

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİBER GAZI UYGULAMASININ HAVA YOLU ÜZERİNE
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TAHİR TULGA**

SAMSUN 2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİBER GAZI UYGULAMASININ HAVA YOLU ÜZERİNE
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZ
DR.TAHİR TULGA**

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.SENEM ÇENGEL KURNAZ**

SAMSUN-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan, bilimsel ve sosyal hiçbir desteği benden esirgemeyen, başta bölüm başkanım Prof.Dr. Mehmet Koyuncu olmak üzere değerli hocalarım; Prof.Dr. Teoman Şeşen'e, Prof.Dr. Yücel Tanyeri'ye, Doç.Dr. Sinan Atmaca'ya, Doç.Dr. Figen Başar'a ve Yd.Doç.Dr. Senem Çengel Kurnaz' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu araştırmayı yaparken; çalışmam boyunca bilgi ve deneyimiyle desteğini hiç esirgemeyen Yd.Doç.Dr. Senem Çengel Kurnaz' a ve Prof.Dr. Yücel Tanyeri'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmamın dizaynında ve uygulaması esnasında emeklerini benden esirgemeyen, bilgi birikimleriyle destek olan Veteriner Fakültesi Patoloji A.D. öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Tolga Güvenç ve asistanları Mehmet Önder Karayığit'e teşekkür ederim.

Çalışmama başlarken, bilgi ve deneyimiyle destek olan ve cesaret veren Veteriner Fakültesi Farmakoloji A.D. öğretim üyesi sayın Prof.Dr.Abdurrahman Aksoy'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde, dostluğunu ve emeğini benden esirgemeyen, ihtiyacım olduğunda hep yanımda olan hekim arkadaşlarıma ve KBB AD'nın değerli çalışanlarına saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Yaşamımın her aşamasında hep yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman fedakarlığa hazır olan aileme teşekkür ediyorum. Asistanlığımın 4. yılında kaybettiğim ve uzun hastalık süreci boyunca hastalığına rağmen hep bana destek olan babam Alaattin Tulga'yı saygıyla anıyorum.

Dr. Tahir Tulga

Samsun 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	II
ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİK	III
TÜRKÇE ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1) SOLUNUM YOLLARI	3
2.2) NÖROJENİK ENFLAMASYON, TAŞİKİNİNLER VE CAPSAİCİN	16
2.3) BİBER GAZI	23
3-MATERYAL – METOD	26
4-BULGULAR	31
4.1) BURUN	32
4.2) LARENKS	38
4.3) TRAKEA	44
4.4) AKCİĞER	50
5-TARTIŞMA	58
6-SONUÇLAR	68
7-KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

ACE	:	Anjiotensin Konverting Enzim
cAMP	:	Siklik Adenozin Mono-Fosfat
Ca⁺²	:	Kalsiyum
CGRP	:	Calsitonin Gene Related Peptid
CO₂	:	Karbondioksit
COX-2	:	Cyclooxygease-2
dej	:	Dejenerasyon
ECP	:	Eozinofilik katyonik protein
enf	:	Enflamasyon
Hip	:	Hiperemi
IL	:	İnterlökin
IP	:	İnositol fosfat
İV	:	İntravenöz
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LD₅₀	:	Deneklerin %50'sini öldüren doz
n	:	Sayı
NEP	:	Nötral Endopeptidaz
NGF	:	Nerve Growth Faktör
NK	:	Nörokinin
OC	:	Oleoresin Capsicum
PAF	:	Platelet aktive edici faktör
PGE	:	Prostaglandin E
PPT	:	Preprotaşikinin
SP	:	Substance P
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
TRP	:	Transient Reseptör Protein
TRPV	:	Transient Reseptör Potential Vanilloid Reseptör
VIP	:	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
5-HT	:	Serotonin

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

- Şekil 1** : Burun septumu
- Şekil 2** : Burun lateral duvar
- Şekil 3** : Burun Mukozası (Sillialı pseudostratifiye kolumnar epitel)
- Şekil 4** : Larenksin kıkırdakları
- Şekil 5** : Larinksin koronal kesiti
- Şekil 6** : Larenksin histolojik kesiti
- Şekil 7** : Akciğer anatomisi
- Şekil 8** : Trekeanın histolojik kesiti
- Şekil 9** : Akciğer histolojisi
- Şekil 10** : Taşikinin sentezi
- Şekil 11** : Solunum yollarında taşininlerle oluşan enflamasyon
- Şekil 12** : Nörojenik enflamasyonun şematik çizimi
- Şekil 13** : SP'nin immunmodülatuar etkisi
- Şekil 14** : TRPV1 reseptörü ve uyarımı
- Şekil 15** : Çalışmada kullanılan Sprague-Dawley cinsi rat
- Şekil 16** : Çalışmada kullanılan biber gazı
- Şekil 17** : Biber gazı uygulama aşaması
- Şekil 18** : Rat diseksiyonu
- Şekil 19** : Kontrol grubu ratta normal doku örnekleri
- Şekil 20** : Çalışma grubundaki bir rat burnunda enflamasyon ve dejenerasyonun görüldüğü kesit
- Şekil 21** : Burunda enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
- Şekil 22** : Çalışma grubundaki bir rat burnunda dejenerasyon gözlenmekte
- Şekil 23** : Burunda dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
- Şekil 24** : Burunda hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik
- Şekil 25** : Larenkste enflamasyon ve dejenerasyon
- Şekil 26** : Larenkste enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
- Şekil 27** : Larenkste dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
- Şekil 28** : Larenkste hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik
- Şekil 29** : Trakea kesitleri
- Şekil 30** : Trakeada enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik

- Şekil 31** : Trakeada dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
Şekil 32 : Trakeada hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik
Şekil 33 : Akciğer Kesitleri
Şekil 34 : Akciğerde enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
Şekil 35 : Akciğerde dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik
Şekil 36 : Akciğerde ödemi gösteren karşılaştırmalı grafik
Şekil 37 : Akciğerde hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik

- Tablo 1** : Deney grupları
Tablo 2 : Burunda enflamasyonu gösteren çapraz tablo
Tablo 3 : Burun dejenerasyonunu gösteren çapraz tablo
Tablo 4 : Burunda hiperemiyi gösteren çapraz tablo
Tablo 5 : Larinkste enflamasyonu gösteren çapraz tablo
Tablo 6 : Larenkste dejenerasyonunu gösteren çapraz tablo
Tablo 7 : Larinkste hipereminin değerlendirildiği çapraz tablo
Tablo 8 : Trakeada enflamasyonu gösteren çapraz tablo
Tablo 9 : Trakeada dejenerasyonu gösteren çapraz tablo
Tablo10 : Trakeada hipereminin değerlendirildiği çapraz tablo
Tablo 11 : Akciğerde enflamasyonu gösteren çapraz tablo
Tablo 12 : Akciğerde dejenerasyonu gösteren çapraz tablo
Tablo 13 : Akciğerde ödemi gösteren çapraz tablo
Tablo 14 : Akciğerde hipereminin değerlendirildiği çapraz tablo

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, tekrarlayan biber gazı uygulamasının hava yolunda gösterdiği etkilerin histopatolojik olarak gösterilmesidir.

