına bağlı sekonder olarak mı kolonize olduğu belirsizdir. Hem bakteriyel hem de viral etkenler inflamasyon sürecini başlatarak lakrimal drenaj sisteminde tıkanıklık gelişimine neden olabilir. Herpes simplex, herpes zoster, çiçek, suçiçeği, epidemik keratokonjonktivit ve Ebstein-Barr virüslerinin epiteli geçerek lamina propriada yer alan elastik dokuyu invaze edebileceği aynı zamanda muköz membranlarda ödeme neden olarak özellikle kanaliküllerde stenoz gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir (5). Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularının değerlendirildiği bir çalışmada ise, enfeksiyöz konjonktivit geçirme öyküsü PKNKT grubunda (%55,6) kontrol grubuna göre (%32,8) anlamlı yüksek (p=0,0027) bulunmuştur (52).

i. Kuru göz:

Oküler ve sistemik durumun NLKT ile ilişkisinin araştırıldığı bir vaka – kontrol çalışmasında oluşturulan regresyon modelinde, NLKT olgularında kuru göz sıklığının 1,43 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (40).

j. Diğer faktörler:

İskemik kalp hastalığının nazolakrimal bölgenin kan akımını azaltarak ve sigara kullanımının dakriyolit gelişimini arttırarak PKNKT gelişimine neden

olabileceği düşünülmektedir (40). Ayrıca gastroözofajeal reflünün de PKNKT sürecinde yer alabileceği bildirilmiştir (54).

2.3.2. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığının Teşhis ve Muayene Yöntemleri

Detaylı bir anamnez ve muayene çoğu olguda PKNKT'yi sekonder NLKT'den ayırmaya yeterlidir. Öncelikle göz sulanmasının lakrimal pasajın tıkanıklığına bağlı gelişen epiforadan mı yoksa başka bir göz patolojisine sekonder gelişen irritasyona bağlı lakrimasyondan mı kaynaklandığı ayırt edilmelidir. Göz yaşarması lakrimal pasajın tıkanmasından kaynaklanıyorsa, tıkanıklığın lokalizasyonunun belirlenmesi önem taşır.

1. Anamnez:

Epiforanın tek veya çift taraflı olması, başlama zamanı, sıklığı, devamlı veya aralıklı olması, akıntının niteliği, gözyaşı birikimine bağlı görme bulanıklığı, eşlik eden semptomlar ve rinore varlığı sorgulanmalıdır. Ayrıca geçirilmiş akut dakriyosistit atağı, burun ve sinüs cerrahisi, herpes, trahom gibi ciddi konjuktivit öyküsü, orbita ve yüz travması değerlendirilmelidir. Ek olarak hastanın sistemik sağlık durumu, kullandığı topikal ya da sistemik medikasyonlar kaydedilmelidir.

2. İnspeksiyon ve palpasyon:

Alt ve üst kapak ve punktum bütünlüğü, lakrimal kese bölgesi üzerinde şişlik, kızarıklık ve fistülizasyon gibi enfeksiyon bulguları değerlendirilmelidir. Kese bölgesindeki hassasiyet, ısı artışı, keseye uygulanan basınç ile punktumlardan pürülan sekresyon varlığı kaydedilmelidir. Lakrimal pompa fonksiyonunu değerlendirmek için orbikülaris kas tonusuna bakılmalıdır. Lakrimal kese bölgesinde şişlik varsa, akut dakriyosistit mevcudiyetinde lakrimal keseye ait şişliğin medial kantal tendon altında yer alacağı unutulmamalıdır. Eğer kitle medial kantal tendonun üzerinde yer alıyorsa,

lakrimal kese tümöründen şüphelenilmelidir (55). Ayrıca gözyaşında kanlı akıntı mevcudiyeti de lakrimal kese tümörü açısından şüphe uyandırmalıdır (56).

3. Biyomikroskopi:

Göz yaşarmasına neden olabilecek konjonktivaşalazis, oküler yüzey bozukluğu, kuru göz, trikiyazis, kapak sorunları gibi diğer tüm nedenler detaylı bir oftalmik muayene ile dışlanmalıdır. Ayrıca biyomikroskopik muayene esnasında gözyaşı menisküs seviyesi de ölçülebilir. Bu seviye ortalama 0,2 mm'dir. İki göz arasında bu oranın artması seviyenin yüksek olduğu gözde gözyaşı drenaj sistemi tıkanıklığını düşündürür (57).

4. Tanısal testler:

a. Lakrimal sistem lavajı:

Lakrimal pasajın açıklığını değerlendirmek için uygulanır. Lokal anestetik uygulamasını takiben anatomik yapıya uygun şekilde kanül önce dikey sonra yatay olarak zorlamadan ve mukozayı kenara itmek için hafifçe sıvı verilerek ilerletilir. Bu esnada kapak laterale doğru çekilerek kanalikülün düzleşmesi ve kanül ucunun daha kolay ilerletilmesi sağlanır.

İlerletilen kanül ucu sert bir sonlanma gösteriyorsa, kanülün lakimal kese içerisine girdiği ve medial duvarda yer alan lakrimal kemiğe dayandığı ve tıkanıklığın daha distal bir seviyede olduğu anlaşılır (58). Bu esnada irrigasyon yapılır. Hastaya tuzlu su tadı hissedip hissetmediği sorulur. Hasta genzine gelen tuzlu suyu hissediyorsa lakrimal pasaj açık demektir. Ancak eğer tuzlu su buruna ulaşmıyorsa bu nazolakrimal kanalın tıkalı olduğunu gösterir. Bu durumda kesenin distansiyonu ile tuzlu su üst punktumdan regürjite olur, lakrimal keseden gelen bu sıvı genellikle mukus ile karışıktır.

Kanül ucu yumuşak bir sonlanma gösteriyorsa kanülün lakrimal keseye ulaşmadan daha proksimal bir yerde tıkanıklık ile karşılaştığı anlaşılır (58).

Bu esnada yapılan irrigasyon ile kese distansiyonu oluşmaz. Tıkanıklık alt kanalikül seviyesinde ise uygulanan sıvı doğrudan alt kanalikülden geri gelir. Kanülün yumuşak sonlanma gösterdiği bir olguda alt kanalikülden uygulanan sıvı üst punktumdan geri geliyor ise bu tıkanıklığın ortak kanalikülün distal bölümünde olduğunu düşündürür. Unutulmaması gereken bir nokta, akut dakriosistit atağı sırasında ortak kanalikül bölgesindeki ödem ve tıkanıklıktan dolayı ve enfeksiyonun yayılmasını önlemek amacıyla lavaj uygulamasının yapılmaması gerektiğidir.

b. Primer ve sekonder boya testi (Jones I-II):

Jones boya testi LDS'nin kısmi tıkanıklığında uygulanır (59). Jones I testi parsiyel tıkanıklık ile artmış gözyaşı salgısının ayrılmasında önemlidir (59). İlk olarak, inferior nazal meatusa pamuk yerleştirilir ve konjonktival keseye %2'lik flöresein damlatılır. Beş dakika sonra burundaki pamuk değerlendirilir. Boyanma varsa test sonucu pozitif olarak kabul edilir. Testin pozitif sonuçlanması sulanmanın artmış gözyaşı üretimine bağlı olduğunu gösterir. Eğer boyanma olmamışsa, Jones II testine geçilir.

Jones II testi primer boya testi esnasında konjonktivaya damlatılan flöreseinin lakrimal keseye ulaşıp ulaşmadığının anlaşılmasını sağlar. Boya iyice yıkandıktan sonra serum fizyolojik ile gözyaşı boşaltım sisteminin irrigasyon yapılır ve tekrar burundaki pamuk değerlendirilir. Boya pamuğa ulaşırsa test pozitiftir. Primer testte boya keseye ulaşmış ancak nazolakrimal kanalda parsiyel bir tıkanıklık nedeniyle buruna ulaşamamıştır (59). Test negatif ise primer testte boya keseye ulaşmamıştır, bu da üst drenaj sisteminde bir tıkanıklık ya da lakrimal pompa fonksiyonunda bir bozukluk olduğunu gösterir.

c. Sodyum sakkarin testi:

Jones testinin bir varyantıdır. Konjonktivaya 0,4 ml %1'lik steril sodyum sakkarin solüsyonu damlatılır (60). Solüsyonun burna ortalama geçis süresi 3,5 dakikadır. Nazolakrimal kanal açık ise hasta şekerli tat hissi alır. Tat hissine dayalı bir tanı testi olduğundan, subjektif bir test yöntemidir ve aynı anda bilateral olarak uygulanamaz.

d. Flöresein boya kaybolma zamanı testi:

Her iki göze %2'lik flöresein damlatılır ve bu flöreseinin 5 dakika sonra konjonktivadan kaybolması beklenir. Beş dakika sonra konjonktivada flöresein kalmış ise flöresein miktarı 0 (tamamen kaybolur) ile + 4 (hiç kaybolmaz) arasında derecelendirilir (61). Flöreseinin alt fornikste kalması

lakrimal drenaj sisteminde bozukluk olduğunu gösterir ancak tıkanıklığın yeri konusunda fikir vermez.

5. Lakrimal drenaj sistemi görüntüleme yöntemleri:

a. Kontrast dakriyosistografi:

Lakrimal irrigasyon kanülü ile lakrimal pasaja kontrast madde verilir. Her birkaç dakikada bir seri filmler alınır. Normal lakrimal sistemde kontrast maddenin 15 dakika içinde sistemden kaybolması beklenir. Otuz dakikadan fazla retansiyon mekanik veya fonksiyonel blokaj varlığını gösterir. Dakriosistografi; lokalize strüktür, parsiyel tıkankıklık, dakriolit, lakrimal divertikül, fistül ve tümör varlığı konusunda fikir verir (62).

b. Lakrimal sintigrafi:

Gözyaşı drenajının daha fizyolojik bir şekilde izlenmesini sağlar (59). Lateral konjonktival keseye bir mikropipet aracılığıyla damlatılan Teknesyum–99 gözyaşını radyoaktif olarak işaretler. Gama kamera aracılığıyla radyoaktif maddenin lakrimal sistem içerisindeki geçişi kaydedilir.

c. Bilgisayarlı tomografi:

Kemik detayları görüntülemede manyetik rezonansa üstündür. Lakrimal sistemi çevreleyen anatomik kemik yapının bütünlüğü hakkında bilgi verir. Özellikle travma sonrası değerlendirmede kullanılabilir. Lakrimal keseye kontrast madde verilmesiyle bilgisayarlı tomografik dakriyosistografi görüntülemeleri elde etmek mümkündür. Kontrastlı inceleme lakrimal sistem ile çevre yumuşak dokular ve kemik yapı arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı görüntülemeyi sağlar. Dakriyosistorinostomi cerrahisi sonrası osteotomi açıklığının değerlendirilmesinde kullanılabilir (63).

d. Manyetik rezonans görüntüleme:

Yumuşak dokunun ayrıntılı görüntülenmesini sağlar. Klinik şüphe varlığında, nazolakrimal tıkanıklığın sekonder nedenlerinin ekarte

edilmesinde önemlidir. Seçilmiş olgularda doğrudan lakrimal kese içerisine gadolinyum enjeksiyonu yapılarak, lakrimal sistemin daha ayrıntılı izlenmesi sağlanabilir (64).

6. Nazal kavitenin değerlendirilmesi:

Nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan olgularda, nazal kavite anterior rinoskopi ile veya endoskopik olarak muayene edilip alt konka ve lakrimal kanal açılım yerleri incelenmelidir. Böylece alt meatusta tıkanıklığa yol açabilecek burun içi tümör, konka hipertrofisi, septum deviasyonu, nazal polip veya kronik allerjik rinit gibi sebepler saptanabilir.

2.3.3. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı Olgularında Dakriyosistit

Lakrimal drenaj sistemi, konjonktiva ve burun mukozası gibi bakteriyel kolonizasyonun olduğu alanlara açıldığı için enfeksiyon ve inflamasyona açıktır. Ancak normal koşullarda, lakrimal mukoza enfeksiyonlara dirençlidir. Gözyaşının aköz tabakasında yer alan immunoglobulin A, laktoferrin, lizozim, defensin, kathelisidin, fosfolipaz A_2 ve kompleman sistemine ait proteinler enfeksiyonlara karşı koruma sağlar (65).

Gözyaşı drenaj sistemindeki yavaşlama ve staz, bakteri kolonizasyonuna ve dakriyosistite yol açar. Dakriyosistit olguları hemen her zaman NLKT'ye bağlı gelişir. Gözyaşı, mukus, bakteri ve epitel birikintileri lakrimal kesede birikerek mikroorganizmaların üremesine elverişli bir ortam oluşturur. İnvaze olan mikroorganizmanın virülansına göre enfeksiyon şiddeti değişir. Dakriyosistit kronik ve akut bir zeminde gelişebilir.

a. Kronik dakriyosistit:

Kronik dakriyosistit, lakrimal kesenin kronik ağrısız enfeksiyonudur. Akut dakriyosistitten daha sık görülür. Akut iltihap belirtileri olan; ağrı ve kızarıklık eşlik etmez. Göz yaşarması en belirgin semptomudur. Genellikle

medial konjonktivada hiperemiye neden olur. Kronik konjonktivit görülebilir. Medial kantal tendonun altında lakrimal keseye ait sert olmayan dolgunluk görülebilir. Ancak bu şişlik palpasyonla hassasiyet göstermez. Akut dakriyosistitin aksine ortak kanalikül – lakrimal kese bağlantısı açıktır. Bu nedenle de kese üzerine basmak ile punktumdan reflü görülür.

Farklı klinik evreleri mevcuttur (66).

i. Kataral tip:

Epifora ve tek taraflı geçici konjonktivit semptomları mevcuttur. Basmakla hassasiyet yoktur. Mukoid salgı görülür. Mukoid salgı genellikle sterildir.

ii. Lakrimal Mukosel:

Kese içinde mukoid sekresyon birikir. Sekresyon nedeni ile kesede dilatasyon ve atoni gelişir. Ortak kanalikül tıkalıdır (67).

iii. Kronik süpüratif tip:

Lakrimal kese bölgesinde eritem vardır. Kese üzerine bastırmakla pürülan materyalin reflusu görülür. Bu pürülan materyalden sıklıkla mikro-organizma izole edilir.

b. Akut dakriyosistit:

Gözyaşı kesesinin ani gelişen enfeksiyonudur. Sıklıkla altta yatan kronik dakriyosistit tablosunun alevlenmesi sonucunda oluşsa da kendiliğinden de gelişebilir. En sık bulguları, ödem, kızarıklık ve lakrimal kese lokalizasyonuna uyan, medial kantal tendonun altında yer alan ağrılı endurasyondur. Akut dönemde lavaj ve sonda kontraendikedir. İlk akut dakriosistit atağı sonrası vakaların %60'ında nüks görülür (68).

Enfeksiyonun ilerlemesiyle lakrimal kese laterale doğru genişler ve ortak kanaliküli iter, böylece ortak kanalikül ve kese arasında bir kıvrım oluşur

ve ortak kanaliküle geçiş tıkanır. Bu nedenle keseye bastırmak ile pürülan sekresyon çıkışı izlenemez.

Kese flegmonu durumunda lakrimal keseden cilde fistülizasyon izlenebilir. İnflamasyonun yayılması sonucunda preseptal selülit gelişebilir. Enfeksiyonun orbitaya ilerlemesi orbital selülit ve orbita apsesi gelişimine yol açabilir (69). Nadiren kavernöz sinüs trombozu, menenjit ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

c. Dakriyosistitlerin mikrobiyolojik profili

Literatürde etken mikroorganizmaların tipleri ve kültürde üreme oranları değişiklik göstermektedir. Dakriyosistit olgularında, pozitif kültür sonucu oranları %8,3 ile %100 arasında değişmektektedir (70, 71). Akut dakriyosistit atağı genellikle daha virülan mikroorganizmalara sekonder gelişir. Akut ve kronik dakriyosistit mikrobiyolojisini inceleyen 1891 olguyu içeren geniş bir çalışmada akut dakriyosistit olgularında karşılaşılan en sık etkenler *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas* türleri iken, kronik dakriyosistit olgularında en sık koagulaz negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumonia* varlığı saptanmıştır (72).

Etken mikroorganizmaların değişiminde coğrafi ve çevresel etkenlerde önemlidir (73). Örneğin Nepal'de kronik dakriyosistit olgularında en sık rastlanan mikrobiyolojik etken *Streptococcus pneumonia* iken, İsrail'de en sık rastlanan patojen bir gram negatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*'dır (73, 74). Bunlar dışında anaerob bakterilere ve mantarlara bağlı da dakriyosistit gelişebilir (71, 75). **Tablo 2.3**'te akut ve kronik dakriyosistit olgularında sıklıkla rastlanan, gram +, gram -, anaerob mikroorganizmalar ve mantarlar özetlenmiştir (66).

Tablo 2.3: Akut ve kronik dakriyosistit olgularında sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar

	Gram +	Gram -	Anaerob	Mantar
Akut	*S. aureus* MRSA* *S. epidermidis*	*P. aeruginosa* *H. Influenzae*	*Bacteroides* *Peptostreptococcus* *Propionibacterium* *Prevotella* *Fusobacterium*	*Candida* *Aspergillus* *Mucor*
Kronik	*S. aureus* *S. epidermidis* *S. pneumoniae*	*H. influenzae* *S. marcescens* *P. aeruginosa*	*Bacteroides* *Peptostreptococcus* *Propionibacterium* *Prevotella* *Fusobacterium*	*Candida* *Aspergillus* *Mucor*

* MRSA: Metisilin dirençli Staphylococcus aureus

2.3.4. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığında Tedavi

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularında tedavi ihtiyacı hastanın şikayetine, hastanın cerrahi isteğine, dakriyosistit bulgularına ve intraoküler cerrahi ihtiyacının varlığına göre şekillendirilir. Şikayetlerin hastanın yaşam kalitesini etkilemesi, gözyaşının sürekli silinmesine bağlı oluşan irritasyon ve cilt egzaması gelişimi ve epifora nedeniyle hastanın yaşadığı sosyal rahatsızlık **(76)** da tedavi ihtiyacında belirleyicidir. Günümüzde PKNKT tedavisinde en etkili yöntem DSR cerrahisidir.

Dakriyosistorinostominin tarihçesi:

Eksternal DSR ilk kez İtalyan cerrah Addeo Totti tarafından 1904 yılında tanımlanmıştır (77). Bu yaklaşımda 35 mm'lik insizyonu takiben lakrimal kesenin medial duvarı ve nazal mukoza bir arada çıkarılmaktadır. Dupuy –

Dutemps ve Bourget 1920 tarihinde nazal mukoza ve kese fleplerinin dikilmesiyle epitel ile döşeli yeni bir fistül oluşturmuşlardır. Bu prosedürden sonra eksternal DSR cerrahisinde sadece ufak modifikasyonlar tanımlanmıştır (78, 79).

Endonazal DSR ilk defa Caldwell tarafından 1893'te tanımlanmıştır (77) Caldwell'in tekniği 1914'te John West tarafından geliştirilmiştir. West, lakrimal kemiği ve maksillanın üst kısmını uzaklaştırarak nazolakrimal kanala ulaşmayı sağlayacak bir osteotomi tekniği tanımlamıştır. Endoskopik endonazal DSR, ilk kez Rice tarafından kadavralar üzerinde denenmiş ve endoskopik DSR ile ilgili ilk klinik çalışma McDonough ve Meiring tarafından 1989'da yayınlanmıştır (80, 81). Peter-John Wormald tarafından mekanik endoskopik DSR'nin tanımlanmasıyla teknik güçlendirilmiştir (82). Endoskopik laser DSR cerrahisi argon-mavi laser ile ilk kez kadavra üzerinde Bruce Massaro tarafından 1992 yılında uygulanmıştır (77).

Eksternal DSR:

Nazolakrimal kanal tıkanıklığını tedavisinde farklı cerrahi yöntemler tanımlanmış olmasına rağmen eksternal DSR halen cerrahinin altın standardıdır. Cerrahinin amacı tıkalı NLK'ı bypass ederek, ortak kanalikül ile burun arasında epitelize yeni bir kanalın oluşturulmasıdır.

Komplikasyonsuz bir primer eksternal DSR operasyonunda silikon tüp entübasyonu ihtiyacı yoktur (83). Silikon tüp entübasyonu endikasyonları; ortak kanalikül tıkanıklığı, küçük fibrotik kese varlığı ve nüks dakriyostenozdur (84). Lakrimal tüpler 3 – 6 ay sonra iç kantus hizasından kesilerek burundan çıkarılır.

Nazolakrimal kanal tıkanıklığı cerahisinde altın standart yöntem olarak tanımlanan eksternal DSR prosedürüne alternatif cerrahi yöntem arayışları devam etmektedir. Ancak günümüzde tanımlanan diğer cerrahi yöntemlerin uzun dönem sonuçları, altın standart yöntem olan eksternal DSR'nin bir alternatifi olmaktan uzak görünmektedir (85-87).

2.4. SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİ

Rhinovirüs, adenovirüs, enterovirüs, coronavirüs, influenza A-B, parainfluenza, metapneumovirüs, respiratuar sinsisyal virüs (RSV), bocavirüs ve parechovirüs gibi birçok farklı etken solunum yolu virüslerinin arasında yer alır. Viral etiyoloji çevresel faktörlere ve iklim koşullarına göre farklılık gösterebilmektedir. Ancak genellikle, üst solunum yolu enfeksiyonlarının %20 – 30'undan rhinovirüsler sorumludur (88).

Aşağıda solunum yolu virüsleri ve temel özellikleri belirtilmiştir.

Adenovirüs

Adenoviridae ailesinden zarfsız çift sarmallı DNA virüsüdür. Ellinin üzerinde serotipi ve 6 farklı alt grubu bulunmaktadır (89, 90). Genellikle solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından sorumludur. D alt grubunda yer alan 8, 19 ve 37 serotipleri epidemik keratokonjonktivit etkenidir (91). Lenfoid dokularda latent enfeksiyon oluşturabilir (92).

İnfluenza virüsler

Orthomyxoviridae ailesinden negatif kutuplu RNA virüsleridir. Üç tipi olmasına karşın genellikle tip A hastalık etkenidir. Segmentli genomik yapısı nedeniyle, yeni tür gelişimine "*reassortment*" açıktır (93). Sialik asit yapılarına tutunur (94). H7 alt tipinin oküler tropizm gösterdiği bildirilmiştir (95).

Respiratuar Sinsisyal Virüs

Paramyxoviridae ailesindendir. Negatif kutuplu bir RNA virüsüdür (96). Özellikle çocukluk çağında görülen solunum yolu enfeksiyonlarından sorumludur. Hem üst solunum yolu enfeksiyonlarına hem de akciğer enfeksiyonlarına neden olabilir. Deneysel bir çalışmada hazırlanan doku kültüründe korneal epitel hücrelerinde de RSV enfeksiyonu gelişebileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada TNF-α, IL-6 ve NF-κB aktivasyonuna ek olarak 16 farklı kemokini aktive ettiği belirtilmiştir (97).

Parainfluenza virüs

Paramyxoviridae ailesinin diğer bir üyesidir. Negatif kutuplu tek sarmallı segmentsiz RNA virüsüdür ve yapısal olarak RSV'ye benzerlik gösterir (98). Krup, bronşiolit ve pnömoni etkenidir. RSV'den sonra küçük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu nedenli hospitalizasyonların en sık ikinci nedenidir (99).

İnsan metapneumovirüsü

Paramyxoviridae ailesinin diğer bir üyesidir (100). Negatif kutuplu tek sarmallı RNA virüsüdür. Respiratuar Sinsisyal Virüs ile benzer genoma sahiptir (100). Basit üst solunum yolu enfeksiyonundan pnömoniye kadar farklı kinik tablolara yol açabilir. Özellikle çocukluk çağında sık görülse de her yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilmektedir.

Coronavirüsler

Pozitif kutuplu RNA içeren zarflı virüslerdir. Yüksek bulaşıcılığa sahiptir. Coronavirüs 229E, OC43, HKU1 ve NL63 alttipleri farklı solunum yolu enfeksiyonu tablolarına yol açabilir (101). Genellikle hafif seyirli bir enfeksiyona neden olur. Coronavirüs NL63, krup (laringotrakeit) etkenlerinden biridir (102). Coronavirüs 229E'nin Kawasaki hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla tespit edildiği bildirilmiştir (103). Ancak Kawasaki hastalığının bulgularından biri olan bilateral konjonktivitin virüse bağlı mı oluştuğu yoksa hastalığın doğal seyri sürecinde mi geliştiği bilinmemektedir.

Rhinovirüs

Picornaviridae ailesinden zarfsız, tek sarmallı pozitif RNA içeren küçük virüslerdir. En sık görülen nezle etkenidir ve yaklaşık 100 tipi vardır (104). Özellikle 33° C de üreme gösterir (105). Nazal ve nazofaringeal epitele tropizm gösterir. Nazal mukozadaki intraselüler adezyon molekülü – 1 (ICAM-1) yapılarını reseptör olarak kullanır (106).

Enterovirüs

Rhinovirüs gibi *Picornaviridae* ailesinden zarfsız, tek sarmallı pozitif RNA içeren küçük virüslerdir (107). Yetmiş bir alt tipi bulunmaktadır. Temel olarak Poliovirüs, Coxackie A, Coxackie B ve Echovirüs gruplarına ayrılır ancak daha sonra farklı enterovirüs tipleri izole edilmiştir (108). Aseptik menenjitten, miyoperikardite kadar birçok farklı klinik tabloya neden olabilir. Birçok Coxackievirüs ve Echovirüs, solunum yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Enterovirüs 70 ve Coxackievirüs A24, akut hemorajik konjonktivit etkenleridir (109).

Parechovirüs

Rhinovirüs ve entereovirüs gibi *Picornaviridae* ailesinden zarfsız, tek sarmallı pozitif RNA içeren küçük virüslerdir (110). Genellikle solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olurlar.

Bocavirüs

Parvoviridae ailesine ait bir tek sarmallı DNA virüsüdür. 2005 yılında tanımlanmıştır (111). Bovine Parvovirüs ile Canine minute virüs adı verilen virüslerin bu tür içerisinde yer aldığının gösterilmesiyle, iki virüsün ilk hecesinin birleştirilmesiyle oluşan Bocavirüs adını almıştır (112). Özellikle çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu etkenidir.

Yukarıda bahsedilen solunum yolu virüsleri arasından Adenovirüs D ve influenza H7'nin oküler tropizm gösterebildiği bilinmektedir (113). Ayrıca, günümüzde konjonktiva mukozası, RSV ve rhinovirüs gibi solunum yolu virüslerinin primer bulaş alanlarından biri olarak kabul edilmektedir (114, 115). Konjonktiva aracılıyla alınan virüs NLK aracılığıyla nazal mukozaya ulaşarak hastalık oluşturabilir. Göz ve burun koruyucu gözlük takmanın nozokomiyal RSV enfeksiyonunu azalttığının gösterilmesi, RSV'nin inokülasyon bölgelerinden birinin de oküler yüzey olduğunu göstermektedir (116). Ayrıca rhinovirüs inokülasyonunu inceleyen bir çalışmada 26 sağlıklı

gönüllünün sağ konjonktivasına 25 µL rhinovirüs inoküle edilmiş ve daha sonra alt konka ve nasofarinksten alınan örnekler kültüre edildiğinde rhinovirüs üremesi izlenmiştir. Bu çalışmada NLK ve nazal mukoza arasındaki olası virüs geçişinin PKNKT patogenezine katkısı olup olmadığı araştırılmaktadır.

Solunum yollarının bakteriyel florası iyi bilinmektedir. Bu bakteriyel flora dışındaki etkenler patojen kabul edilmektedir. Fakat solunum yolu virüsleri için kesin olarak belirlenmiş “normal flora” benzeri bir nonpatojen pozitiflik söz konusu değildir. Ancak birçok çalışmada asemptomatik olgularda solunum yolu virüslerinin varlığı bildirilmiştir. Herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu belirtisi olmayan 35 olguda adenoidektomi sonrası adenoid dokusunda PCR yöntemi ile virüs varlığının araştırıldığı bir çalışmada, her doku örneğinde en az bir viral patojen saptanmıştır (117). Bu etkenler içerisinde en sık saptanan etkenler %80 adenovirüs, %51,4 human herpes virüs 7, %42,9 ebstein barr virüs, %31,4 enterovirüs ve %17,1 rhinovirüstür. Bu yüksek oranda pozitiflik solunum yolunda çeşitli virüslerin persistan ya da latent kalabileceğini düşündürmüştür. Benzer bir başka çalışmada solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olmayan 30 çocukta adenoidektomi sonrası multipleks PCR sonucunda doku örneklerinde %67 rhinovirüs, %53 bocavirüs, %36 parainfluenza virüs 2, %36 enterovirüs, %30 adenovirüs ve %23 RS A/B varlığı gösterilmiştir (118). Tonsillektomi sonrası doku örneklerini inceleyen bir diğer çalışmada ise herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu belirtisi olmayan 33 olguda in situ hibridizasyon yöntemi %22 oranında rhinovirüs izole edilmiştir (119). Ancak yazarlar rhinovirüs pozitifliğinin kronik bir enfeksiyondan mı kaynaklandığının yoksa daha önce geçirilen bir enfeksiyonun kalıntısı mı olduğunun belirlenemediğini belirtmişlerdir. Seemungal ve ark. kronik obstruktif akciğer hastalığı olan olgularda atak sırasında ve stabil durumda solunum yolu virüs varlığı araştırılmış ve hastalığın stabil olduğu olgularda dahi nazal örneklerde %23,5 oranında RSV tespit edilmiştir (120). Solunum yolu virüslerinden biri olan adenovirüsün de lenfoid dokuda latent olarak kalabileceği gösterilmiştir (92). Tüm bu bulgular,

olgular semptomatik olmasa bile doku örnekleri içerisinde solunum yolu virüslerinin bulunabileceğini göstermiştir.

2.4.1. Primer Kazanılmış Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı ve Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Solunum yolu enfeksiyonları en sık rastlanan viral hastalık grubudur. Yetişkin bir birey yılda ortalama 2 – 4 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmektedir (88). Nazolakrimal kanal inferior meatus seviyesinde doğrudan nazal mukoza ile devamlılık gösterir. Ayrıca, NLK'da ektopik yerleşimli nazal epitel hücreleri bulunabilir (36). Ayrıca NLK ve solunum yolu kavitesi benzer sialik asit dizilimine sahiptir. Sialik asitler, glikoproteinlerin terminal bölgesinde yer alır ve başta influenza virüsler olmak üzere farklı virüsler için reseptör görevi görürler (121). Nazolakrimal kanalda yer alan goblet hücrelerinde ve epitel hücrelerinde α 2 – 6 bağlı sialik asit varlığı tespit edilmiştir (17). Nazal kavite ve paranazal sinüslerde de glikoprotein terminallerinde α 2 – 6 bağlı sialik asitler bulunmaktadır (122).

Bu moleküler, histolojik ve anatomik yakınlık nedeniyle, nazal kaviteyi etkileyen herhangi bir viral enfeksiyon NLK'yı da doğrudan etkileyebilir. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu gibi yüksek hassasiyetli testlerin ortaya çıkmasıyla bu viral etkenlerin saptanması kolaylaşmıştır (123). Hatta üst solunum yolu enfeksiyonu açısından asemptomatik olan bireylerde bile nazal sürüntü örneklerinde solunum yolu virüslerinin varlığı gösterilmektedir (124).

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı histopatolojisinde en sık karşılaşılan bulgular kronik inflamasyon ve fibrozistir (2-4). Mauirello ve ark. lakrimal kesede görülen bu değişikliklerin nazal mukozada da izlendiğini bildirmiştir (3). Edinsel nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan olgulardan DSR cerrahisi esnasında nazal mukoza biyopsisi alınmış ve olguların %50'sinde nazal mukozada da fibrozis varlığı saptanmıştır. Ancak lakrimal sistemdeki

değişikliklerin mi nazal mukozayı etkilediği yoksa nazal mukozadaki inflamatuar sürecin mi dakriyostenoz gelişimini tetiklediği belirlenememiştir.

Günümüzde sebebi bilinmeyen bir inflamasyon ve fibrozisle seyreden; idiyopatik pulmoner fibrozis, dilate kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi gibi hastalıkların patogenezinde tetikletici faktör olarak viral etiyolojinin yer alabileceğini belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur (7-10). Solunum yolu virüslerinden olan rhinovirüs, adenovirüs, RSV ve parainfluenza virüsün proinflamatuar süreçleri tetikleyebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Rhinovirüs havayolu epitelinden fibroblast büyüme faktörü salınımını arttırmaktadır (125). Ayrıca adenovirüsa ait bir viral gen ürünü olan E1A'nın bronş epitelinde profibrotik mediyatörler olan konnektif doku büyüme faktörü ve TGF-β mRNA ve protein üretimini arttırdığı bildirilmiştir (126). Respiratuar sinsisyal virüsün sigara dumanına maruz bırakılan farelerde hava-yolu fibrozisi gelişimini tetiklediği ve hava yolları etrafında kollajen birikimine neden olduğu gösterilmiştir (127). Benzer şekilde nazal epitelde de proinflamatuar değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (128). Profibrotik bir enzim olan matriks metalloproteinaz 9'un RSV enfeksiyonundan sonra epitelde arttığı gösterilmiştir (129). Bir diğer solunum yolu virüsü olan parainfluenza virüsün de TNF-α ve TGF-β1 ekspresyonunu arttırarak fibrozisi tetikleyebildiği bildirilmiştir (130, 131). Tüm bu mekanizmalar düşünüldüğünde PKNKT olgularında üst solunum yolu virüslerinin varlığının araştırılması hastalığın etiyopatogenezinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

2.5. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ilk kez Kary Mullis tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (132, 133). Polimeraz zincir reaksiyonun kullanımı kısa süre içerisinde moleküler biyolojiye yeni bir yaklaşım getirmiştir (134). Test hızlı sonuç vermesi ve yüksek duyarlılığı nedeniyle önemli bir tanısal yöntem haline gelmiştir.