Metod: Çalışmada, 42 adet Sprague-Dawley cins rat kullanıldı. Hayvanlar 3 gruba ayrıldı. 6 ratın yer aldığı Kontrol Grubuna tek doz serum fizyolojik uygulanırken, 18 ratın yer aldığı Tek Doz Grubu'na tek doz biber gazı, 3 Doz Grubu'nda yer alan 18 rata da 6 saat arayla 3 doz biber gazı aerosol olarak uygulandı. Kontrol grubundaki ratlara, serum fizyolojikten 12 saat sonra ötenazi uygulandı. Çalışma grubundakiler ise biber gazının son dozunu takip eden 12. , 24. ve 48. saatlerde, her seferinde 6 rat olmak üzere ötenazi uygulandı. Bu ratlara otopsi yapılarak doku örnekleri alındı ve bunlardan hazırlanan parafin bloklardan kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ile boyama yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede burun, larenks, trakea ve akciğer doku örnekleri değerlendirildi. Değerlendirmede, doku örneklerinde enflamasyon, dejenerasyon, hiperemi ve ödeme bakıldı. Bulgular semikantitatif olarak derecelendirildi. İstatistik değerlendirmede Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact Test kullanıldı.

Bulgular: Burun, larenks, trakea ve akciğerden elde edilen doku örnekleri incelendiğinde, belirgin enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi olduğu görüldü. Artan dozla bulgularda belirgin artış mevcuttu ($p<0,05$). Burun, larenks ve trakeada ödeme rastlanmazken, akciğerde tekrarlayan uygulamalarla artan ödem olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Bulguların süreyle olan ilişkisi değerlendirildiğinde, süre arttıkça hava yolu boyunca enflamasyonda anlamlı değişiklik yoktu ($p>0,05$), ancak dejenerasyon düzeylerindeki değişimin anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Burun ve trakeada hipereminin süreyle ilişkisi gözlenmezken ($p>0,05$), larenks ve akciğerde hipereminin süreyle ilişkili olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Akciğerde gözlenen ödem düzeyinin süreyle ilişkili olduğu görüldü ($p<0,05$). Burun, larenks ve trakeada tek doz grubunda maksimum etki 12. saatte gözlenirken, artan dozlarla bu etki enflamasyon açısından 24. saate kaydığı, hiperemi açısından ise sadece larenks ve trakeada 24. saate kaydığı gözlemlendi. Akciğerdeki bulgular değişkendi.

Sonuç: Burun, larenks, trakea ve akciğer doku örneklerinde enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi gözlenmektedir. Tekrarlayan dozlar bulgularda da artmaya neden olmaktadır. Bütün bu bulgular 48. saate kadar gözlenmektedir. Ödem yalnızca akciğerde gözlemlendi. Akciğerdeki ödem, 3 doz grubunda biraz daha belirgindi ve 24. saate kadar uzamıştı. Tekrarlayan uygulamalarla bulguların düzeyinde artış olduğu gibi bazı bulgular için maksimal etki 12. saate gözlenirken, bunu 24. saate kaydırmıştır. Artan dozlarla bulguların süresinin uzayabileceğini düşündürdü. Bu bulgular ışığında, biber gazına maruz kalan kişilerde en az 48 saat gözlem yapmak, oluşabilecek yakınmalara karşı önlem almak gerekir.

Dizin Terimleri: Biber gazı, taşikinin, rat, enflamasyon, dejenerasyon

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to show the histopatolojic effects of pepper spray on respiratory tract at repeated use.

Methods: 42 Sprague-Dawley rat were used in this study. The animals were divided into three groups. Serum physiologic was administrated to 6 rats that forms Control Group. One dose of pepper spray was administrated to 18 rats and they formed the Single Dose Group. Three doses of pepper spray with the time interval of 6 hours were administrated to 18 rats and they formed the Three Doses Group. The Control Group rats were euthanased at 12th hour after serum physiologic administration. The rats in pepper spray administrated group were euthanased at 12th, 24th and 48th hour following the last dose as to be 6 rats in each period. The respiratory tract was dissected en bloc from the autopsy material. Parafine blocks were prepared from tissue samples and the sections were dyed with Hemotoxylene-Eosine. Nose, larynx, trachea and lungs were evaluated histopatologically. Inflammation, degeneration, hyperemia and odema were evaluated with a semiquantitative scale. Statistical evaluation was made with Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact Test.

Results: When the tissue samples from nose, larynx, trachea and lung were evaluated, obvious inflammation, hyperemia and degeneration are found ($p < 0,05$). There was obvious edema at lung samples which was increasing with recurrent doses of pepper spray ($p < 0,05$), on the other side there wasn't any evidence of edema at nose, larynx and trachea samples. When we evaluate the relation of time and findings, there wasn't any relation between time and inflammation level ($p > 0,05$), but the changes at degeneration level were significant ($p < 0,05$). While there wasn't any relation between time and hyperemia at nose and trachea ($p > 0,05$), there was obvious relation at larynx and lung ($p < 0,05$). The odema seen at lung was related with time interval ($p < 0,05$). The maximum effect of pepper spray at nose, larynx and trachea was observed at 12 hours at Single-Dose Group, but by the increasing doses (Three-Dose Group) the peak level of inflammation was observed at 24 hour. Hyperemia in the three-dose group made a peak at 24th hour only in larynx and trachea.

Conclusion: We observed obvious inflammation, degeneration and hyperemia at all the respiratory tract. The increasing dose caused increased findings at respiratory tract. All these finding can be seen even at 48 hours. The odema was seen only at lung. The edema at lung was obvious at the three-doses group and by the increasing doses its maximum effect extends beyond 24 hours. While we see higher level of findings by increasing doses, the maximum effect of pepper spray extends from 12 hours to 24 hours. These results show us that duration of effects lengthens by increased doses. So that, patients exposed to pepper spray must be kept under observation it has to be taken measure against possible lethal side effects.

Key words:pepper spray, tachykinin, rat, inflammation, degeneration

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Capsaicin, solanacea familyasından Capsicum annum ya da Capsicum frutescens'den elde edilen ve "Oleoresin capsicum" (OC) olarak bilinen kırmızı biberden elde edilen bir yağdır. Suda çözünmez, alkol, eter ve kloroform gibi organik çözücülerde çözünür. Bu çözücülerle elde edilen, Capsaicin'in %1-10'luk solüsyonuna Biber Gazı denilmektedir.

Biber gazı, düşük konsantrasyonlarda göze direk teması yoğun irritasyona ve göz yaşarmasına neden olmaktadır. Direk temasa bağlı olarak burun, boğaz ve üst solunum yollarında irritasyona neden olur. Günümüzde, tüm dünyada polis güçleri tarafından biber gazı toplulukları dağıtmak ve tutuklama yapmak amacıyla kullanılmaktadır. Hızla oluşturduğu gözde yanma, gözleri kapalı tutma refleksi nedeniyle tutuklama işlemini kolaylaştırmaktadır. Solunum yollarındaki ve ciltteki irritasyon kişinin mukavemetini azaltmaktadır.¹³ Agresif tutuklamaların %90'ında polisin ve tutuklunun fiziksel yaralanma ihtimalini azaltmakta ve faydalı olmaktadır. Yaygın kullanımının temel nedeni; daha az ölümcül bir yöntem olduğuna inanılması ve biyolojik olarak vücuttan uzaklaştırılabilir bir madde olmasıdır. Polis departmanlarında yaygın kullanımına rağmen OC hakkında çok az sistemik çalışma vardır.^{13,20}

Yaygın kanı ölümcül olmadığı yönünde olsa da; biber gazına bağlı ölümlerin ve hayatı tehdit eden solunum yetersizliklerinin olması biber gazının kullanımının konusunda tartışmalara neden olmuştur.^{9,34,61} Maruz kalan kişilerde yandaş hastalıkların olması, uyuşturucu ve alkol kullanımı potansiyel yan etkileri arttırmaktadır. Ölümlerde en fazla suçlanan hipersensitivite ve altta yatan kronik hastalıklardır.²⁰

Biber gazı uygulamaları esnasında hedefteki kişi gaza maruz kalırken, havaya yayılan ya da rüzgarla taşınan biber gazı güvenlik güçleri tarafından da solunmaktadır. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde tekrarlayan maruziyetler sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Yine toplumsal gösterilerde, polisin yaygın kullanımlarında, göstericiler kısa ve uzun zaman aralıklarıyla tekrarlayan biber gazı uygulamalarına maruz kalabilmektedirler. Dolayısıyla bu çalışmada, biber gazı ve etken maddesi capsaicin tek ve çoklu dozlarda hava yolu boyunca etkilerini göstermeyi, enflamasyonun farklı bölgelerdeki sürecini takip etmeyi amaçladık. Nazal mukozadaki değişiklikler çeşitli

semptomlar oluşturarak kişilerde rahatsızlık oluştururken, vokal kordlardaki ve akciğerdeki enflamatuar değişiklikler hava pasajı ve havanın perfüzyonu üzerine olumsuz etki edip hayati riskler oluşturabilir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-SOLUNUM YOLLARI

Solunum yolları; burun, farinks ve larinksten oluşan üst solunum yolları ile trakea, bronş ve bronşiolardan oluşan alt solunum yollarının oluşturduğu taşıyıcı sistemle alveollerin oluşturduğu fonksiyonel sistemden oluşur.

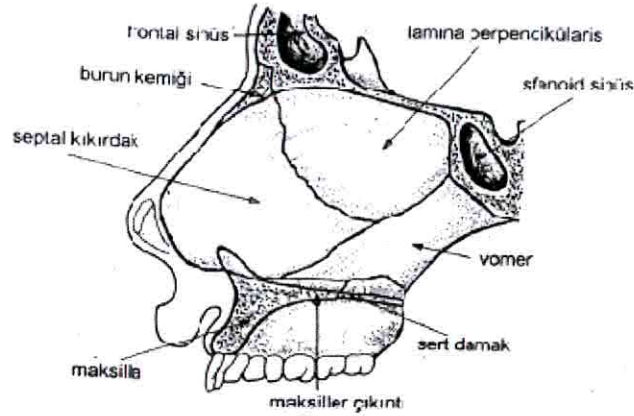
Burun Embriyolojisi:

Dört haftalık bir embriyonun yüzünde ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen, orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı görülebilir. Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Nazal çıkıntılardan invajinasyonla nazal girintiler oluşur. Bu taslak oral kavite ve nazofarinksten bukkonazal membranla ayrılarak gelişimin devam ettirir.^{36,47,54}

Burun Anatomisi:

Burun piramidi, yüzün ortasında yer alan, kemik ve kıkırdaklardan oluşmuş, altta tabanını naresler, tepesini burun kökünün oluşturduğu piramittir.^{36,47}

Kemik kısmı, maksillanın frontal çıkıntıları ve orta hatta birleşen nazal kemikler oluşturur. Frontal kemik de burun kökünde burun piramidinin yapısına katılır. Maksillanın ön kenarları, nazal kemiğin alt kenarları ile apertura piriformisi meydana getirir.^{28,45} Nazal piramidin kıkırdak kısmını üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar ve sesamoid kıkırdaklar oluşturur.

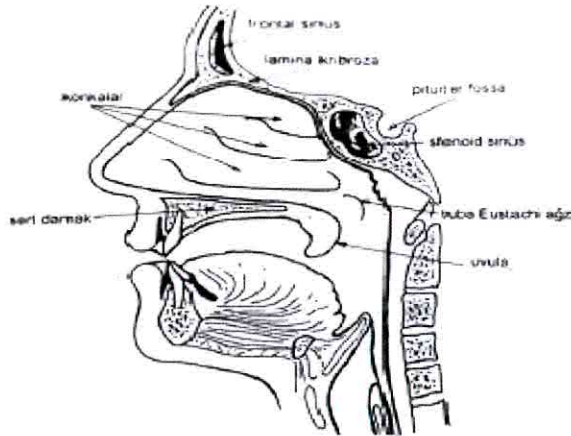


Şekil 1: Burun septumu (Cingi C. Kulak burun Boğaz Hastalıkları)

Nazal septum osteokartilaginöz bir iskeletten oluşup her iki nazal kaviteyi birbirinden ayırır. Membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşur. Septumu, üst arkada etmoidin lamina perpendikularisi, alt arkada vomer, önde septal (quadriangular) kıkırdak ve membranöz kolumella, altta maksiller ve palatin kemiğin nazal krestini oluşturur.⁷⁰ (Şekil:1)

Nazal kavite, anteriorda nostrillerden posteriorda koanalara kadar uzanan, orta hatta nazal septumla sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılan tüp şeklinde bir oluşumdur. Nazal vestibül, nazal kavitenin anterior girişinde yer alır. Nazal kavite tabanını maksillanın palatin çıkıntısı ve palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Tavanını anteriordan posteriora doğru frontonazal, etmoidal ve sfenoidal kısımlar oluşturur. Her iki nazal kavitenin medial duvarını nazal septum, lateral duvarını da alt, orta ve üst konkalar oluşturur.⁴⁷ (Şekil:2) Burun boşluğunun en dar kısmı nazal valv bölgesidir.¹⁶ Nazal kavitenin sağ ve sol kısmı nazal konkalarla alt, orta ve üst mecalara ayrılmıştır.⁴⁶

Burunun kanlanması, hem eksternal hem de internal karotid sistemden kaynaklanır. Alar bölge fasial arterin dalları tarafından beslenir. Burun sırtı oftalmik arterin dorsal dalı ve maksiller arterin infraorbital dalı sorumludur. Nazal septumu sfenopalatin arter ve kısmen de arteria palatina majörden beslenir. İnternal karotisin dalları olan anterior ve posterior etmoid arterler septumun anterosüperior kısmını kanlandırır. Fasial arterin süperior labial dalı da nazal septumun anterior kısmını besler. Nazal konkaların ve orta mecalın kanlanması başlıca sfenopalatin arter yoluyla olur. Lateral burun duvarının süperior kısmını anterior ve posterior etmoid arterler besler.^{39,73}



Şekil 2: Burun Lateral Duvar (Cingi C. Kulak burun Boğaz Hastalıkları)

Nazal piramidin duyuşal inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla, nazal septumun duyuşal inervasyonu da maksiler sinirin dalları yoluyladır.