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile in vitro olarak nükleik asitler çoğaltılır ve böylece düşük konsantrasyonlarda bile yüksek duyarlılıkta hedef nükleik asit saptanması sağlanır. Bu test temel olarak hücre içinde gerçekleşen DNA replikasyon modelini taklit eder. Böylece, in vitro olarak istenen nükleotid dizisinin amplifikasyonu sağlanır. İlk olarak yüksek sıcaklık altında DNA çift zinciri birbirinden ayrılır. Daha sonra kalıp DNA'ya uygun sentetik olarak oluşturulmuş yaklaşık 20 nükleotid uzunluğundaki primer dizileri kullanılır (134). Primerlerin bağlanmasıyla çoğaltılacak DNA dizisi belirlenir. DNA replikasyonu için yüksek sıcaklıklarda da çalışabilen bakteriyel bir enzim olan Taq (*Thermus aquaticus*) polimeraz kullanılır (135).

Böylece bir test tüpünün içerisine, nükleik asit aranacak örnek, bu örneğe uygun primer, Taq polimeraz enzimi, DNA sentezinde kullanılacak nükleotidler ve enzim tamponu eklenir. Taq polimeraz enzimi Mg^{++}'a bağımlıdır (134). Kofaktör olarak ortamda uygun miktarda Mg iyonunun bulunması reaksiyon için gereklidir. Polimeraz zincir reaksiyonu işlemi, ısının otomatize olarak kontrol edilebildiği "thermal cycler" adı verilen cihazlarda gerçekleştirilir.

İşlemin üç ana basamağı mevcuttur (136, 137). Öncelikle DNA nın denaturasyonu sağlanır. 94 ° C ye ısıtılan DNA zincirleri arasında bulunan hidrojen bağları kırılır ve iki zincir birbirinden ayrılır. İkinci aşamada primerler kendilerine özgü tamamlayıcı dizileri tanıyarak, denature olmuş kalıp DNA üzerindeki bölgelere bağlanır. Bu aşamada 50 – 70 ° C sıcaklık kullanılır. Üçüncü aşamada ise sıcaklık DNA polimerazın çalışabileceği optimal sıcaklık olan 72 ° C ye yükseltilir ve primer dizisi üzerine uygun nükleotidler eklenerek DNA sentezi ve uzama işlemi gerçekleştirilir. Bu işlem 20 – 40 döngü tekrar edilir. Böylece her bir döngüde istenilen DNA dizisi geometrik olarak çoğaltılmış olur. Çoğaltılan PCR ürünleri agaroz ya da poliakrilamit jele yüklenir ve elektroforez yapılır. Elektroforez işlemi sonucunda boylarına göre ayrıştırılan DNA dizileri özel DNA boyaları ile boyanarak morötesi ışık altında görüntülenir.

Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin etkinliğini ve güvenilirliğini arttırmak için birçok farklı yöntem geliştirilmiştir. Multipleks PCR yöntemi ile birden fazla primeri aynı anda kullanarak birden fazla hedef sekansı çoğaltmak mümkündür (138). Gerçek zamanlı "*real time*" PCR yöntemi ile ise, eş zamanlı olarak çoğaltılan genetik dizinin miktarı belirlenebilir. Gerçek zamanlı PCR cihazlarında, sıcaklık döngülerini sağlayan "termal cycler" cihazı flöresan sinyalini ölçen bir optik okuyucu sistemle birleştirilmiştir. Böylece nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak flöresan sinyali ölçülür. Konvansiyonel yöntemlerde kullanılan jel elektroforezi işlemine gerek kalmaz (110). Bu işlem hızlı olması, yüksek sensivitesi, tekrarlanabilirliği ve kontaminasyon riskini azaltması nedeniyle mikrobiyoloji pratiğinin önemli bir yöntemi haline gelmiştir (139). Bu çalışmada da multipleks gerçek zamanlı PCR yöntemi kullanılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, çalışma grubunu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Eylül 2013 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında göz yaşarması şikayeti nedeniyle başvuran ve PKNKT tanısı ile DSR cerrahisi uygulanan 48 olgu oluşturmuştur. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri; tanısal yöntemler ile PKNKT tanısının doğrulanması, olguların 18 yaş üstünde olması ve olguların son 3 ay içerisinde herhangi bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu ya da konjonktivit geçirmemiş olmaları olarak belirlenmiştir. Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı tanısı rutin göz muayenesini takiben, gözyaşı drenaj sistemi lavajı ile doğrulanmıştır.

Olgular; oküler bulgular, eşlik eden göz hastalıkları ve sistemik hastalıklar, kullandıkları topikal ve sistemik tedaviler, sigara kullanımı, oküler cerrahi ve sinüs ve burun cerrahisi öyküsü açısından ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Kadın olgularda günlük makyaj kullanımı, menopoz öyküsü ve menopoz süresi kaydedilmiştir. Göz yaşarması süresi, geçirilmiş akut dakriyosistit atağı ve dakriyosistit ilişkili sistemik antibiyotik kullanımı detaylı olarak sorgulanmıştır. Olgulardan DSR cerrahisi öncesi, NLKT'ye neden olabilecek nazal patolojileri ekarte etmek için rutin olarak kulak burun boğaz konsültasyonu istenmiştir. Eşlik eden intranazal patoloji varlığı kaydedilmiştir. Olgulara ait bilgiler PKNKT takip formuna işlenmiştir.

Örneklerin toplanması:

Kırk sekiz semptomatik PKNKT olgusunda dakriyosistorinostomi cerrahisi esnasına lakrimal kese - proximal nazolakrimal kanal bileşke bölgesinden 2 x 2 mm büyüklüğünde biyopsi örneği alınmıştır. Kontrol olarak bu olgulardan dakriyosistorinostomi cerrahisinin hemen öncesinde aynı taraf

inferior meatus seviyesinden nazal sürüntü örneği alınmıştır. Alınan örnekler bekletilmeden soğuk zincir altında Ankara Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiştir.

Nükleik asit ekstraksiyon yöntemi:

Viral genom ekstraksiyonu EZ1 Virüs Mini Kit v 2.0 (Qiagen, Hilden, Almanya) ile EZ1 Advanced XL (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazında üretici firmanın önerdiği talimata göre yapıldı.

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi:

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, 5 tüplü multipleks PCR kiti "FTD respiratory 21 (Fast-track diagnostics Ltd, Lüksemburg)" kullanılarak, "Rotor-Gene® Q (Qiagen, Hilden, Almanya)" cihazında üretici firmanın önerdiği talimata göre yapıldı. FTD respiratory 21 multipleks PCR kiti, **Tablo 3.1**'de tüp yerleşimi ve sinyal kanalı belirtilen 21 patojeni ve 1 internal kontrolü içermektedir. FTD respiratory 21 multipleks PCR kitinde yer alan solunum yolu patojenlerin hedef sekansları **Tablo 3.2**'de gösterilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise gözlem sayısı ve yüzde olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin farklılıkları Pearson'un Ki-kare testi veya Fischer'in Kesin Sonuçlu Ki-kare testi ile değerlendirildi. Dakriyosistorinostomi biyopsi örneği ve nazal sürüntü örneklerinde virüs pozitifliği arasındaki istatistiksel uyum, kappa katsayısı (κ) ile test edildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1: FTD respiratory 21 multipleks polimeraz zincir reaksiyonu kiti tüp içeriği: hedef patojen, boya ve dalga boyu (nm) özellikleri

Tüp	Patojen	Boya	Dalga boyu (nm)
1. Tüp	İnfluenza A	Yeşil	520
	Rhinovirüs	Sarı	550
	İnfluenza B	Turuncu	610
	İnfluenza A H1N1	Kırmızı	670
2. Tüp	Coronavirüs 229E	Yeşil	520
	Coronavirüs NL63	Sarı	550
	Coronavirüs HKU1	Turuncu	610
	Coronavirüs OC43	Kırmızı	670
3. Tüp	Parainfluenza 2	Yeşil	520
	Parainfluenza 3	Sarı	550
	Parainfluenza 4	Turuncu	610
	İnternal kontrol	Kırmızı	670
4. Tüp	Parainfluenza 1	Yeşil	520
	Human metapneumovirüs A/B	Sarı	550
	Bocavirüs	Turuncu	610
	Mikoplazma pnömoni	Kırmızı	670
5. tüp	Respiratuar sinsisyal virüs A/B	Yeşil	520
	Parechovirüs	Sarı	550
	Enterovirüs	Turuncu	610
	Adenovirüs	Kırmızı	670

Tablo 3.2: Solunum yolu patojenlerinin hedef sekansları

Patojen	Hedef
Influenza A	Matriks geni (pos1)
Influenza B	NS1 (non-structural)/NEP(nuclear export protein) 8. segmenti
Influenza A H1N1	Nöraminidazın 6. segmenti
Rhinovirüs	5`çevrilmemiş bölge
Coronavirüs NL63	Nükleokapsid protein geni
Coronavirüs 229E	Nükleokapsid protein geni
Coronavirüs OC43	Nükleokapsid protein geni
Coronavirüs HKU1	Nükleokapsid protein geni
Parainfluenza 2	Hemaglutidin – Nöraminidaz mRNA
Parainfluenza 3	Hemaglutidin – Nöraminidaz mRNA
Parainfluenza 4	Füzyon protein geni
Parainfluenza 1	Hemaglutidin – Nöraminidaz mRNA
Human metapneumovirüs A	Füzyon glikoprotein geni
Human metapneumovirüs B	Füzyon glikoprotein geni
Mikoplazma pnömoni	Adhesin P1
Bocavirüs	Nükleoprotein 1 geni
Respiratuar sinsisyal virüs A	Nükleokapsid protein geni
Respiratuar sinsisyal virüs B	Nükleoprotein mRNA
Adenovirüs	Hekzon 1 geni
Enterovirüs	Domain IV ve V'in parçaları
Parechovirüs	5`çevrilmemiş bölge

4. BULGULAR

Bu tez çalışması kapsamında 48 PKNKT olgusuna ait veriler prospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, sistemik sağlık durumlarına ilişkin veriler, aile öyküsü, oküler muayene bulguları ve eşlik eden intranazal patoloji varlığı analiz edildi. Nazal sürüntü ve DSR biyopsi örneklerinde solunum yolu virüslerinin varlığı araştırıldı.

Olguların yaş ortalaması 51,0 ± 14,3 (21 – 81) idi. Olguların %81,3'ü kadın ve %18,8'i erkekti. Kadın / erkek oranı 4,3 idi. Kadın olguların yaş ortalaması 48,0 ± 13,4, erkek olguların yaş ortalaması 63,7 ± 11,2 olarak saptandı. İki cinsiyet arsındaki yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Olgulara ait demografik bilgiler cinsiyete göre **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Cinsiyete göre olguların yaş ortalaması ve tarım hayvancılık öyküsü varlığı

	Kadın n= 39	**Erkek n=9**	**p değeri**
Yaş			**0,002**
• Ortalama ± SD	48,0 ± 13,4	63,7 ± 11,2	
• Ortanca	48	65	
• Değer aralığı	21 – 75	45 – 81	
Tarım hayvancılık öyküsü			1,000
• Var	11 (%28,2)	2 (%22,2)	
• Yok	28 (%71,8)	7 (%77,8)	

Kadınlar arasında hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 40 – 49 (%33,3) yaş grubu iken, erkeklerde hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 60 yaş ve üzeriydi (%77,8). Olguların yaş gruplarına göre dağılımı **Tablo 4.2**'de özetlendi. Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,008). Yaş grupları cinsiyete göre

karşılaştırıldığında 20 – 39 yaş grubunda hiç erkek olgu bulunmazken, 40 – 49 yaş grubundaki olgularda kadın / erkek oranı 13/1 idi. Altmış yaş üzerinde ise kadın ve erkek olguların sayısı eşitlenmekte ve bu oran 1'e inmekteydi.

Tablo 4.2: Olguların cinsiyete göre yaş grubu dağılımları

Yaş grubu	**Kadın** n (%)	**Erkek** n (%)	**p değeri**
20 – 39	10 (%25,6)	0 (%0,0)	
40 – 49	13 (%33,3)	1 (%11,1)	
50 – 59	9 (%23,1)	1 (%11,1)	
≥ 60	7 (%17,9)	7 (%77,8)	
Toplam	39 (%100,0)	9 (%100,0)	**0,008**

Olguların sigara kullanımı, eşlik eden sistemik hastalık, sinüzit öyküsü, geçirilmiş burun cerrahisi, burun ve yüz travması, ailede PKNKT varlığına ilişkin veriler değerlendirildi. Ailede PKNKT öyküsü olguların %22,9'unda mevcuttu. Kadınlarda ailede PKNKT %25,6 oranında görülürken erkeklerde bu oran %11,1 idi. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlı değildi (p=0,662). Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığına en sık eşlik eden sistemik hastalık hipertansiyondu (%35,4). En sık görülen ikinci sistemik hastalık ise Diabetes mellitus'tu (%18,8). Tespit edilen diğer sistemik hastalıklar ise; %4,2 hipotiroidi, %2,1 astım, %2,1 hiperlipidemi, %2,1 koroner arter hastalığı idi. Olgularda eşlik eden romatolojik ve inflamatuar hastalık öyküsü sorgulandı. Bir olguda (%2,1) tespit edilen skleroderma dışında romatolojik hastalığa rastlanmadı. Üç olguda malignite (%6,3) öyküsü mevcuttu. Bu olguların ikisinde tanı tiroid papiller karsinomu idi. Diğer olguda ise meme kanseri öyküsü bulunmaktaydı. Olguların 7'sinde (%14,6) sinüzit öyküsü mevcuttu. Burun cerrahisi öyküsü 2 (%4,2) olguda mevcutken, hiçbir olguda sinüs cerrahisi öyküsü yoktu. Hiçbir olguda yüz ve burun travması öyküsü

yoktu. Ailede PKNKT varlığı, sigara kullanımı, sistemik hastalık, sinüzit ve geçirilmiş burun cerrahisi öyküsüne ilişkin veriler **Tablo 4.3'**te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Olguların ailede primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı varlığı, sigara kullanımı, sistemik hastalık, sinüzit ve geçirilmiş burun cerrahisi öyküsüne ilişkin veriler

	Sayı, n = 48	**%**
Ailede PKNKT öyküsü	11	22,9
Sigara kullanımı	5	10,4
Diabetes mellitus	9	18,8
Hipertansiyon	17	35,4
Romatolojik hastalık	1	2,1
• Skleroderma	1	2,1
Malignite	3	6,3
• Tiroid papiller karsinomu	2	4,2
• Meme kanseri	1	2,1
Sinüzit	7	14,6
Burun cerrahisi	2	4,2

Kadın olgulara ait menopoz varlığı ve makyaj kullanım sıklığına ait veriler analiz edildi. Yirmi kadın (%51,3) olguda menopoz öyküsü mevcuttu. Bu olguların 12'si (%60,0) PKNKT ilişkili şikayetler başlamadan menopoza girerken, 8'i (%40,0) PKNKT ilişkili şikayetler başladıktan sonra menopoza girmişlerdi. Ortalama menopoz süresi 8,2 ± 7,2 yıl idi. Kadın olguların %10,3'ü göz makyajı kullanmakteyken, %89,7'si göz makyajı kullanmamaktaydı.