Nazal kavitenin sempatik ve parasempatik inervasyonu; sempatik zincir medulla spinalisin gri cevherinden çıkarak, parasempatik ise ponstaki süperior salivatuvar nükleustan çıkarak Vidian sinire gelirler, oradan da sfenopalatin gangliona gelerek buradan postganglionik liflerle nazal mukozaya dağılırlar.⁴⁶

Burun Histolojisi:

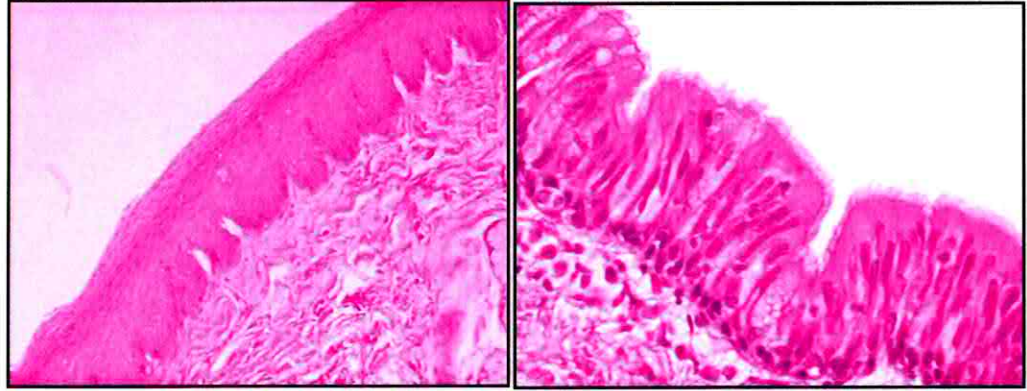
Burun histolojik açıdan 3 bölgeye ayrılır. (Şekil 3)

- 1- Vestibüler bölge
- 2- Respiratuvar bölge
- 3- Olfaktor bölge

Vestibül; ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren keratinize, çok katlı yassı epitelle kaplıdır.

Respiratuvar bölge mukozası silyalı yalancı çok katlı kolumnar epitelle örtülüdür. Bu mukozayı yüzeyden derine doğru epitelyum, lamina propria, submukozal tabaka ve periosteal tabaka oluşturur. Burun solunum epiteli özelleşmiş hücrelere sahiptir. Bunlardan biri silyalı epitelyum hücrelidir. Her epitelyum hücresinin apikal yüzeyinde 5-7µm uzunluğunda, dakikada yaklaşık olarak 800-1000 vuru yapan, 200 adet silya bulunur. Mukozanın bir diğer elemanı da epitelyum hücreleri arasına serpiştirilmiş halde bulunan, mukus sentezleyen goblet hücreleridir.^{33,39}

Mukozanın damar ve sinirleri lamina proprianın altındaki submüköz tabakada yer alır. Submüköz tabaka burnun farklı yerlerinde farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu bölge alt konkadır. Konka histolojisinin önemli bir karakteristik özelliği de mukozada yer alan çok sayıda ince duvarlı, düz kaslarla çevrili venöz sinüslerin bulunmasıdır. Alt konkada venöz sinüsler, orta konkada ise submüköz bezler fazladır. Parasempatik innervasyon ve nöropeptidlerin uyarımıyla venöz sinüsler kanla dolduğunda mukoza kalınlığı artar ve dolayısıyla konka büyüklüğü artar.⁴⁶



Şekil 3: Burun Mukozası (Silyalı pseudostratifiye kolumnar epitel) (California Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü Arşivinden - <http://meded.ucsd.edu/hist-img-bank/index.htm>)

Olfaktor bölge koku duyusunun alındığı bölgedir ve insanda yaklaşık 2.5cm² olup, 50 milyon koku algılayıcı reseptör hücre içermektedir. Bu bölgede koku epitelinden 60 µm kalınlığındaki mukus tabakası içine uzanan silyalar bulunmaktadır. Olfaktör epitelde bulunan Bowman salgı bezlerinin ürettiği bu lipidden zengin mukus tabakası, anatomik bölgenin yüzeyini kaplar ve kokuların reseptöre taşınmasına yardımcı olur. Olfaktör epitelde; birincil olfaktör nöronlar, Bowman bezleri, destek hücreleri, bazal hücreler ve mikrovillüs hücreleri bulunur.^{33,39}

Burun Fizyolojisi:³⁹

Burunun üç temel fonksiyon olarak solunum, koku alma ve savunma fonksiyonları sayılabilir. Burun ayrıca konuşmaya da etki eder.

1- Nasal hava akımı ve nazal rezistans

Solunum sistemi rezistansının %50'sinden burun sorumludur.

2- Nasal siklus

Nazal siklus, 2-6 saat'de bir burnun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olmasıdır.⁴⁶

3- Solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi

4- Solunan havanın temizlenmesi ve alt solunum yollarının korunması

5- Koku alma

6- Konuşma

Fonasyon larenksten başlamaktadır, ancak primer larengeal sesler burun, farenks ve oral kavitedeki rezonans ile modifiye olur.

Larenks Embriyolojisi:

Larenks ve trakeobronşial ağacın embriyolojik gelişimi 4. haftada median larengotrakeal yarık şeklinde farenks ventral duvarından başlar. 7. ve 8. haftalarda şekillenme belirginleşir.

Supraglottik bölge 3. ve 4. brankiyal arklardan, glottis ve subglottik bölge de 5. ve 6. brankiyal arklardan gelişir. Bu nedenle, bu bölgelerin vasküler, lenfatik ve sinirsel yapıların anatomik kaynakları da farklıdır.²⁹

Epiglot fetal hayatın 15. haftasında görülür. Farenks tabanının mezoderminden gelişir.⁵⁵

Larenks Anatomisi:

Larenks hava ve yemek pasajlarının kesişim yerinde bulunur. Kompleks yapısı ile hava yolu koruması, solunum ve fonasyon gibi etkin fizyolojik fonksiyonlar üstlenmiş bir organdır. Larenksin temel yapısında kemikler, kartilajlar ve ligamentler yer alır.^{1,18,29,55,57} (Şekil 4-5)

Larenks temel olarak 3 kompartımandan oluşur; vokal kordların üzerinde kalan supraglottik bölge, vokal kordların bulunduğu glottik bölge, vokal kordlardan 1. trakeal halkaya kadar olan subglottik bölgedir.

Larenksin İskelet Çatısı

Hyoid kemik:

Larenksin ekstrensek kasları ve tirohiyoid membran bu kemiğe tutunur. Hiyoid kemik korpus, kornu minus ve kornu majus olmak üzere üç kısımdan oluşur.

Larenks kıkırdakları; ^{18,38}

-Tek kıkırdaklar:

Tiroid kıkırdak

Krikoid kıkırdak

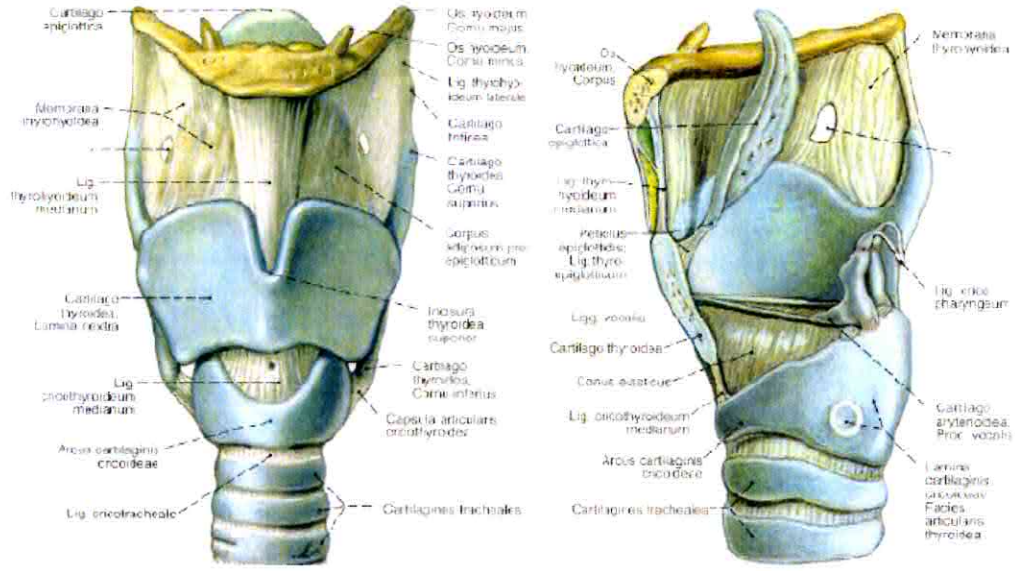
Epiglot

-Çift kıkırdaklar: ^{18,38}

Aritenoid kıkırdaklar

Kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkırdağı)

Kuneiform kıkırdaklar (Wrisberg kıkırdağı)



Şekil 4: Larenksin kıkırdakları (*Foramen Tyrohyoidea) (Sobotto'dan)

Larenksin Ligamentleri; (Şekil:4)

1. Ekstresek Ligamentler ³⁵

- Tirohyoid membran ve ligamentleri
- Krikotiroid membran ve ligamentleri
- Krikotrakeal ligament
- Tiroepiglottik ligament
- Hyoepiglottik ligament

2. İntrensek Ligamentler

- Kuadrangüler membran
- Triangüler membran (konus elastikus)
- Vokal ligament

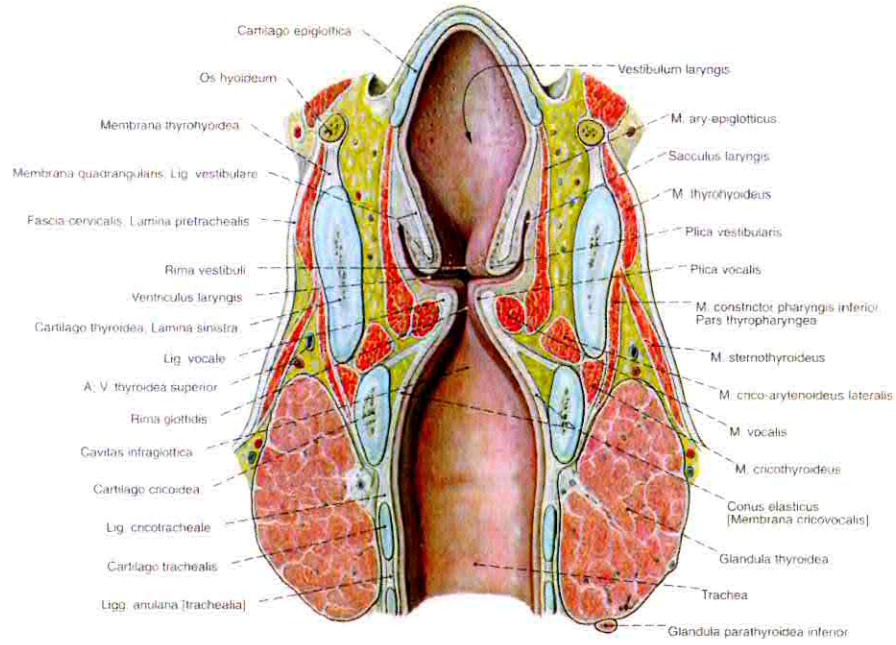
Larenksin Kasları; ^{18,35}

1.Ekstresek Kaslar:

Depresörler: M. Sternohyoideus, M. Tirohyoideus, M.Omohyoideus, M. Sternotiroides

Elevatörler: M. Geniohyoideus, M. Digastrikus, M. Milohyoideus, M. Stilohyoideus, M. Hyoglossus, M. Genioglossus

2.İntrensek Kaslar: Krikotiroid, posterior krikoaritenoid, lateral krikoaritenoid, aritenoid, tiroaritenoid kaslardır.



Şekil 5: Larinksin koronal kesiti (Sobotta'dan)

Larenksin Kanlanması

Larenksin beslenmesi, superior ve inferior larengeal arterlerden sağlanır.

Superior larengeal ven, superior tiroidal venle internal juguler vene; inferior larengeal ven, inferior tiroidal venle sol brakiosefalik vene drene olur.^{35,57}

Larenksin İnnervasyonu

Larenks, motor ve sensitif sinirlerinin tamamını N. vagustan alır. N. vagus, superior larengeal ve inferior larengeal sinir adında larenkse dallar gönderir.

N. larengeus superior, ekstra larengeal internal ve eksternal dallara ayrılır. İnternal dal duyuşal lifleri içerir ve larenksin sensitif innervasyonunu sağlar. Eksternal dalı ise motor daldır ve M. Krikotiroideus'u innerve eder.

N. larengeus inferior (nervus rekürrens), krikotiroid kas dışında larinksin bütün intrinsek kaslarının innervasyonunu sağlar. Larenksin eksternal kasları Ansa Cervicalis tarafından innerve edilir.^{35,57}

Larenks Histolojisi:

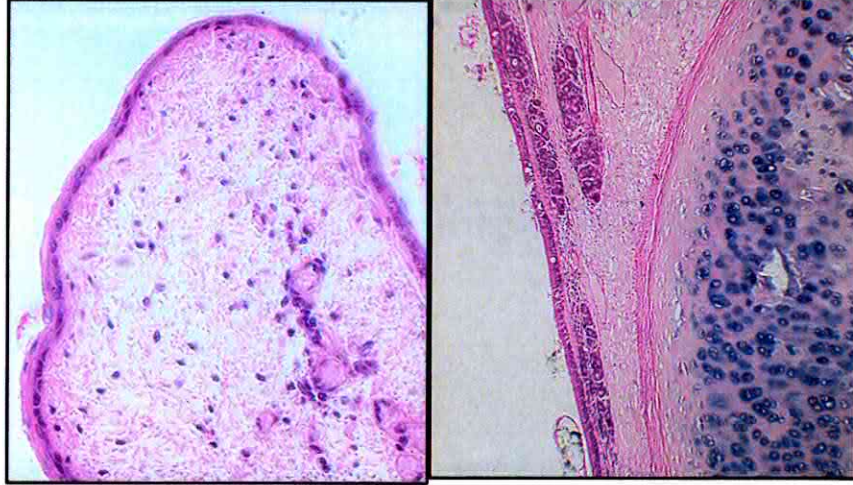
Larenksin iskeletini kıkırdaklar oluşturur. Tiroid, aritenoid ve krikoid kıkırdak hiyalin tipte olup, epiglot ve diğerleri ise elastik tiptedir. Hiyalin kıkırdaklar

yaşlanmayla kalsifikasyona uğrayabilir. Ayrıca tiroid kıkırdak da erişkinlikle beraber yaşlanmayla giderek kemikleşir.³⁸

Epiglottun lingual yüzünün tamamı ve larengeal yüzünün üst tarafı çok katlı skuamöz epitel ile kaplıdır. Larengeal yüzün alt kısımlarında epitel respiratuar epitele dönüşür. Epitel altında lamina propriada serömüköz bezler yer alır. Vokal kordlar çok katlı skuamöz epitel ile kaplıdır. Bant ventriküller ve ventriküller ise sillli respiratuar tipte epitel ile döşelidir. Her iki epitel arasındaki geçişler keskin olabilir ya da arada bir geçiş bölgesi bulunabilir. Respiratuar tipte epitel ile döşeli alanlarda parçalar halinde skuamöz epitel alanları yer alabilir.³³ (Şekil:6)

Vokal kordlar aşağıdaki yapılardan oluşan çok katmanlı bir yapıdadır:

1. Keratinize olmayan çok katlı skuamöz epitel
2. Lamina proprianın yüzeysel tabakası (Reinke boşluğuna uyar)
3. Lamina proprianın orta tabakası (çoğunlukla elastik lifler)
4. Lamina proprianın derin tabakası (çoğunlukla kollagen lifler)
5. Vokalis kası.