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularının semptomları ve klinik bulguları değerlendirildi. Olguların 18'inde (%37,5) sağ taraflı, 13'ünde sol taraflı (%27,1) ve 17'sinde (%35,4) bilateral PKNKT mevcuttu. On (%20,8) olgu, diğer göz için geçirilmiş DSR cerrahisi öyküsü bulunması nedeniyle bilateral olarak kaydedildi. Unilateral PKNKT / bilateral PKNKT

oranı 1,8 idi. Bilateral PKNKT olgularının %29,4'ünde ailede PKNKT öyküsü mevcutken, unilateral olgularda aile öyküsü %19,4 oranında görülmekteydi. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,486). Sinüzit öyküsü bulunan olgularda bilateral PKNKT sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,005). Sinüzit öyküsü varlığında, bilateral PKNKT için odds oranı 16,4 idi. (%95 GA 1,8 – 151,7, p=0,005). Bilateral ve unilateral PKNKT olgularının yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sinüzit ve alerjik rinit varlığı ile ilgili verileri **Tablo 4.4'**te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Bilateral ve unilateral primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularının yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sinüzit ve alerjik rinit varlığı açısından karşılaştırılması

	Unilateral PKNKT n=31, %		Bilateral PKNKT n=17, %		p değeri
Yaş (Ortalama ± SD)	50,5 ± 15,4		51,9 ± 12,6		0,744
Cinsiyet					
• Kadın	25	%80,6	14	%82,4	1,000
• Erkek	6	%19,4	3	%17,6	
Tarım hayvancılık öyküsü					
• Var	10	%32,3	3	%17,6	0,330
• Yok	21	%67,7	14	%82,4	
Ailede PKNKT öyküsü					
• Var	6	%19,4	5	%29,4	0,486
• Yok	25	%80,6	12	%70,6	
Sinüzit					
• Var	1	%3,2	6	%35,3	**0,005**
• Yok	30	%96,8	11	%64,7	
Alerjik rinit					
• Var	1	%3,2	3	%17,6	0,121
• Yok	30	%96,8	14	%82,4	
Anatomik intranazal patoloji					
• Var	13	%41,9	9	%52,9	0,551
• Yok	18	%58,1	8	%47,1	

Olguların daha önce akut dakriyosistit atağı geçirip geçirmediği, geçirmiş ise akut dakriyosistit atağının ilk başvuru şikayetinden önce mi sonra mı geliştiği, toplam tekrarlama sayısı ve toplam antibiyotik kullanım sayısı ayrıntılı olarak sorgulandı. Olguların 16'sı (33,3%) akut dakriyosistit atağı geçirdiklerini belirtti. Kadın olguların 15'inde (%38,5) akut dakriyosisitit atağı öyküsü bulunurken, erkek olguların 1'inde (%11,1) akut dakriyosistit öyküsü mevcuttu (p=0,238). Akut dakriyosistit öyküsü bulunan olguların %93,8'i kadındı. Akut dakriyosistit atağı geçiren olguların sadece 2'sinde (%12,5) atak henüz PKNKT ilişkili şikayetler oluşmadan önce ortaya çıkmış olup, diğer 14 (%87,5) olguda akut dakriyositit tablosu PKNKT ilişkili şikayetler başladıktan sonra ortaya çıkmıştı. Bu olgulardan 8'inde (%50,0) akut dakriyosistit atağı ortalama 2,4 ± 1,5 kez tekrar etmişti. Olgular akut dakriyosistit atağı nedeniyle ortalama 2,1 ± 1,3 kez oral antibiyotik tedavisi kullanmışlardı. Akut dakriyosistit öyküsü olan olguların yaş ortalaması 50,7 ± 16,7 iken, geri kalan olguların yaş ortalaması 51,1 ± 13,3 idi (p=0,927). Akut dakriyosistit atağı geçirme öyküsü; yaş grubu, cinsiyet, taraf, anatomik intranazal patoloji, alerjik rinit ve sinüzit varlığı ile karşılaştırıldı ancak istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi (p=0,827, p=0,238, p=0,286, p=0,838, p=0,592, p=0,672, sırasıyla).

Olguların DSR cerrahisi öncesi muayenelerinde tüm olgularda epifora mevcuttu. Bunun dışında lakrimal drenaj sistemine ilişkin muayene bulguları, 31 (%64,6) olguda izlenen kese bölgesine basmak ile reflu ve 13 olguda (%27,1) izlenen kese bölgesinde lokalize şişlik idi. On dört (%29,2) olguda ise epifora dışında lakrimal drenaj sistemi ile ilişkili muayene bulgusu izlenmedi. Tüm olgularda PKNKT kesin tanısı, lakrimal sistem lavajı ile konuldu. Olgularda PKNKT'ye eşlik eden glokom, kuru göz, kapak hastalığı ve oküler yüzey bozukluğu varlığı değerlendirildi. Dört (%8,3) olguda glokom, 1 (%2,1) olguda entropiyon, 1 (%2,1) olguda periferik ülseratif keratit sekeli izlendi. Dört glokom olgusundan 2'sinde glokom tanısı PKNKT ilişkili şikayetler başlamadan önce konulmuştu. Olgulardan biri topikal timolol maleat ve dorzolamid fiks kombinasyonu ile birlikte latanoprost kullanmaktayken, diğer olgu tek başına latanoprost kullanmaktaydı. Periferik

ülseratif keratit sekeli izlenen olguda herhangi bir romatolojik hastalık mevcut değildi.

Olgulardan DSR cerrahisi öncesi sekonder NLKT'ye neden olabilecek intranazal patojilerin ayırt edilebilmesi için kulak burun boğaz konsültasyonu istendi. Olguların hiç birinde nazal kavitede kitle lezyonu izlenmedi. Olguların 4'ünde (%8,3) alerjik rinit saptandı. Ayrıca, PKNKT ile aynı tarafta izlenen anatomik varyasyon ve değişiklikler kaydedildi. Olguların 22'sinde (%45,8) eşlik eden aynı taraflı intranazal patoloji saptandı. Bu olguların 5'inde (%22,7) birden fazla intranazal patoloji mevcuttu. Tespit edilen intranazal patolojiler arasında en sık izlenen patoloji, PKNKT ile aynı taraflı septum deviasyonu (14 olgu, %63,6) idi. İntranazal patolojisi olan olguların 11'inde (%50,0) alt konka hipertrofisi, 1'inde (%4,5) nazal polip ve 1'inde (%4,5) paradoksik orta konka izlendi. Bilateral PKNKT olgularında eşlik eden intranazal patoloji bulunma sıklığı %52,9 iken, unilateral PKNKT olgularında %41,9 idi. İki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmamaktaydı (p=0,551).

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu sonucunda, 10 (%20,8) olguda nazal mukoza sürüntü örneğinde solunum yolu virüsüne rastlandı. Kırmızı ve yeşil kanala ait gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu sonuç örnekleri **Şekil 4.1 – 4.2'**de gösterilmiştir. Tespit edilen solunum yolu virüsleri; 3 olguda coronavirüs 229E, 2 olguda coronavirüs HKU1, 2 olguda RSV A/B, 1 olguda coronavirüs NL63, 1 olguda coronavirüs OC43 ve 1 olguda adenovirüs idi. Dakriyosistorinostomi biyopsi örneğinde ise 4 (%8,3) olguda solunum yolu virüsü izole edildi. İzole edilen solunum yolu virüsleri; 2 olguda RSV A/B, 1 olguda coronavirüs HKU1 ve 1 olguda adenovirüs idi. Örneklerinde virüs saptanan olguların demografik özellikleri ve tespit edilen virüsler **Tablo 4.5'**te özetlenmiştir.

Nazal mukoza ve DSR biyopsi örnekleri karşılaştırıldığında, solunum yolu virüsü pozitifliği açısından örnekler arasında istatistiksel anlamlı uyum saptanmadı (p=0,187) (**Tablo 4.6**). Kadın ve erkek cinsiyet arasında hem nazal mukozada hem de DSR biyopsi örneğinde solunum yolu virüsü varlığı

açısından istatistiksel farklılık yoktu (p=0,370, p=1,000, sırasıyla). İki (%4,2) olguda, hem nazal mukozada hem de DSR biyopsi örneğinde RSV tespit edildi. Nazal mukoza ve DSR biyopsi örneklerinde RSV pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı uyum saptandı (kappa= 1,000, p= 0,001). DSR biyopsi örneğinde virüs pozitifliği gösteren diğer iki olguda ise (1 coronavirüs HKU1 ve 1 adenovirüs) nazal mukoza örneğinde etken izlenmedi.

Tablo 4.5: Nazal mukoza ve dakriyosistorinostomi biyopsi örneğinde solunum yolu virüsü saptanan olguların demografik özellikleri ve saptanan virüsler

Olgu	**Yaş**	**Cinsiyet**	**Solunum yolu virüsü**	
			Nazal mukoza	**DSR örneği**
1	48	K	–	Adenovirüs
2	72	K	–	Coronavirüs HKU1
3	50	K	RSV A/B	RSV A/B
4	34	K	RSV A/B	RSV A/B
5	48	K	Coronavirüs HKU1	–
6	62	K	Coronavirüs HKU1	–
7	81	E	Coronavirüs 229E	–
8	44	E	Coronavirüs 229E	–
9	48	K	Coronavirüs 229E	–
10	71	E	Coronavirüs OC43	–
11	41	K	Coronavirüs NL63	–
12	71	K	Adenovirüs	–

Tablo 4.6: Nazal mukoza ve dakriyosistorinostomi biyopsi örneklerinin solunum yolu virüsü varlığına göre karşılaştırılması

	Nazal mukoza	
DSR örneği	**Virüs yok**	**Virüs var**
• Virüs yok	36 (% 75)	8 (%16,7)
• Virüs var	2 (%4,2)	2 (%4,2)
Toplam	38 (%79,2)	10 (%20,8)
p değeri		0,187

Şekil 4.1: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, kırmızı kanala ait sonuç örneği*

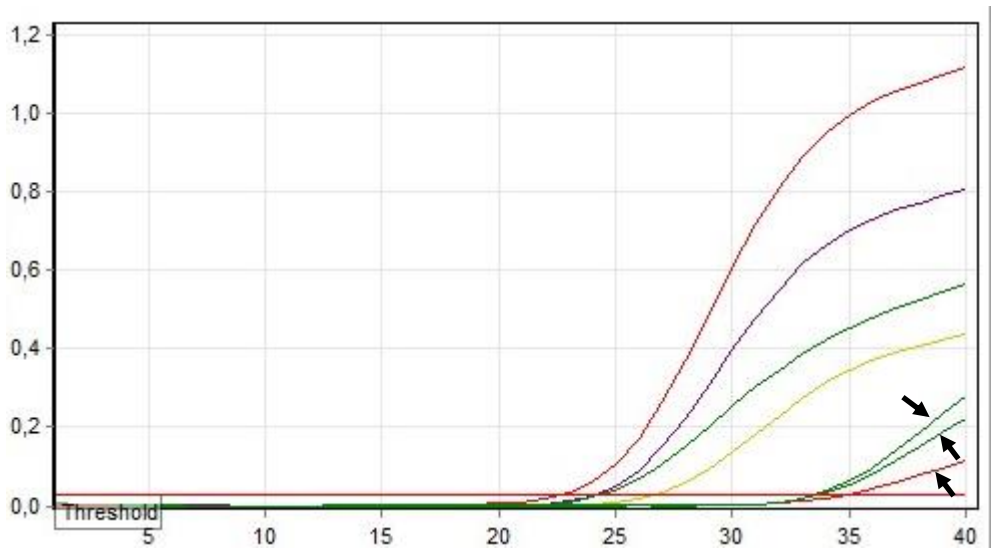
*Orijinal analiz raporu üzerinden Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır. Orijinal rapor Ek 1'de mevcuttur.

Kantitasyon Raporu

Deney Bilgisi

Çalıştırma adı	FTD2015-09-16 dokuburun
Başlama zamanı	16.09.2015 16:01:22
Bitiş zamanı	16.09.2015 17:32:55
Operatör	
Notlar	
Yazılım sürümü	Rotor-Gene Q Sürüm 2.1.0.9
Çalışma imzası	Çalışma imzası geçerlidir.
Yeşil kazanç	5,
Sarı kazanç	5,
Turuncu kazanç	5,
Kırmızı kazanç	5,
Makine seri numarası.	0315130

Kırmızı döngüye ait kantitasyon raporu



No.	Renk	Adı	Tipi	Eşik döngü	Eşik döngü yorumu	Verilen konsantrasyon (kopyalar)	Hesaplanan konsantrasyon (kopyalar)
14		pozitif kontrol	Bilinmiyor	26,69			
26		[redacted] burun örneği	Bilinmiyor	35,02			
28		pozitif kontrol	Bilinmiyor	22,83			
56		pozitif kontrol	Bilinmiyor	24,23			
63		[redacted] doku	Bilinmiyor	33,68			
64		[redacted] burun	Bilinmiyor	33,88			
70		pozitif kontrol	Bilinmiyor	24,49			

Kısaltmalar

NEG (NTK) - NTK eşiği nedeniyle örnek iptali

NEG (R. Eff) - Reaksiyon verimlilik eşiğinin altındaki verimlilik nedeniyle örnek iptali

Bu rapor Rotor-Gene Q serisi sürüm 2.3.1 tarafından oluşturulmuştur.

Şekil 4.2: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, yeşil kanala ait sonuç örneği*

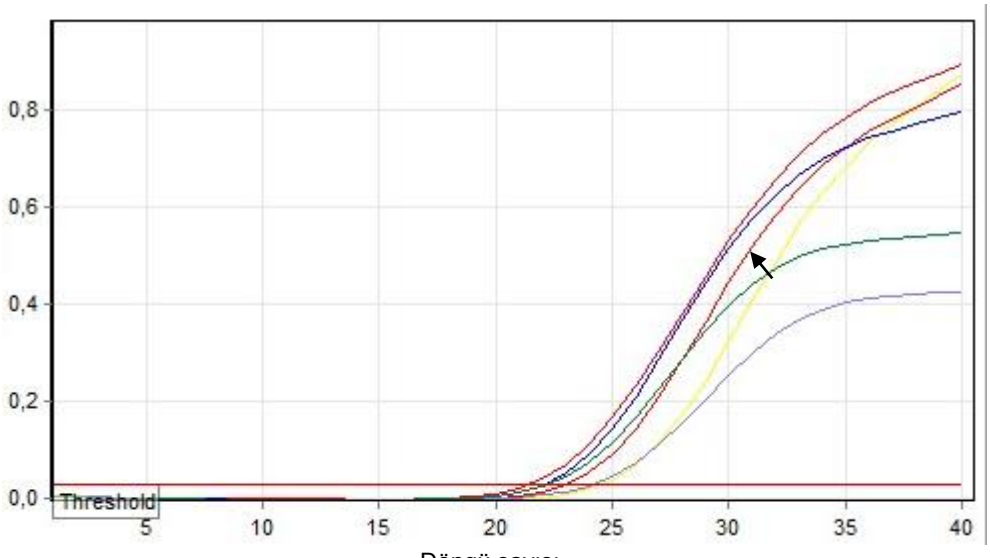
*Orijinal analiz raporu üzerinden Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır. Orijinal rapor Ek 1'de mevcuttur.

Kantitasyon Raporu

Deney Bilgisi

Çalıştırma adı	FTD2015-09-17
Başlama zamanı	17.09.2015 08:37:20
Bitiş zamanı	17.09.2015 10:09:21
Operatör	
Notlar	
Yazılım sürümü	Rotor-Gene Q Sürüm 2.1.0.9
Çalışma imzası	Çalışma imzası geçerlidir
Yeşil kazanç	5,
Sarı kazanç	5,
Turuncu kazanç	5,
Kırmızı kazanç	5,
Makine seri numarası.	0315130

Yeşil döngüye ait kantitasyon raporu



No	Renk	Adı	Tipi	Eşik döngü	Eşik döngü yorumu	Verilen konsantrasyon (kopyalar)	Hesaplanan konsantrasyon (kopyalar)
14		Pozitif kontrol	Bilinmiyor	24,55			
22		[redacted] burun	Bilinmiyor	21,41			
28		Pozitif kontrol	Bilinmiyor	23,05			
42		Pozitif kontrol	Bilinmiyor	22,09			
56		Pozitif kontrol	Bilinmiyor	24,17			
70		Pozitif kontrol	Bilinmiyor	22,23			

Kısaltmalar:

NEG (NTK) - NTK eşiği nedeniyle örnek iptali

NEG (R. Eff) - Reaksiyon verimlilik eşiğinin altındaki verimlilik nedeniyle örnek iptali

Bu rapor Rotor-Gene Q serisi sürüm 2.3.1 tarafından oluşturulmuştur.

5. TARTIŞMA

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı, erişkinlerde görülen nazolakrimal kanal tıkanıklığının en sık nedenidir (52). Literatürdeki birçok çalışmayla benzer şekilde, bu çalışmada da PKNKT sıklığı kadınlarda yüksek (%81,3) bulunmuştur (29, 52, 140). Bu cinsiyet farklılığını açıklayabilmek için öne sürülen ilk faktör anatomik farklılıklardır. Kadınlarda nazolakrimal kanalın anatomik olarak daha ince olduğu gösterilmiştir (19). Shigeta ve ark. kadınlarda kemik NLK'ın kesitsel alanının erkeklerden %13 daha dar olduğunu saptamışlardır (39). Ancak şu ana kadar bu anatomik farklılıkların PKNKT gelişimini kesin olarak tetiklediği gösterilememiştir.