Şekil 6: Larenksin histolojik kesiti (California Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü

Arşivinden - <http://meded.ucsd.edu/hist-img-bank/index.htm>)

Lamina proprianın derin ve orta tabakası, trianguler membranın üst serbest kenarı olan vokal ligamenti meydana getirir. Lamina proprianın orta tabakası anteriorda ve posteriorda sırasıyla, anterior makula flava ve posterior makula flavayı oluşturacak şekilde kalınlaşmıştır. Bunların vokal kordların uç bölümlerini, vibratuar hasardan

koruyan yastıklar şeklinde işlev gördükleri düşünülmektedir.³³

Mekanik olarak ise vokal kordlar, üç tabaka olarak davranır:^{33,38}

1.Örtü; skuamöz epitel ve lamina proprianın yüzeyel tabakası

2.Geçiş bölgesi; lamina proprianın orta ve derin tabakaları

3.Gövde; vokalis kası

Matür skuamöz epitelin kalınlığı değişkendir ve 5-25 hücre arasındadır. Normalde parakeratoz veya ortokeratoz yokken, irritan maddelere uzun süreli maruziyet sonucunda parakeratoz odakları oluşabilir. Epitel dar sitoplmalı ve ovoid nukleuslu hücrelerden meydana gelen bir bazal tabaka içerir. Normalde mitozlar bazal tabakada sınırlıdır. Larengeal mukoza matürleştikçe skuamöz hücreler de yüzeye doğru migrasyon gösterirler. Bu hücreler poligonal şekilli, geniş eosinofilik sitoplazmalı ve normokromatik nukleuslu yapıdadır. Nukleolus görülebilir. Fiksasyon ile oluşan büzüşme nedeniyle komşu hücrelere uzanan çok sayıda sitoplazmik uzantılar belirginleşir. Bu uzantılar nedeniyle burası epitelin en geniş tabakası olup malpighi tabakası ismini alır. Yüzeyel tabaka ise bir iki sıralı yassılaştırmış ve küçük kondanse nukleuslu hücrelerden meydana gelir.³³

Larenks Fizyolojisi:^{35,38}

Solunum fonksiyonu: Larenks, solunum yolunun bir parçası olarak görev yapar. İspirasyon, n. larengeus inferiorun uyarılıp glottisin açılmasıyla başlar.

Sfinkter fonksiyonu: Solunum ve sindirim yolları farenkste çapraz yapar. Bu yapı aşağı solunum yolunun korunmasını gerektirir. Bu fonksiyonu larenks üstlenir. Yutma sırasında larenksin kapanması larenks fizyolojisinin en vital yönü olup sıvı ve katı gıdalara karşı akciğerleri korur. Bu larenksin esas ve primitif işlevidir

Fonasyon fonksiyonu ve konuşmada rolü: Larenksin en ileri fonksiyonu olarak kabul edilir. Konuşma işlevi jeneratör sistem, vibratör sistem ve rezonatör sistemin kombine olarak çalışması ile meydana gelir.

Yutmaya yardımcı rolü: Yutma esnasında adalelerin sfinkter etkisi ile larenks girişi kapanır ve lokmanın özefagusa girişine yardımcı olur.

Öksürük ve ekspektoratif fonksiyon: Glottisi kapatıp solunum kaslarıyla intrapulmoner basıncı artırır ve öksürük refleksiyle solunum yollarındaki sekresyonu veya yabancı partikülleri dışarı atar.

Emosyonel fonksiyon: Larenks, kişinin psikolojik durumuna göre ses ve konuşmada değişiklikler yaparak kişinin ruhsal durumunu gösterebilir.

Dolaşıma yardımcı fonksiyon: Trakeobronşial sistemdeki basınç değişikliklerinin etkisi ile kan dolaşımına bir pompa gibi etki yapar.

Fiksatif fonksiyon: Larenksin tespit fonksiyonu, karın ve göğüs kaslarının daha fazla kasılabilmesine olanak verir. Bu amaçla larenks kapanarak intratorasik basıncın artırılmasına yardım eder.

Akciğer ve Trakeanın Embryolojisi:

Embriyonal gelişimin 4. haftasında, laringotrakeal tüpün kaudal sonunda gelişen ampul benzeri akciğer taslağı, kısa zamanda iki adet düğme benzeri bronş tomurcuklarına ayrılır. Bu endoderm kökenli tomurcuklar, plevra boşluklarının taslağı olan perikardiyoperitoneal kanallara doğru lateral olarak büyürler. Çevre splanknik mezenimle birlikte bronş taslakları, bronşlara ve akciğerlerdeki dallarına farklılaşırlar.⁵⁵

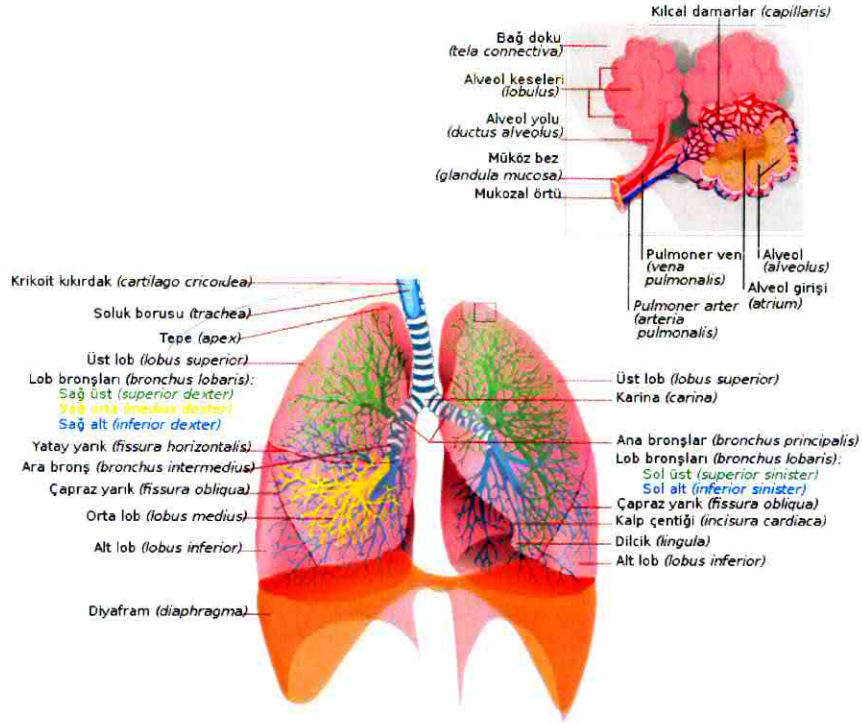
Akciğer ve Trakea Anatomisi:

Trakea; duvarına gömülmüş bir dizi U şeklinde hiyalin kıkırdakların oluşturduğu ortalama 13cm uzunluğunda borudur. Servikal 6. vertebra hizasında larenksle birleşir.