Bir diğer hipotez ise kadınlardaki hormonsal dalgalanmalardır. Premenstural dönemdeki yüksek östrojen seviyelerinin özellikle premenopozal dönemde NLKT'ye neden olabileceği düşünülse de Kashkouli ve ark. PKNKT olguları ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında kan seks hormonu seviyeleri arasında bir farklılık bulmamıştır (141). Başka bir çalışmada iyatrojenik erken menopozun NLKT gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir (42). Postmenopozal yaşlı kadın hastalarda lakrimal bezde diffüz fibrozis, diffüz atrofi ve periduktal fibrozis gelişimi gösterilmiştir (142). Ayrıca postmenopozal dönemde gözyaşı üretimi ve gözyaşı stabilitesi de azalmaktadır (143). Bu dönemde lakrimal bezde fibrozis gelişimini tetikleyen mekanizmalar, NLK'de de benzer bir profibrotik süreç başlatıyor olabilir. Ayrıca kanal içerisindeki gözyaşı miktarının azalmasına bağlı ortaya çıkan mukozal kuruluk PKNKT gelişimini kolaylaştırıyor olabilir. Bizim çalışmamızda kadın olguların %51,3'ü menopoz dönemindeydi. Menopozda olan olguların %60,0'ı menopoza PKNKT ilişkili şikayetler başlamadan önce girdiklerini belirtmekteydi.

Kadın cinsiyeti etkileyebilecek bir diğer faktör ise göz makyajı kullanımıdır. Göz makyajı kullanımının da uzun vadede NLKT gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür (43). Ancak bu çalışmada olguların göz makyajı kullanım sıklığı %10,3 idi. Benzer bir başka çalışmada da göz

makyajı kullanımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (141).

Primer kazanılmış nasolakrimal kanal tıkanıklığı olgularının yaş ortalaması farklı çalışmalarda 61,9 – 68,3 yıl olarak bildirilmiştir (40, 52, 141). Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 51,0 ± 14,3 yıl idi ve bu ortalama diğer çalışmalara göre nispeten daha düşüktü. Ancak Türkiye'de yapılmış bir başka çalışmada 205 PKNKT olgusunun yaş ortalaması 47,5 yıl olarak verilmiştir (4). Yine ülkemizde gerçekleştirilen farklı çalışmalarda yaş ortalamaları 43,2 – 54,1 yıl olarak belirtilmiştir (50, 144). Irksal farklılıklar ve çevresel faktörler düşünüldüğünde ülkemizde PKNKT görülme yaşı daha düşük olabilir. Bu çalışmadan çıkan bir diğer sonuç ise, erkeklerde PKNKT görülme yaşının kadınlardan anlamlı derecede yüksek olmasıdır.

Konjenital NLKT patofizyolojisinde ailesel predispozisyon varlığı bilinmektedir. Ancak PKNKT olgularında aile öyküsü varlığının önemi tam olarak gösterilememiştir. Dakriyostenoz, otozomal dominant geçişli bir ektodermal displazi olan saç, diş, tırnak, ter bezi ve ekstremiteleri etkileyen ADULT *(Acro–dermato–ungual–lacrimal–tooth)* sendromunun bilinen bir komponenti olmakla birlikte, bunun dışında herhangi bir herediter NLKT tipi tanımlanmamıştır (145). Bizim çalışmamızda olgularımızın %22,9'unda pozitif aile öyküsü mevcuttu. Hastalığın multifaktörel etiyolojisi düşünüldüğünde aynı aile bireylerinin benzer genetik yapıya sahip olması, benzer anatomik özellikler taşıması ve aynı çevresel etkenlere maruz kalması PKNKT gelişim riskini arttırıyor olabilir.

Orta yüz travması ve iyatrojenik sinonazal travma NLKT için tanımlanmış risk faktörlerindendir (146, 147). Bu çalışmada hiçbir olguda yüz travması öyküsüne rastlanmamıştır. Sinüs ve burun cerrahisi esnasında lakrimal drenaj sistemi hasar görebilir. Literatürde rinoplasti cerrahisi sonrası bile nazolakrimal kanal tıkanıklığı oluşabileceği bildirilmiştir (147). Özellikle *processus uncinatus* 'un NLK distal açıklığıyla olan yakın komşuluğu nedeniyle, maksiller antrostomi ve unsinektomi esnasında, LDS hasarı

oluşma ihtimali yüksektir (148, 149). Bu çalışmada olguların %4,2'sinde burun cerrahisi öyküsü mevcuttu.

İnflamatuar ya da anatomik intranazal patolojilerin de PKNKT gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. İnflamatuar intranazal patolojiler arasında en sık izlenenler kronik paranazal sinüs enfeksiyonları ve alerjik rinittir. Habesoglu ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, PKNKT olgularının %24,4'ünde nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile aynı taraflı maksiller sinüzit saptanmıştır (51). Kontrol grubunda ise bu oran %7,3 olarak saptanmış olup, gruplar arası farklılığın istatistiksel anlamlı olduğu bildirilmiştir. Sinüzite bağlı nazolakrimal kanalın distal ucunda gelişen ödem ve inflamasyonun, PKNKT gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir (150). Bu çalışmada olguların %14,6'sında sinüzit öyküsü saptanmış olup, sinüzit öyküsü olan olgularda bilateralite oranının istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Alerjik rinit, özellikle atopik bireyleri etkileyen, sensitizasyon sonucunda alerjenlere karşı artmış immün yanıtın söz konusu olduğu inflamatuar bir süreçtir. Alerjik rinite bağlı gelişen nazal mukoza inflamasyonu NLK açıklığında da ödem gelişimine neden olarak NLKT gelişimine neden olabilir. Eriman ve ark. 94 PKNKT olgusunu içeren çalışmalarında olguların %23,0'ünde eşlik eden alerjik rinit varlığı bildirmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda da 4 olguda (%8,3) alerjik rinit varlığı saptanmıştır.

İntranazal kavitede, septum deviasyonu, alt konka hipertrofisi ve konka bulloza gibi farklı anatomik değişiklikler ve varyasyonlar görülebilir. Habesoglu ve ark. PKNKT olgularında, konka bulloza, alt konka hipertrofisi, osteomeatal kompleks hastalığı ve maksiller sinüzit sıklığının anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir (51). Başka bir çalışmada ise NLKT'nin genellikle nazal septum deviasyonu ile aynı taraflı görüldüğünü bildirilmiştir (151). Bunun durumun nedeni, fasiyel asimetriye bağlı olarak septumun genellikle yüzün daha küçük olan yarısına doğru deviye olması ve aynı şekilde NLKT'nin de yüzün daha küçük olan yarısında daha sık olarak

görülmesine bağlı olarak açıklanmıştır. İntranazal patolojilerle ilgili bilinen bir başka gerçek ise, eşlik eden sinonazal hastalık varlığının postoperatif başarı oranını da etkileyebileceğidir (152). Dakriyosistorinostomi öncesi eşlik eden intranazal patolojilerin belirlenmesi ve tedavisi, DSR ihtiyacını ve DSR başarı oranını arttırabilir. Bizim çalışmamızda kulak burun boğaz konsultasyonu sonucunda, olguların %45,8'inde başta septum deviyasyonu ve alt konka hipertrofisi olmak üzere PKNKT ile aynı taraflı eşlik eden anatomik intranazal patoloji saptanmıştır.

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı unilateral ve bilateral olarak görülebilir. Minesota'da gerçekleştirilen popülasyon tabanlı bir epidemiyoloji çalışmasında 397 NLKT olgusunda bilateralite oranı %27,2 olarak bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda, olguların % 35,4'ünde bilateral PKNKT izlenmiştir. Unilateral/bilateral PKNKT oranı 1,8 olarak bulunmuştur. Bilateral olan olgularda, istatistiksel anlamlı artmış sinüzit öyküsü varlığı dışında eşlik eden faktör saptanmamıştır. Ancak özellikle genç yaştaki bilateral NLKT olgularında, PKNKT tanısı konulmadan önce tüm olası sekonder nedenlerin dikkatli bir şekilde dışlanması gerekmektedir. Sobel ve ark. 91 bilateral ve 144 unilateral lakrimal drenaj tıkanıklığı olgusunu karşılaştırdıkları çalışmalarında bilateral NLKT olgularında sekonder NLKT nedenlerinin unilateral olgulara göre 2,59 kat daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (153). Özellile 50 yaşın altındaki bilateral NLKT olgularında sistemik bir neden saptanması oranının, 80 yaş üzerindeki NLKT olgularına göre, 5,34 kat arttığını belirtmişlerdir. En sık saptanan sistemik etiyoloji inflamatuar nedenlerdir.

Uzun süreli topikal antiglokomatöz tedavi kullanan olgularda PKNKT sıklığının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (40, 47, 154). Nemet ve ark. 2615 NLKT olgusunu değerlendirdikleri toplum tabanlı çalışmalarında glokom varlığının NLKT gelişimin riskini 1,17 kat arttırdığını bildirmişlerdir (40). Topikal antiglokomatöz ajanların konjonktiva üzerinde inflamatuar ve fibrotik değişikliklere neden olabildiği bilinmektedir (48). Bu değişikliklerin LDS'nin de epitel ve subepitelyal dokusunda oluşuyor

olabileceği düşünülmektedir (154). Topikal antiglokomatöz ajanlardan en sık suçlanan timolol'dür (47). Bizim çalışmamızda hasta grubunda glokom sıklığı %8,3 iken, olgularının sadece ikisinde PKNKT gelişimi topikal antiglokomatöz tedavisi altındayken ortaya çıkmıştı. Bu olguların her ikisi de topikal latanoprost kullanmaktayken, olgulardan biri ek olarak topikal timolol maleat ve dorzolamid fiks kombinasyonu kullanmaktaydı.

Nazolakrimal kanal tıkanıklığı dakriyosistit gelişimine neden olur. Tıkanıklık nedeniyle kese içerisinde biriken sıvı ve materyal sekonder bakteri üremesine elverişli bir ortam oluşturur (155, 156). Üreme gösteren mikroorganizmanın virülansına göre akut ya da kronik dakriyosistit atağı ortaya çıkar. Bu çalışmada olguların %33,3'ünde akut dakriyosistit öyküsü bulunmaktaydı. Benzer şekilde DSR cerrahisi için başvuran 36 PKNKT olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada da olguların %55,6'sında akut dakriyosistit öyküsü kaydedilmiştir (36). Ayrıca kadınlarda PKNKT'ye benzer şekilde hem akut hem de kronik dakriyosistitin daha sık görüldüğü bilinmektedir (72). Bu çalışmada da akut dakriyosistit geçiren olguların %93,8'i kadındı. Artan yaş ile akut dakriyosistit sıklığının arttığının bildirilmiş olmasına rağmen bu çalışmada akut dakriyosistit atağı geçiren ve geçirmeyen olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (66).

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığının en sık bulgusu epiforadır. Bunun dışında sıklıkla izlenen diğer bulgular, kese üzerine basmak ile kese içeriğinin reflusu, medial kantal tendonun altında şişkinlik, medial kantus bölgesinde biriken mükopürülan akıntı ve konjonktiva medialinde hiperemi varlığıdır. Bu çalışmada epifora sonrasında görülen ikinci sık bulgu %64,6 oranında eşlik eden kese üzerine basmak ile belirgin reflu varlığı idi. Ayrıca olguların %27,1'inde lakrimal kese bölgesinde şişlik saptanmıştı. Lakrimal kese içerisinde biriken mukus ve gözyaşına bağlı kesenin atonik dilatasyonu sonucunda PKNKT olgularında bu bölgede lokalize şişlik gelişimi izlenebilir. Ancak böyle bir görünüm varlığında tümör şüphesi mutlaka dışlanmalıdır. Kitlenin medial kantal tendonun üzerinde yer

alması, lavajın açık olması ya da lavajda kanlı akıntı gelmesi tümör şüphesi uyandıran bulgulardır (157). Bu çalışmada lakrimal kese bölgesinde şişlik saptanan hiçbir olguda klinik şüphe uyandıracak bulguya rastlanmamıştır.

Solunum yolu virüslerinin patogenezdeki yeri araştırıldığında, bu çalışmada iki olguda hem nazal mukozada hem de DSR biyopsi örneğinde RSV varlığı gösterilmiştir. Respiratuar sinsisyal virüs, segmentsiz, negatif kutuplu bir RNA virüsüdür (96). Özellikle çocukluk çağında görülen üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından sorumludur. Respiratuar sinsisyal virüs varlığının ya da yaşamın ilk bir yılı içerisinde geçirilmesinin ileri dönemlerde astım gelişimini ve alerjik sensivitasyonu anlamlı bir şeklide arttırdığı gösterilmiştir (158, 159). Erken çocukluk döneminde geçirilen bu enfeksiyonun yıllar sonra ortaya çıkan respiratuar problemlerle ilişkili olduğunun gösterilmesi, RSV'nin persistan bir enfeksiyon oluşturabileceği şüphesini doğurmuştur. Viral persistansa bağlı gelişen kronik inflamasyonla ya da sitokin üretim paterninin değişmesi sonucunda bu gecikmiş etkilerin ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (160, 161). Bu da araştırmacıları RSV'nin persistan enfeksiyona neden olabileceğinin gösterilmesine yönlendirmiştir. Transforme periferal B hücre kültüründe persistan RSV enfeksiyonu modeli gösterilebilmiştir (162). Respiratuar sinsisyal virüs hücrelerin sitokin üretimi profilini de etkileyebilmektedir. Respiratuar sinsisyal virüsün T *helper* (Th) hücre yanıtındaki Th 1/ Th 2 dengesini Th 2 yönüne kaydırdığı bildirilmiştir (163). Ayrıca oluşturulan bir deneysel modelde, fare makrofaj kültüründe persistan RSV enfeksiyonunun makrofajların biyolojik aktivitesini değiştirebileceği gösterilmiştir (160).

Alerjik solunum yolu hastalıklarına benzer şekilde, oküler RSV varlığının alerjik konjonktivitle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Alerjik konjonktiviti olan olgular ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, alerjik konjonktiviti olan olguların %23'ünde PCR yöntemi ile RSV virüsü saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %5'tir (164). Ayrıca olgularda birer Th 2 sitokoni olan IL-4 ve IL-13 transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Interleukin 4'ün fibrozis gelişimini tetikleyebilecek bir sitokin olduğu çeşitli

çalışmalarda bildirilmiştir (165, 166). Ayrıca IL-13 de bir proinflamatuar sitokindir (167, 168). Ek olarak, RSV'nin nazal epitelde proinflamatuar değişikliklere de neden olabileceği bilinmektedir (128). Pro-fibrotik bir enzim olan matriks metalloproteinaz 9'un da RSV enfeksiyonundan sonra epitelde arttığı gösterilmiştir (129). Tüm bu mekanizmalar düşünüldüğünde RSV, hem Th dengesini profibrotik sitokinler olan IL-4 ve IL-13 üreten Th2 yönüne kaydırarak hem de MMP-9 gibi enzimlerin sentezini arttırarak inflamasyon ve fibrosis gelişimini tetikliyor olabilir. Ayrıca RSV, PKNKT risk faktörleri arasında bulunan alerjik konjonktivit ve alerjik rinit gelişimine katkıda bulunarak da dolaylı bir şekilde PKNKT etiyopatogenezinde yer alıyor olabilir. Fakat RSV'nin üst solunum yolu hastalığı semptomları göstermeyen olgularda bile nazal mukozada bulunabileceği bilinmektedir (120). Bu nedenle bu çalışmada PKNKT tanısı olan olgulardan sadece ikisinde RSV varlığının saptanması, RSV'nin hasta örneklerinde koinsidental olarak da saptanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Bir olguda DSR biyopsi örneğinde ve 1 olguda nazal mukozada adenovirüs DNA'sı gösterilmiştir. Adenovirüs 50'nin üzerinde serotipi olan sık karşılaşılan bir solunum yolu virüsüdür (89, 90). Bir DNA virüsü olan adenovirüsün özellikle lenfoid dokularda latent enfeksiyon oluşturabildiği bilinmektedir (92). Adenovirüs E3 reseptör internalizasyon ve degredasyon (RID) kompleksinin insan T ve B lenfosit kültüründe Fas ilişkili apopitozisi engelleyebildiği gösterilmiştir (169). Böylece enfekte olan lenfosit apopitozisten kurtulmakta ve persistan enfeksiyon oluşturabilmektedir. Ayrıca adenovirüsa ait bir viral gen ürünü olan E1A (*early region 1A*)'nın bronş epiteli üzerinde profibrotik mediyatörler olan konnektif doku büyüme faktörü ve TGF-β mRNA ve protein üretimini arttırdığı bildirilmiştir (126). Adenovirüs latent enfeksiyonu durumunda bu mediyatörlerin sürekli salınımı fibrozis gelişimini tetikliyor olabilir.

Bu çalışmada nazal sürüntü örneklerinde 3 olguda coronavirüs 229E, 2 olguda coronavirüs HKU1, 1 olguda coronavirüs OC43 ve 1 olguda coronavirüs NL63 saptanmıştır. Coronavirüslerin nazal epitele etkisini

inceleyen bir çalışmada, nazal epitele doğrudan coronavirüs 229E inokülasyonu yapılmış, daha sonra nazal mukozadaki virüs varlığı PCR ile kanıtlanmıştır (170). Polimeraz zincir reaksiyonu ile coronavirüs 229E varlığının kanıtlandığı olgular içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları göstermeyen olgular bildirilmiştir. Yani virüs solunum yolunda asemptomatik olarak kalabilmektedir. Bir başka çalışma da ise solunum yolu şikayeti olmayan sağlıklı kontrol grubundan alınan nazal örneklerde %8 oranında coronavirüs 229E ve coronavirüs OC43 tespit edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda da solunum yolunda coronavirüs tespit edilen 7 olgunun (%14,6) asemptomatik enfekte olgular oldukları düşünülmüştür.

Dakriyosistorinostomi biyopsi örneğinde 1 olguda coronavirüs HKU1 varlığı gösterilmiştir. Bu olguda nazal sürüntü örneğinde herhangi bir virüs saptanmamıştır. Coronavirüs ailesinden en şiddetli enfeksiyona sebep olan virüs, SARS (Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) etkeni olan coronavirüs'tür. Bu nedenle birçok çalışmada SARS etkeni olan coronavirüsün geçiş yolları ve erken tanısına yönelik yöntemler araştırılmıştır. Göz, burun ve ağız muköz membranları, SARS etkeni olan bu virüs için bir bulaşma yolu olarak kaydedilmiştir (172). Oküler yüzeyde de bu virüsün bulunabileceği bilinmektedir. Bir çalışmada, hastalığın erken döneminde konjonktivadan alınan sürüntü örneklerinde revers transkripsiyon PCR ile virüs varlığı gösterilmiştir (173). Hastalığın bahsedilen bulaş yolları düşünüldüğünde, bu çalışmada DSR biyopsi materyalinde coronavirüs HKU1 tespit edilen olgunun da, oküler yüzey aracılığıyla coronavirüs bulaşı olan ve henüz hastalık semptomlarının oluşmadığı hastalığın asemptomatik dönemindeki bir olgu olduğu düşünülebilir.

Coronavirüs inokülasyonu sonrası solunum yolu enfeksiyonu bulguları gelişse de gelişmese de nazal epitel bütünlüğünün bozulduğu ve silier diskinezinin arttığı bildirilmiştir (170). Aslında birçok akut viral üst solunum yolu enfeksiyonunun nazal epitel üzerine benzer etkileri bulunmaktadır (174). Gelişen viral enfeksiyon sonucunda, nazal mukozada inflamasyonun artması, inferior meatus seviyesinde gelişen konjesyon ve mukosilier temizlemenin

azalmasına bağlı gelişen staz gibi birçok tablo dolaylı olarak PKNKT etiyopatogenezine katkı sağlıyor olabilir. İnferior meatus seviyesinde gelişen konjesyona bağlı olarak, özellikle parsiyel tıkanıklığın bulunduğu bireylerde kalıcı tıkanıklık gelişimi kolaylaşıyor olabilir. Ayrıca mukosilier temizlenmenin azalmasına bağlı gelişen mukus stazı, nazal membranları enfeksiyona açık hale getirebilir. Kronik rinosinüzit olgularında da mukosilier temizlenmenin bozuk olduğu bilinmektedir (175). Kronik rinosinüzit varlığında, nazal örneklerde solunum yolu virüsü sıklığının, sağlıklı kontrollere göre arttığı gösterilmiştir (171). Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı olgularında ise sinüzit sıklığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (51). Aslında tüm bu bahsedilen mekanizmalar, nazal kavite adı verilen bu kısıtlı alan içerisinde gelişen birbirlerine bağlı süreçlerdir. Tüm bu mekanizmalar bir arada düşünüldüğünde, viral solunum yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere bu kısıtlı alan içerisinde gelişen her türlü inflamatuar olay, özellikle anatomik faktörler nedeniyle yatkın olan bireylerde, PKNKT gelişimini kolaylaştırıyor olabilir. Ek olarak, nazolakrimal kanal çevresinde mukoza ilişkili lenfoid doku varlığı gösterilmiştir. Lakrimal drenaj ilişkili lenfoid doku ve gözyaşı kanalı ilişkili lenfoid doku adı verilen bu bölgesel lenfoid yapıların immün modülasyon sağladığı ve hasarlarının PKNKT gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (37, 38). Viral enfeksiyon sürecinde bu lenfoid doku içerisinde de inflamatuar bir süreç ve buna bağlı hasar gelişimi tetikleniyor olabilir.

Şu an için PKNKT histopatolojisinde hakim olan bulguların inflamasyon ve buna sekonder gelişen fibrosis olduğu bilinse de, inflamasyon gelişmini tetikleyerek kritik süreci başlatan faktörler henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışma sonucunda birçok olguda DSR biyopsi örneğinde solunum yolu virüsüne rastlanmamış olsa da, üst solunum yolu enfeksiyonları hastalık gelişiminin tetiklendiği kritik sürece katkı sağlıyor olabilir. Bundan sonraki çalışmalarda PKNKT olgularında hastalık gelişiminden önceki yıllık solunum yolu enfeksiyonu sıklığı ve saptanan viral etkenler kontrol grupları ile karşılaştırılabilir. Hastalığın etiyopatogenezini aydınlatmaya yönelik olarak, hastalık gelişiminden önceki sürecin izlenebilmesi için uzun takip süreli

popülasyon tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca nazolakrimal kanal çevresindeki lenfoid dokunun çeşitli enfeksiyon ve inflamatuar olaylara karşı gösterdiği bireylere özgü spesifik yanıt araştırılabilir.

6. SONUÇLAR

Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı etiyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Patogenezinde birçok faktör suçlanmış olsa da patogenezde kesin olarak yer alan herhangi bir faktör bulunamamıştır. Bu çalışmada PKNKT patogenezinde yer alabilecek mikrobiyolojik etkenler arasında yer alabilecek olan solunum yolu virüslerinin varlığı araştırılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Oküloplasti Bölümü'nde PKNKT tanısıyla 2013 Eylül - 2015 Temmuz tarihleri arasında dakriyosistorinostomi (DSR) cerrahisi geçiren 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular ortalama yaşı 51,0 ± 14,3 olan 39 kadın ve 9 erkekten oluşmuştur.

Bu çalışma sonucunda nazal sürüntü örneklerinde; 3 olguda coronavirüs 229E, 2 olguda coronavirüs HKU1, 2 olguda RSV, 1 olguda coronavirüs NL63, 1 olguda coronavirüs OC43 ve 1 olguda adenovirüs saptanmıştır. Lakrimal kese ve proksimal nazolakrimal kanal bileşke bölgesinden alınan biyopsi örneklerinde ise; 1 olguda coronavirüs HKU1, 1 olguda adenovirüs ve 2 olguda RSV'ye ait nükleik asit izole edilmiştir. Ancak geri kalan 44 olguda DSR örneklerinde solunum yolu virüsüne rastlanmamıştır. İki olguda hem nazal mukozada hem de DSR materyalinde RSV izole edilmiştir. Bu düşük pozitiflik sayısı nedeniyle, solunum yolu virüsü ve PKNKT varlığı arasında direkt ilişki kurulamamıştır. Ancak solunum yolu virüslerinin profibrotik özellikleri düşünüldüğünde, bu etkenler de birçok olası PKNKT tetikleyici faktörü arasında yer alabilir.

Daha önceki araştırıcılar PKNKT'de mikrobiyolojik etiyolojiye yönelik, HSV tip 1-2 ve HPV virüs varlığını araştırmışlar, ancak DSR materyalinde bu virüslere ait nükleik asite rastlamamışlardır (141). Bu çalışmada; adenovirüs, enterovirüs, coronavirüs NL63, 229E, OC43, HKU1, influenza A, B, A H1N1, parainfluenza 1-4, metapneumovirüs A/B, rhinovirüs, RSV A/B, bocavirüs, parechovirüs ve M. pneumonia'yı kapsayan 21 etken araştırılmış ve 2 olguda RSV, 1 olguda adenovirus ve 1 olguda coronavirüs HKU1 izlenmiştir. Bundan

sonraki çalışmalarda olası mikrobiyolojik etkenlerin saptanmasına yönelik olarak konjonktivit etkenlerinden biri olan ve skatrizan özelliği bulunan Chlamydia trachomatis varlığı araştırılabilir.

ÖZET

Primer Kazanılmış Nazolokrimal Kanal Tıkanıklığı Olgularında Lakrimal Kese Doku ve Nazal Sürüntü Örneğinde PCR Yöntemi ile Viral Nükleik Asit Analizi

Amaç: Primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı (PKNKT) patogenezinde solunum yolu virüslerinin (adenovirüs, enterovirüs, coronavirüs, influenza A, B, A H1N1, parainfluenza 1-4, metapneumovirüs A/B, rhinovirüs, respiratuar sinsisyal virüs A/B, bocavirüs, parechovirüs) rolünün değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Okülоplasti Bölümü'nde PKNKT tanısıyla 2013 Eylül - 2015 Temmuz tarihleri arasında dakriyosistorinostomi (DSR) cerrahisi geçiren 48 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Son üç ay içerisinde geçirilmiş viral konjonktivit ya da üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Olgulardan DSR cerrahisinin hemen öncesinde nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile aynı tarafdaki inferior meatus seviyesinden nazal mukoza sürüntü örneği ve DSR cerrahisi sırasında lakrimal kese - proksimal nazolakrimal kanal bileşke bölgesinden yaklaşık 2 x 2 mm boyutlarında doku biyopsi örneği alınmıştır. Elde edilen örneklerde DNA ekstraksiyonunu takiben, FTD respiratory 21 (Fast-track diagnostics Ltd, Lüksemburg) kiti kullanılarak, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu cihazı ile viral nükleik asit analizi yapılmıştır.

Bulgular: Olgular ortalama yaşı 51,0 ± 14,3 olan 39 kadın ve 9 erkekten oluşmaktaydı. On (%20,8) olguda nazal mukoza sürüntü örneğinde solunum yolu virüsüne rastlandı. Tespit edilen solunum yolu virüsleri; 3 olguda coronavirüs 229E, 2 olguda coronavirüs HKU1, 2 olguda respiratuar sinsisyal virüs (RSV), 1 olguda coronavirüs NL63, 1 olguda coronavirüs OC43 ve 1 olguda adenovirüs idi. Dakriyosistorinostomi biyopsi örneğinde ise 4 (%8,3) olguda solunum yolu virüsü izole edildi. İzole edilen solunum yolu

virüsleri; 2 olguda RSV, 1 olguda coronavirüs HKU1 ve 1 olguda adenovirüs idi. Nazal mukoza ve DSR biyopsi örnekleri arasında solunum yolu virüsü pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı uyum saptanmadı (p=0,187). Kadın ve erkek cinsiyet arasında hem nazal mukozada hem de DSR biyopsi örneğinde solunum yolu virüsü varlığı açısından istatistiksel farklılık yoktu (p=0,370, p=1,000, sırasıyla). Olguların ikisinde (%4,2), hem nazal mukozada hem de DSR biyopsi örneğinde RSV tespit edildi. Nazal mukoza ve DSR biyopsi örneklerinde RSV pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı uyum mevcuttu (kappa= 1,000, p= 0,001). DSR biyopsi örneğinde virüs pozitifliği gösteren diğer iki olguda ise (1 coronavirüs HKU1 ve 1 adenovirüs) nazal mukoza örneğinde etken izlenmedi.

Sonuç: Dakriyosistorinostomi örneklerinde solunum yolu virüs varlığı gösterilmiş olmasına rağmen, düşük pozitiflik sayısı nedeniyle, solunum yolu virüsü ve PKNKT varlığı arasında direkt ilişki kurulamamıştır. Ancak RSV ve adenovirüs gibi solunum yolu virüslerinin profibrotik özellikleri düşünüldüğünde, solunum yolu virüsleri birçok olası PKNKT tetikleyici faktöründen biri olabilir.

Anahtar Sözcükler: Adenovirüs, coronavirüs, polimeraz zincir reaksiyonu, primer kazanılmış nazolakrimal kanal tıkanıklığı, respiratuar sinsisyal virüs, solunum yolu virüsü

SUMMARY

Viral Nucleic Acid Analyses with PCR Method in Lacrimal Tissue and Nasal Swab Samples of Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction Cases

Purpose: To evaluate the role of the respiratory viruses (adenovirus, enterovirus, coronavirus, influenza A, B, A H1N1, parainfluenza 1-4, metapneumovirus A/B, rhinovirus, respiratory syncytial virus A/B, bocavirus, parechovirus) in the pathogenesis of primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO).

Material and Methods: The study included 48 patients diagnosed with PANDO undergoing dacryocystorhinostomy (DCR) surgery at Oculoplastic Service of Ankara University School of Medicine, Department of Ophthalmology between 2013 September and 2015 July. Patients with a history of viral conjunctivitis or upper respiratory tract infection within the last three months were excluded. Prior to DCR surgery, nasal mucosa swap sample from the inferior meatus at the same side of PANDO was taken. Additionally, 2 x 2 mm tissue biopsy sample was taken from the junction area of lacrimal sac and proximal nasolacrimal duct during DCR surgery. Following DNA extraction, FTD respiratory 21 (Fast-track Diagnostics Ltd., Luxemburg) kit was used for viral nucleic acid analysis via real time PCR device.

Results: The patients consist of 9 (18.8%) men and 39 (81.3%) women with a mean age of 51.0 ± 14.3 years. Respiratory viruses were detected in the nasal swab samples of 10 (20.8%) patients. Detected respiratory viruses were coronaviruses 229E in 3 cases, coronavirus HKU1 in 2 cases, respiratory syncytial virus (RSV) in 2 cases, coronavirus OC43 in 1 case, coronavirus NL63 in 1 case, and adenovirus in 1 case. From dacryocystorhinostomy biopsy samples, respiratory viruses were isolated in 4 (8.3%) cases. Isolated respiratory viruses were RSV in 2 cases, coronavirus HKU1 in 1 case, and

adenovirus in 1 case. In terms of positivity of respiratory viruses, there was not statistical significant agreement between nasal mucosa and DCR biopsy samples (p=0,187) There was no statistical significant difference between males and females in terms of positivity of respiratory viruses in nasal mucosa and DCR biopsy sample (p= 0,370, p=1,000, respectively). Respiratory syncytial virus was revealed from both nasal mucosa and DCR biopsy sample in two patients (4.2%). There was a statistical significant agreement between nasal mucosa and DCR biopsy samples in terms of RSV positivity (kappa= 1,000, p= 0,001). In two other patients, the viruses (coronavirus HKU1, adenovirus) detected in DCR biopsy sample, no viruses were detected in nasal mucosa.

Conclusion: Although detection of the respiratory viruses from DCR samples, because of the low number of positivity, a direct relationship between presence of respiratory viruses and PANDO pathogenesis could not been revealed. However, considering the profibrotic characteristics of respiratory viruses such as RSV and adenovirus, respiratory viruses may be one of the many predisposing factors of PANDO.

Keywords: Adenovirus, coronavirus, polymerase chain reaction, primary acquired nasolacrimal duct obstruction, respiratory syncytial virus, respiratory viruses

KAYNAKLAR

1. Sibley D, Norris JH, Malhotra R. Management and outcomes of patients with epiphora referred to a specialist ophthalmic plastic unit. Clin Experiment Ophthalmol. 2013;41(3):231-8.

2. Linberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathologic report and biopsy technique. Ophthalmology. 1986;93(8):1055-63.

3. Mauriello JA, Jr., Palydowycz S, DeLuca J. Clinicopathologic study of lacrimal sac and nasal mucosa in 44 patients with complete acquired nasolacrimal duct obstruction. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1992;8(1):13-21.

4. Altan-Yaycioglu R, Canan H, Sizmaz S, Bal N, Pelit A, Akova YA. Nasolacrimal duct obstruction: clinicopathologic analysis of 205 cases. Orbit. 2010;29(5):254-8.

5. Schaefer DP. Acquired Etiologies of Lacrimal System Obstructions. In: Cohen AJ, Mercandetti M, Brazzo BG, editor. The Lacrimal System Diagnosis, Management, and Surgery. New York: Springer; 2006. p. 43-65.

6. Ishikawa M, Kubo M, Maeda S, Sawada Y, Uchio E, Yoshitomi T. Structural changes in the lacrimal sac epithelium and associated lymphoid tissue during experimental dacryocystitis. Clin Ophthalmol. 2011;5:1567-74.

7. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2002;39(5):892-5.

8. Hazebroek M, Dennert R, Heymans S. Idiopathic dilated cardiomyopathy: possible triggers and treatment strategies. Neth Heart J. 2012;20(7-8):332-5.

9. Kottmann RM, Hogan CM, Phipps RP, Sime PJ. Determinants of initiation and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2009;14(7):917-33.