Üst hava yolu ve trakeadan süzülen havanın yolculuğu akciğerler son bulur. (Şekil:7) Kalbin solda yerleşmesi nedeni ile sağ akciğer biraz daha büyüktür; ancak volüm olarak belirgin farkları yoktur. Sağ akciğerde 3, sol akciğerde 2 lob bulunur. Sağ akciğer üst, orta ve alt lobdan oluşurken; sol akciğer üst ve alt loblardan oluşur. Sol akciğerdeki lingula, sağ akciğerde yer alan orta lobun karşılığı olarak değerlendirilir. Sağ akciğerde üst lobda apikal, anterior ve posterior, orta lobda medial ve lateral, alt lobda süperior, anterobazal, posterobazalmediobazal ve laterobazal olmak üzere 10 segment vardır. Sol akciğerde ise üst lobda anterior, apikobazal, inferior lingula, süperior lingula, alt lobda süperior, anteriomedial, lateral, süperior ve inferior olmak üzere 8 segment bulunur. Akciğerin giriş kısmına hilus pulmonis adı verilir. Hilus içerisinde akciğere giren ve çıkan yapılardan pulmoner arter ve venler, bronş, lenf

damarları, bronşial arter ve sinirler yer alır.^{2,7,59}

Akciğerlerin anatomik yapısının temelini pulmoner arter, ven ve bronştan oluşan bronkopulmoner segmentler oluturur. Her bir segment, yapı ve fonksiyon açısından ayrı, bağımsız bir birimdir ve akciğerin anatomik, fonksiyonel bölümüdür. Ana bronşlar akciğere girdikten sonra lob bronşlarına, lob bronşları da segment bronşlarına dallanır.⁷



Şekil 7: Akciğer anatomisi

(http://tr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dosya:Respiratory_system_complete_tr.svg&filetimestamp=20100125145034)

Akciğer kanlanmasını pulmoner ve bronşial arterler sağlar. Pulmoner arterler, pulmoner truncustan köken alıp akciğerlere deoksijene kan taşır. Pulmoner arter ana bronşun posterolateralinde ilerler ve lobar ve segmental dallar verir. Pulmoner arterlerin terminal dalları alveol duvarlarında kapillerlere ayrılır. Bronşial arterler bronşial ağacın bağ dokusuna kan sağlar. Bu küçük damarlar bronşların posteriorunda seyredip respiratuar bronşiol olarak sonlanan en distal kısımlarına kadar uzanırlar. Sol bronşial arter torasik aortadan, sağ bronşial arter ise posterior interkostal arter ile beraber bir truncus olarak ya da sol bronşial arterden çıkar.^{2,59}

Akciğerin venöz dönüşü, Pulmoner Venler'le kalbin sol atriumuna ve Bronşial Venler'le de Azygos ve Hemiazygos venlerinedir.^{2,7,59}

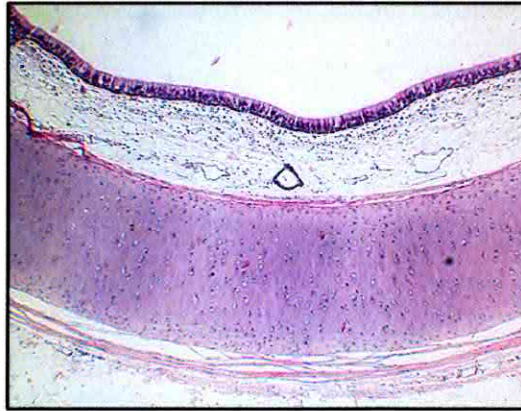
Trakeanın innervasyonunu N.Vagus ve sempatik truncus sağlar. Akciğerler ve visceral plavra anterior ve posterior pulmoner pleksuslar tarafından innerve edilirler. Bu pleksuslar sempatik truncus ve parasempatik (N. Vagus) liflerden oluşurlar.^{2,59}

Akciğer ve Trakea Histolojisi:

Trakea tipik solunum yolu epiteliyle kaplıdır. Lamina Propriada 16-20 adet U şeklinde hiyalen kıkırdak vardır. Fibroelastik ligamanlar ve düz kas lifleri kıkırdaklar arasında bağlantıyı sağlar.³³

Her primer bronş ikiye ayrılarak 9-12 kez bölünür. Böylece her dal, çapı yaklaşık 5 mm oluncaya kadar incilir. Bronş mukozası kıkırdak ve kasların düzenlenişi dışında yapısal olarak trakea mukozasına benzer. Bronşlarda kıkırdakların şekli trakeaya göre daha düzensizdir; ancak büyük bronşlarda kıkırdak halkaları lümeni tam olarak sarar.

Bronş çapı azaldıkça kıkırdak halkaların yerini, hiyalin kıkırdak plakları ya da adaları alır. Epitelin altındaki bronş lamina propriasında birbirini çaprazlayan spiral düz kas demetleri yer alır. Solunum bölgesine yaklatıkça, iletili bölümün duvarındaki düz kas demetleri daha da belirginleşir.



Şekil 8: Trekeanın histolojik kesiti

(<http://www.iupui.edu/~anatd502/Labs.f04/epithelia%20lab/Epithelial%20Lab.html>)

Lamina propria elastik liflerden zengindir ve boşaltım kanalları bronş lümenine açılan çok sayıda seröz ve müköz bezler içerir. Lamina proprianın içinde ve epitel hücrelerinin arasında çok sayıda lenfosit bulunur. Ayrıca lenf düğümükleri de vardır ve bunlar özellikle bronşların dallanma noktalarında çok sayıda bulunurlar.

Bronşlar histolojik olarak üç tabaka gösterirler;

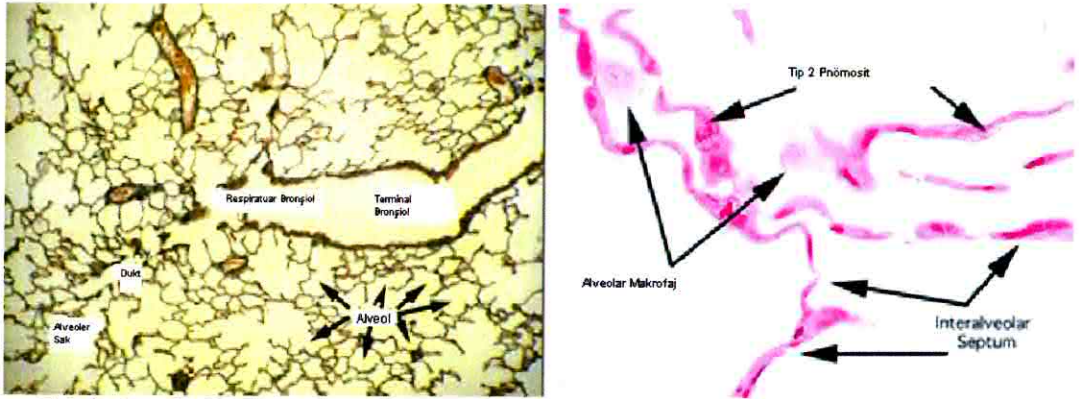
1-Tunika Mukoza

2-Tunika Submukoza

3-Tunika Adventisya

Tunika mukoza, lamina epitelyalis ve lamina propriadan oluşur.