10. Naik PK, Moore BB. Viral infection and aging as cofactors for the development of pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2010;4(6):759-71.

11. Carter KD, Nelson CC, Martonyi CL. Size variation of the lacrimal punctum in adults. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1988;4(4):231-3.

12. Kominami R, Yasutaka S, Taniguchi Y, Shinohara H. Anatomy and histology of the lacrimal fluid drainage system. Okajimas Folia Anat Jpn. 2000;77(5):155-60.

13. Yazici B, Yazici Z. Frequency of the common canaliculus: a radiological study. Arch Ophthalmol. 2000;118(10):1381-5.

14. Burkat CN, Lucarelli MJ. Anatomy of the Lacrimal System. In: Cohen AJ, Mercandetti M, Brazzo BG, editor. The Lacrimal System Diagnosis, Management, and Surgery. New York: Springer; 2006. p. 3-19.

15. Tucker NA, Tucker SM, Linberg JV. The anatomy of the common canaliculus. Arch Ophthalmol. 1996;114(10):1231-4.

16. Groessl SA, Sires BS, Lemke BN. An anatomical basis for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. Arch Ophthalmol. 1997;115(1):71-4.

17. Paulsen F, Thale A, Kohla G, Schauer R, Rochels R, Parwaresch R, Tillmann B. Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium. Anat Embryol (Berl). 1998;198(1):1-12.

18. Wallace EJ, Cox A, White P, Macewen CJ. Endoscopic-assisted probing for congenital nasolacrimal duct obstruction. Eye (Lond). 2006;20(9):998-1003.

19. Janssen AG, Mansour K, Bos JJ, Castelijns JA. Diameter of the bony lacrimal canal: normal values and values related to nasolacrimal duct obstruction: assessment with CT. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22(5):845-50.

20. Hartikainen J, Aho HJ, Seppa H, Grenman R. Lacrimal bone thickness at the lacrimal sac fossa. Ophthalmic Surg Lasers. 1996;27(8):679-84.

21. Lui D. Ethnic ophthalmic plastic surgery. In: Bosniak S, editor. Principles and Practice of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. II. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 691-701.

22. Jones LT. An anatomical approach to problems of the eyelids and lacrimal apparatus. Arch Ophthalmol. 1961;66:111-24.

23. Doane MG. Blinking and the mechanics of the lacrimal drainage system. Ophthalmology. 1981;88(8):844-51.

24. Ayub M, Thale AB, Hedderich J, Tillmann BN, Paulsen FP. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(11):4900-7.

25. Paulsen F, Hallmann U, Paulsen J, Thale A. Innervation of the cavernous body of the human efferent tear ducts and function in tear outflow mechanism. J Anat. 2000;197 (Pt 2):177-87.

26. Paulsen FP, Thale AB, Hallmann UJ, Schaudig U, Tillmann BN. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(5):965-70.

27. Paulsen FP, Corfield AP, Hinz M, Hoffmann W, Schaudig U, Thale AB, Berry M. Characterization of mucins in human lacrimal sac and nasolacrimal duct. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(5):1807-13.

28. Paulsen FP, Hinz M, Schaudig U, Thale AB, Hoffmann W. TFF peptides in the human efferent tear ducts. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43(11):3359-64.

29. Woog JJ. The incidence of symptomatic acquired lacrimal outflow obstruction among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976-2000 (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2007;105:649-66.

30. Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1992;8(4):237-42.

31. Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 2. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1992;8(4):243-9.

32. Bartley GB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 3. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1993;9(1):11-26.

33. Sakaida H, Kobayashi M, Yuta A, Imanishi Y, Majima Y. Squamous cell carcinoma of the nasolacrimal duct. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266(3):455-8.

34. Valenzuela AA, Selva D, McNab AA, Simon GB, Sullivan TJ. En bloc excision in malignant tumors of the lacrimal drainage apparatus. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006;22(5):356-60.

35. Stefanyszyn MA, Hidayat AA, Pe'er JJ, Flanagan JC. Lacrimal sac tumors. Ophthal Plast Reconstr Surg. 1994;10(3):169-84.

36. Paulsen FP, Thale AB, Maune S, Tillmann BN. New insights into the pathophysiology of primary acquired dacryostenosis. Ophthalmology. 2001;108(12):2329-36.

37. Ali MJ, Mulay K, Pujari A, Naik MN. Derangements of lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT) in human chronic dacryocystitis. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21(6):417-23.

38. Paulsen FP, Schaudig U, Maune S, Thale AB. Loss of tear duct-associated lymphoid tissue in association with the scarring of symptomatic dacryostenosis. Ophthalmology. 2003;110(1):85-92.

39. Shigeta K, Takegoshi H, Kikuchi S. Sex and age differences in the bony nasolacrimal canal: an anatomical study. Arch Ophthalmol. 2007;125(12):1677-81.

40. Nemet AY, Vinker S. Associated morbidity of nasolacrimal duct obstruction--a large community based case-control study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(1):125-30.

41. Roussos J, Bouzas A. [Attempted explanation with hormonal factors of the greater occurrence of chronic dacryocystitis in women than in men]. Bull Mem Soc Fr Ophtalmol. 1973;86(0):96-9.

42. Zolli CL, Shannon GM. Dacryocystorhinostomy: a review of 119 cases. Ophthalmic Surg. 1982;13(11):905-10.

43. Hidayat AA, Weatherhead RG, al-Rajhi A, Johnson FB. Conjunctival and lacrimal sac pigmentation by kohl (eyeliner). Br J Ophthalmol. 1997;81(5):418.

44. Gilliland GD, Harrington JN. Dacryocystitis. In: Roy FH, Tindall R, editor. Master tecniques in ophthalmic surgery. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2015. p. 622-30.

45. Yaman A, Saatci P, Arikan G, Soylu A, Saatci AO, Kavukcu S. Ocular findings in children with nonsyndromic cleft lip and palate. Turk J Pediatr. 2009;51(4):350-3.

46. Artunay Ö YE, Şengül A, Rasier R, Bahçecioğlu H. Antiglokomatöz İlaç Kullanımı ile Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı İlişkisi. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol. 2010;19(3):150-4.

47. Seider N, Miller B, Beiran I. Topical glaucoma therapy as a risk factor for nasolacrimal duct obstruction. Am J Ophthalmol. 2008;145(1):120-3.

48. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. Ophthalmology. 1989;96(3):327-35.

49. Narioka J, Ohashi Y. Effects of beta-adrenergic antagonist on width of nasolacrimal drainage system lumen. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23(5):467-75.

50. Eriman M, Kinis V, Habesoglu M, Habesoglu TE, Surmeli M, Deveci I, Deveci S. Role of allergy in primary acquired nasolacrimal duct obstruction. J Craniofac Surg. 2012;23(6):1620-3.

51. Habesoglu M, Eriman M, Habesoglu TE, Kinis V, Surmeli M, Deveci I, Deveci S. Co-occurrence and possible role of sinonasal anomalies in

primary acquired nasolacrimal duct obstruction. J Craniofac Surg. 2013;24(2):497-500.

52. Ohtomo K, Ueta T, Toyama T, Nagahara M. Predisposing factors for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(7):1835-9.

53. DeAngelis D, Hurwitz J, Mazzulli T. The role of bacteriologic infection in the etiology of nasolacrimal duct obstruction. Can J Ophthalmol. 2001;36(3):134-9.

54. Owji N, Abtahi SM. Does gastroesophageal reflux contribute to development of acquired nasolacrimal duct obstruction? Med Hypotheses. 2010;74(3):455-6.

55. Montalban A, Lietin B, Louvrier C, Russier M, Kemeny JL, Mom T, Gilain L. Malignant lacrimal sac tumors. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2010;127(5):165-72.

56. Yip CC, Au EK, Choo CT. Lacrimal sac tumour presenting with blood-stained ocular discharge. Singapore Med J. 2002;43(3):156-8.

57. Burkat CN, Lucarelli MJ. Tear meniscus level as an indicator of nasolacrimal obstruction. Ophthalmology. 2005;112(2):344-8.

58. Amato J, Hartstein ME. Evaluation of the Tearing Patient. In: Cohen AJ, Mercandetti M, Brazzo BG, editor. The Lacrimal System Diagnosis, Management, and Surgery. New York: Springer; 2006. p. 66-73.

59. Kanski JJ, Bowling B, Nischal KK, Pearson A. Clinical ophthalmology : a systematic approach. Seventh ed. Edinburg: Elsevier Saunders; 2011.

60. Hornblass A. A simple taste test for lacrimal obstruction. Arch Ophthalmol. 1973;90(6):435-6.

61. Dutton JJ, White JJ. Imaging and Clinical Evaluation of the Lacrimal Drainage System. In: Cohen AJ, Mercandetti M, Brazzo BG, editor. The Lacrimal System Diagnosis, Management, and Surgery. New York: Springer; 2006. p. 74-95.

62. Weber AL, Rodriguez-DeVelasquez A, Lucarelli MJ, Cheng HM. Normal anatomy and lesions of the lacrimal sac and duct: evaluated by dacryocystography, computed tomography, and MR imaging. Neuroimaging Clin N Am. 1996;6(1):199-217.

63. Gokcek A, Argin MA, Altintas AK. Comparison of failed and successful dacryocystorhinostomy by using computed tomographic dacryocystography findings. Eur J Ophthalmol. 2005;15(5):523-9.

64. Kirchhof K, Hahnel S, Jansen O, Zake S, Sartor K. Gadolinium-enhanced magnetic resonance dacryocystography in patients with epiphora. J Comput Assist Tomogr. 2000;24(2):327-31.

65. Gregory MS. Innate immun system and the eye. In: Dartt DA, editor. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam: Elsevier; 2011. p. 18-24.

66. Pinar-Sueiro S, Sota M, Lerchundi TX, Gibelalde A, Berasategui B, Vilar B, Hernandez JL. Dacryocystitis: Systematic Approach to Diagnosis and Therapy. Curr Infect Dis Rep. 2012 Jan 29. [Epub ahead of print]

67. Xiao MY, Tang LS, Zhu H, Li YJ, Li HL, Wu XR. Adult nasolacrimal sac mucocele. Ophthalmologica. 2008;222(1):21-6.

68. Hurwitz JJ. The lacrimal drainage system. In: Yanoff M, Duker JJ, editor. Ophthalmology. 4 ed. China: Elsevier Saunders; 2014. p. 1346-51.

69. Kikkawa DO, Heinz GW, Martin RT, Nunery WN, Eiseman AS. Orbital cellulitis and abscess secondary to dacryocystitis. Arch Ophthalmol. 2002;120(8):1096-9.

70. Owji N, Khalili MR. Normalization of conjunctival flora after dacryocystorhinostomy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2009;25(2):136-8.

71. Pinar-Sueiro S, Fernandez-Hermida RV, Gibelalde A, Martinez-Indart L. Study on the effectiveness of antibiotic prophylaxis in external dacryocystorhinostomy: a review of 697 cases. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2010;26(6):467-72.

72. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Maneksha V, Shivakumar C, Nithya V, Mittal S. Comparative bacteriology of acute and chronic dacryocystitis. Eye (Lond). 2008;22(7):953-60.

73. Badhu BP, Karki BS, Khanal B, Dulal S, Das H. Microbiological patterns of chronic dacryocystitis. Ophthalmology. 2006;113(12):2377 e1-2.

74. Briscoe D, Rubowitz A, Assia E. Changing bacterial isolates and antibiotic sensitivities of purulent dacryocystitis. Orbit. 2005;24(1):29-32.

75. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of dacryocystitis. Am J Ophthalmol. 1998;125(4):552-4.

76. Jutley G, Karim R, Joharatnam N, Latif S, Lynch T, Olver JM. Patient satisfaction following endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy: a quality of life study. Eye (Lond). 2013;27(9):1084-9.

77. Ali MJ. Lacrimal Disorders and Surgery: Historical Perspectives. In: Ali MJ, editor. Principles and Practice of Lacrimal Surgery. New Delhi: Springer; 2015. p. 1-8.

78. Iliff CE. A simplified dacryocystorhinostomy. 1954-1970. Arch Ophthalmol. 1971;85(5):586-91.

79. Veirs ER. The use of cautery in external dacryocystorhinostomy. Arch Ophthalmol. 1969;82(4):489-90.

80. McDonogh M, Meiring JH. Endoscopic transnasal dacryocystorhinostomy. J Laryngol Otol. 1989;103(6):585-7.

81. Rice DH. Endoscopic intranasal dacryocystorhinostomy results in four patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116(9):1061.

82. Wormald PJ. Powered endoscopic dacryocystorhinostomy. Laryngoscope. 2002;112(1):69-72.

83. Saiju R, Morse LJ, Weinberg D, Shrestha MK, Ruit S. Prospective randomised comparison of external dacryocystorhinostomy with and without silicone intubation. Br J Ophthalmol. 2009;93(9):1220-2.

84. Heindi LM, Jünemann A, Holbach LM. Lacrimal Drainage System. In: Naumann GOH, Holbach L , Kruse FE editor. Applied Pathology for Ophthalmic Microsurgeons. Berlin: Springer; 2008. p. 45-8.

85. Basmak H, Cakli H, Sahin A, Gursoy H, Ozer A, Altun E, Yildirim N. Comparison of endocanalicular laser dacryocystorhinostomy with and without endonasal procedures. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249(5):737-43.

86. Hong JE, Hatton MP, Leib ML, Fay AM. Endocanalicular laser dacryocystorhinostomy analysis of 118 consecutive surgeries. Ophthalmology. 2005;112(9):1629-33.

87. Zor K R DN, Aksoy A H, Önder A F, Aksoy F. Transkanaliküler Multidiod Dakriosistorinostomi ve Eksternal Dakriosistorinostomi Cerrahilerinin Sonuçları. Turk J Ophthalmol. 2014;44(1):31-4.

88. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. Am J Med. 1985;78(6B):32-7.

89. Butt AL, Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. Cornea. 2006;25(2):199-202.

90. Jin XH, Ishiko H, Nguyen TH, Ohguchi T, Akanuma M, Aoki K, Ohno S. Molecular epidemiology of adenoviral conjunctivitis in Hanoi, Vietnam. Am J Ophthalmol. 2006;142(6):1064-6.

91. Ford E, Nelson KE, Warren D. Epidemiology of epidemic keratoconjunctivitis. Epidemiol Rev. 1987;9:244-61.

92. Furuse Y, Ornelles DA, Cullen BR. Persistently adenovirus-infected lymphoid cells express microRNAs derived from the viral VAI and especially VAII RNA. Virology. 2013;447(1-2):140-5.

93. Steel J, Lowen AC. Influenza A virus reassortment. Curr Top Microbiol Immunol. 2014;385:377-401.

94. Weis W, Brown JH, Cusack S, Paulson JC, Skehel JJ, Wiley DC. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid. Nature. 1988;333(6172):426-31.

95. Belser JA, Zeng H, Katz JM, Tumpey TM. Ocular tropism of influenza A viruses: identification of H7 subtype-specific host responses in human respiratory and ocular cells. J Virol. 2011;85(19):10117-25.

96. Huang YT, Wertz GW. The genome of respiratory syncytial virus is a negative-stranded RNA that codes for at least seven mRNA species. J Virol. 1982;43(1):150-7.

97. Bitko V, Garmon NE, Cao T, Estrada B, Oakes JE, Lausch RN, Barik S. Activation of cytokines and NF-kappa B in corneal epithelial cells infected by respiratory syncytial virus: potential relevance in ocular inflammation and respiratory infection. BMC Microbiol. 2004;4:28.

98. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001;344(25):1917-28.

99. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, Staat MA, Curns AT, Erdman DD, Szilagyi PG, New Vaccine Surveillance N. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. J Pediatr. 2009;154(5):694-9.

100. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):546-57.

101. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. J Clin Microbiol. 2010;48(8):2940-7.

102. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, Park KU, Choi EH. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(9):822-6.

103. Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. J Med Virol. 2014;86(12):2146-53.

104. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet. 2003;361(9351):51-9.

105. Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. J Med Virol. 1999;58(1):100-4.

106. Kolatkar PR, Bella J, Olson NH, Bator CM, Baker TS, Rossmann MG. Structural studies of two rhinovirus serotypes complexed with fragments of their cellular receptor. EMBO J. 1999;18(22):6249-59.

107. Hyypia T, Hovi T, Knowles NJ, Stanway G. Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties. J Gen Virol. 1997;78 (Pt 1):1-11.

108. Minor PD, Muir P. Enteroviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, editor. Principles and practice of clinical virology. 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004. p. 467-90.

109. Leveque N, Huguet P, Norder H, Chomel JJ. [Enteroviruses responsible for acute hemorrhagic conjunctivitis]. Med Mal Infect. 2010;40(4):212-8.

110. Harvala H, Simmonds P. Human parechoviruses: biology, epidemiology and clinical significance. J Clin Virol. 2009;45(1):1-9.

111. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(36):12891-6.

112. Lindner J, Modrow S. Human bocavirus--a novel parvovirus to infect humans. Intervirology. 2008;51(2):116-22.

113. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. Microbiol Mol Biol Rev. 2013;77(1):144-56.

114. Hall CB, Douglas RG, Jr., Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. Infect Immun. 1981;33(3):779-83.

115. Hendley JO, Gwaltney JM, Jr. Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. Epidemiol Rev. 1988;10:243-58.

116. Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, Pincus PH, Blossom P, Hildreth SW, Betts RF, Douglas RG, Jr. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. JAMA. 1986;256(19):2706-8.

117. Sato M, Li H, Ikizler MR, Werkhaven JA, Williams JV, Chappell JD, Tang YW, Wright PF. Detection of viruses in human adenoid tissues by use of multiplex PCR. J Clin Microbiol. 2009;47(3):771-3.

118. Herberhold S, Eis-Hubinger AM, Panning M. Frequent detection of respiratory viruses by real-time PCR in adenoid samples from asymptomatic children. J Clin Microbiol. 2009;47(8):2682-3.

119. Suvilehto J, Roivainen M, Seppanen M, Meri S, Hovi T, Carpen O, Pitkaranta A. Rhinovirus/enterovirus RNA in tonsillar tissue of children with tonsillar disease. J Clin Virol. 2006;35(3):292-7.

120. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(9):1618-23.

121. Matrosovich M, Herrler G, Klenk HD. Sialic Acid Receptors of Viruses. Top Curr Chem. 2015;367:1-28.

122. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature. 2006;440(7083):435-6.

123. van de Pol AC, van Loon AM, Wolfs TF, Jansen NJ, Nijhuis M, Breteler EK, Schuurman R, Rossen JW. Increased detection of respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza viruses, and adenoviruses with real-time PCR in samples from patients with respiratory symptoms. J Clin Microbiol. 2007;45(7):2260-2.

124. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, de Jong MD, Schinkel J. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. J Clin Microbiol. 2011;49(7):2631-6.

125. Skevaki CL, Psarras S, Volonaki E, Pratsinis H, Spyridaki IS, Gaga M, Georgiou V, Vittorakis S, Telcian AG, Maggina P, Kletsas D, Gourgiotis D, Johnston SL, Papadopoulos NG. Rhinovirus-induced basic fibroblast growth factor release mediates airway remodeling features. Clin Transl Allergy. 2012;2(1):14.

126. Ogawa E, Elliott WM, Hughes F, Eichholtz TJ, Hogg JC, Hayashi S. Latent adenoviral infection induces production of growth factors relevant to airway remodeling in COPD. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;286(1):L189-97.

127. Foronjy RF, Dabo AJ, Taggart CC, Weldon S, Geraghty P. Respiratory syncytial virus infections enhance cigarette smoke induced COPD in mice. PLoS One. 2014;9(2):e90567.

128. Das S, Palmer OP, Leight WD, Surowitz JB, Pickles RJ, Randell SH, Buchman CA. Cytokine amplification by respiratory syncytial virus infection in human nasal epithelial cells. Laryngoscope. 2005;115(5):764-8.

129. Yeo SJ, Yun YJ, Lyu MA, Woo SY, Woo ER, Kim SJ, Lee HJ, Park HK, Kook YH. Respiratory syncytial virus infection induces matrix metalloproteinase-9 expression in epithelial cells. Arch Virol. 2002;147(2):229-42.

130. Uhl EW, Castleman WL, Sorkness RL, Busse WW, Lemanske RF, Jr., McAllister PK. Parainfluenza virus-induced persistence of airway inflammation, fibrosis, and dysfunction associated with TGF-beta 1 expression in brown Norway rats. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(6 Pt 1):1834-42.

131. Uhl EW, Moldawer LL, Busse WW, Jack TJ, Castleman WL. Increased tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene expression in parainfluenza type 1 (Sendai) virus-induced bronchiolar fibrosis. Am J Pathol. 1998;152(2):513-22.

132. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science. 1985;230(4732):1350-4.

133. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods Enzymol. 1987;155:335-50.

134. McPherson MJ, Møller SG. PCR. 2nd ed. New York: Taylor & Francis; 2006. 1 - 8 p.

135. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science. 1988;239(4839):487-91.

136. Delidow BC, Lynch JP, Peluso JJ, White BA. Polymerase chain reaction : basic protocols. Methods Mol Biol. 1993;15:1-29.

137. Frey B. Amplification of genomic DNA by PCR. Methods Mol Med. 1998;13:143-56.

138. Elnifro EM, Ashshi AM, Cooper RJ, Klapper PE. Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. Clin Microbiol Rev. 2000;13(4):559-70.

139. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. Nucleic Acids Res. 2002;30(6):1292-305.

140. Lee-Wing MW, Ashenhurst ME. Clinicopathologic analysis of 166 patients with primary acquired nasolacrimal duct obstruction. Ophthalmology. 2001;108(11):2038-40.

141. Kashkouli MB, Sadeghipour A, Kaghazkanani R, Bayat A, Pakdel F, Aghai GH. Pathogenesis of primary acquired nasolacrimal duct obstruction. Orbit. 2010;29(1):11-5.

142. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. Ophthalmology. 1995;102(4):678-86.

143. Ebeigbe JA, Ebeigbe PN. The influence of sex hormone levels on tear production in postmenopausal Nigerian women. Afr J Med Med Sci. 2014;43(3):205-11.

144. Yazici H, Bulbul E, Yazici A, Kaymakci M, Tiskaoglu N, Yanik B, Ermis S. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction: is it really related to paranasal abnormalities? Surg Radiol Anat. 2015;37(6):579-84.

145. Eter N, Zerres K, Propping P, Roggenkamper P, Spitznas M. Severe persistent nasolacrimal duct obstruction: a typical finding in ADULT syndrome. Br J Ophthalmol. 2006;90(9):1206-7.

146. Becelli R, Renzi G, Mannino G, Cerulli G, Iannetti G. Posttraumatic obstruction of lacrimal pathways: a retrospective analysis of 58 consecutive naso-orbitoethmoid fractures. J Craniofac Surg. 2004;15(1):29-33.

147. Osguthorpe JD, Calcaterra TC. Nasolacrimal obstruction after maxillary sinus and rhinoplastic surgery. Arch Otolaryngol. 1979;105(5):264-6.

148. Cohen NA, Antunes MB, Morgenstern KE. Prevention and management of lacrimal duct injury. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(4):781-8.

149. Unlu HH, Goktan C, Aslan A, Tarhan S. Injury to the lacrimal apparatus after endoscopic sinus surgery: surgical implications from active transport dacryocystography. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124(3):308-12.

150. Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, Sivakumar S, Kubba H. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: a prospective case-control study. Am J Rhinol. 2003;17(2):111-4.

151. Lee JS, Lee H, Kim JW, Chang M, Park M, Baek S. Association of facial asymmetry and nasal septal deviation in acquired nasolacrimal duct obstruction in East Asians. J Craniofac Surg. 2013;24(5):1544-8.

152. Eyigor H, Unsal AI, Unsal A. The role of accompanying sinonasal abnormalities in the outcome of endonasal dacryocystorhinostomy. Am J Rhinol. 2006;20(6):620-4.

153. Sobel RK, Carter KD, Allen RC. Bilateral lacrimal drainage obstruction and its association with secondary causes. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014;30(2):152-6.

154. Kashkouli MB, Rezaee R, Nilforoushan N, Salimi S, Foroutan A, Naseripour M. Topical antiglaucoma medications and lacrimal drainage system obstruction. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2008;24(3):172-5.

155. Ali MJ, Joshi SD, Naik MN, Honavar SG. Clinical profile and management outcome of acute dacryocystitis: two decades of experience in a tertiary eye care center. Semin Ophthalmol. 2015;30(2):118-23.

156. Huber-Spitzy V, Steinkogler FJ, Huber E, Arocker-Mettinger E, Schiffbanker M. Acquired dacryocystitis: microbiology and conservative therapy. Acta Ophthalmol (Copenh). 1992;70(6):745-9.

157. Flanagan JC, Stokes DP. Lacrimal sac tumors. Ophthalmology. 1978;85(12):1282-7.

158. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1501-7.

159. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax. 2010;65(12):1045-52.

160. Guerrero-Plata A, Ortega E, Gomez B. Persistence of respiratory syncytial virus in macrophages alters phagocytosis and pro-inflammatory cytokine production. Viral Immunol. 2001;14(1):19-30.

161. Southern P, Oldstone MB. Medical consequences of persistent viral infection. N Engl J Med. 1986;314(6):359-67.

162. Bangham CR, McMichael AJ. Specific human cytotoxic T cells recognize B-cell lines persistently infected with respiratory syncytial virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(23):9183-7.

163. Becker Y. Respiratory syncytial virus (RSV) evades the human adaptive immune system by skewing the Th1/Th2 cytokine balance toward increased levels of Th2 cytokines and IgE, markers of allergy--a review. Virus Genes. 2006;33(2):235-52.

164. Fujishima H. Respiratory syncytial virus may be a pathogen in allergic conjunctivitis. Cornea. 2002;21(2 Suppl 1):S39-45.

165. Fertin C, Nicolas JF, Gillery P, Kalis B, Banchereau J, Maquart FX. Interleukin-4 stimulates collagen synthesis by normal and scleroderma fibroblasts in dermal equivalents. Cell Mol Biol. 1991;37(8):823-9.

166. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghow R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. J Clin Invest. 1992;90(4):1479-85.

167. Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH, Wakefield LM, Letterio JJ, Wynn TA. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. J Immunol. 2004;173(6):4020-9.

168. Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Koteliansky V, Shipley JM, Gotwals P, Noble P, Chen Q, Senior RM, Elias JA. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). J Exp Med. 2001;194(6):809-21.

169. McNees AL, Garnett CT, Gooding LR. The adenovirus E3 RID complex protects some cultured human T and B lymphocytes from Fas-induced apoptosis. J Virol. 2002;76(19):9716-23.

170. Chilvers MA, McKean M, Rutman A, Myint BS, Silverman M, O'Callaghan C. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium. Eur Respir J. 2001;18(6):965-70.

171. Cho GS, Moon BJ, Lee BJ, Gong CH, Kim NH, Kim YS, Kim HS, Jang YJ. High rates of detection of respiratory viruses in the nasal washes and mucosae of patients with chronic rhinosinusitis. J Clin Microbiol. 2013;51(3):979-84.

172. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;349(25):2431-41.

173. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, Se-Thoe SY, Ling AE, Leo YS, Leong HN. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. Br J Ophthalmol. 2004;88(7):861-3.

174. Carson JL, Collier AM, Hu SS. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. N Engl J Med. 1985;312(8):463-8.

175. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2012;26(1):1-6.

EKLER

EK 1:

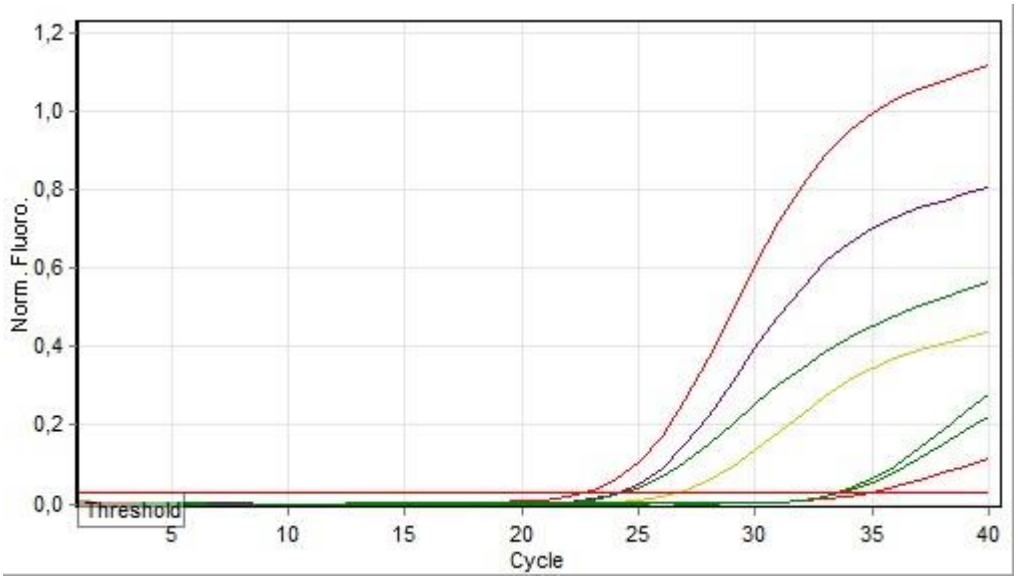
Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, kırmızı kanala ait orijinal sonuç çıktısı

Quantitation Report

Experiment Information

Run Name	FTD2015-09-16dokuburun
Run Start	16.09.2015 16:01:22
Run Finish	16.09.2015 17:32:55
Operator	
Notes	
Run On Software Version	Rotor-Gene Q Software 2.1.0.9
Run Signature	The Run Signature is valid.
Gain Green	5,
Gain Yellow	5,
Gain Orange	5,
Gain Red	5,
Machine Serial No.	0315130

Quantitation data for Cycling A.Red



No.	Color	Name	Type	Ct	Ct Comment	Given Conc (Copies)	Calc Conc (Copies)
14		pk	Unknown	26,69			
26		[redacted] burun	Unknown	35,02			
28		pk	Unknown	22,83			
56		pk	Unknown	24,23			
63		[redacted] doku	Unknown	33,68			
64		[redacted] burun	Unknown	33,88			
70		pk	Unknown	24,49			

Legend:
NEG (NTC) - Sample cancelled due to NTC Threshold.
NEG (R. Eff) - Sample cancelled as efficiency less than reaction efficiency threshold.

This report was generated by Rotor-Gene Q Series Software 2.3.1 (Build 49)

EK 2:

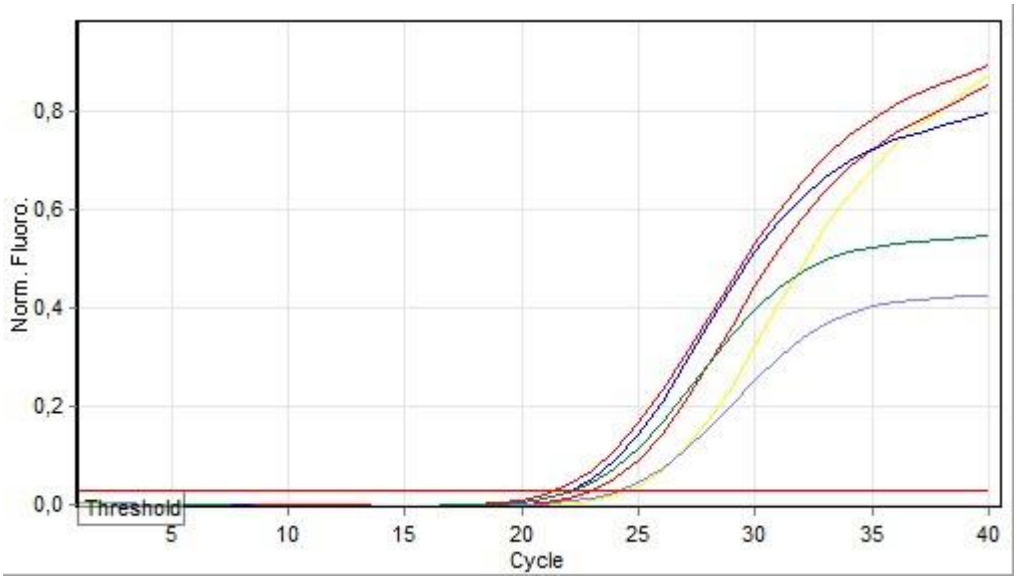
Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, yeşil kanala ait orijinal sonuç çıktısı

Quantitation Report

Experiment Information

Run Name	FTD2015-09-17
Run Start	17.09.2015 08:37:20
Run Finish	17.09.2015 10:09:21
Operator	
Notes	
Run On Software Version	Rotor-Gene Q Software 2.1.0.9
Run Signature	The Run Signature is valid.
Gain Green	5,
Gain Yellow	5,
Gain Orange	5,
Gain Red	5,
Machine Serial No.	0315130

Quantitation data for Cycling A.Green



No.	Color	Name	Type	Ct	Ct Comment	Given Conc (IU/ul)	Calc Conc (IU/ul)
14		pk	Unknown	24,55			
22		[redacted] burun	Unknown	21,41			
28		pk	Unknown	23,05			
42		pk	Unknown	22,09			
56		pk	Unknown	24,17			
70		pk	Unknown	22,23			

Legend:
NEG (NTC) - Sample cancelled due to NTC Threshold.

NEG (R. Eff) - Sample cancelled as efficiency less than reaction efficiency threshold.

This report was generated by Rotor-Gene Q Series Software 2.3.1 (Build 49)