Bronşlar solunum epiteli ile döşelidir. Solunum epiteli, altı farklı tip hücreden oluşan, yalancı çok katlı sili-silindirik-goblet hücreli epiteldir. Solunum epitelinde, silli silindirik hücreler (% 30), goblet hücreleri (% 30), bazal hücreler (% 30), fırçamsı hücreler (% 3), seröz hücreler (% 3) ve küçük granüllü hücreler (% 3-4) bulunur.



Şekil 9: Akciğer histolojisi (Histoloji Dünyası web sayfasından) (www.histology-world.com)

Çapı 5mm'den küçük hava yolları artık yerini bronşiolle bırakır. Bronşlardan farklı olarak bronşiollede Clara hücreleri yer alır. Daha sonra bronşiolle yerini alveollere bırakır. Alveolar kanallar alveolar sacculuslara açılır. Alveolar kanal ve alveoller, çok ince duvarlıdır ve duvarları tek katlı yassı görünümlü alveol hücresiyle kaplıdır. Alveoller arasındaki septuma İnteralveolar Septum denir ve bu septumu 5 temel hücre tipi yapar. Bunlar; endotel hücreleri (%30), tip I alveolar hücreler (%8), tip 2 alveolar hücreler (%16), fibroblast ve mast hücrelerini içeren interstisyel hücreler (%36) ve alveolar makrofajlardır (%10). Alveoller ise temel olarak tip I alveolar hücreler (%97), tip 2 alveolar hücreler (%3) oluşturur.³³

Akciğer Fizyolojisi:

Solunum sisteminin amacı oksijenin atmosferden alınarak dokulara taşınması ve karbondioksitin atılması sürecidir. Canlılar enerji ihtiyaçlarını karşılayabilmek için oksijene ihtiyaç duyarlar. Gaz değişimi solunum sisteminin en iyi bilinen görevidir.

Bunun yanında solunum sistemi organizmanın pH ve sıcaklığının düzenlenmesine de etkilidir. Kandan solunum mekanizması ile CO₂ elimine edildikçe pH yükselir. Tersine kanda CO₂ artışı pH değerini düşürerek asidoza neden olur. Ayrıca solunum ile dışarıya ısıtılmış ve nemlendirilmiş hava verilmesi, sıcaklık ve su buharı kaybına da yol açmaktadır.

Akciğerler gazdeğişimi 3 ana olay aracılığı ile yaparlar:

- 1) Ventilasyon: Havanın akciğerlere girip çıkması,
- 2) Perfüzyon: Kanın akciğer kapiller yatağından akması,
- 3) Difüzyon: Kapiller kanı ile alveoller arasında gaz alış-verişi.

Akciğerler bir balon gibi kollabe olacak ve içindeki havayı trakea yoluyla tamamen boşaltacak şekilde özelleşmiş elastik bir yapıya sahiptir. Göğüs boşluğunda akciğerlerin hareketlerini kolaylaştıran ince bir plevra tabakası ile çevrelenmiş bir haldedir. Akciğer parankimi içinde bulunan elastin ve kollajen lifler akciğerlere elastik kuvvet sağlarlar. Bu lifler akciğerler genişlediği zaman açılır ve genişlerler.⁵⁹

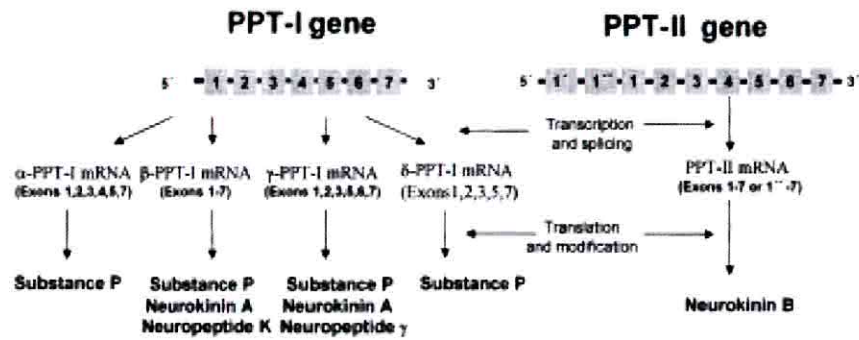
2.2- NÖROJENİK ENFLAMASYON, TAŞİKİNİNLER VE CAPSAİCİN

Nörojenik enflamasyon, sensitif nöronlardan salınan mediatörlerle oluşan enflamatuar süreçtir ve hava yolunda ilk kez Lundberg ve ark. (1983) tarafından tanımlanmıştır.⁴⁰ Enflamasyona yatkın bütün dokular, nörotransmitterlerle dolu nöronlar içerir. Bu nörotransmitterler enflamasyonun bütün aşamalarında yer alır. Ağrı ve enflamasyondaki nöronal komponentler, enflamasyonun belirleyici öğelerindedir.¹⁴

Taşikininler; cilt, mukoza ve visseral organların sinir sonlanmalarında bulunan, vazodilatasyon, ekstrasvazasyon, enflamatuar hücre migrasyonu ve ağrı yapan potansiyel mediatör polipeptidlerdir. Hem memelilerde hem de memeli olmayan hayvan gruplarında bulunmaktadır ve memelilerde sentezlenen taşikininlere nörokinin denilmektedir.³⁰ Taşikininler, mekanik veya kimyasal uyarana yanıt olarak santral ve periferik afferent sinir terminallerinden salınırlar, bu nedenle de enflamasyonun semptomlarının oluşmasında ve patofizyolojisinde önemli görev alırlar.¹⁴

İnsan nöron terminallerinde 5 çeşit taşikinin yer alır; Substance P (SP), Neurokinin (NK) A, NK B, Neuropeptide (NP) K ve NP γ .^{3,30}

NK reseptörleri; NK1, NK2 ve NK3 'tür. SP genellikle NK-1 reseptörüne, NKA NK-2 reseptörüne, NKB de NK-3 reseptörüne bağlanır. Hepsi bir veya birkaç G-Proteinine bağlı olarak yüksek afinite ve sinyal iletimi sağlarlar.⁶⁰ NK-1 reseptörü, lenfoblast, postkapiller venüllerde ve akciğer dokusunda klonlanmıştır ve stimülasyonu vazodilatasyona, plazmadan ekstrasvazyona ve inflamatuvar hücre migrasyonuna neden olur.^{3,12,30} NK-2 reseptörü, akciğer parankimi ve sekonder bronşiolardan, trakea, jejunum ve mideden klonlanmıştır ve stimülasyonunun düz kaslarda kontraksiyon ve bronkokonstrüksiyon yaptığı düşünülmektedir.^{4,8} NK-3 ise beyin dokusundan klonlanmıştır, ancak fonksiyonu hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır.¹⁴ Her üç reseptör arasında da yapı bakımından benzerlik vardır ve bu reseptörlerin uyarılması, inositol fosfat (IP) ve cAMP'nin hücre içinde artmasına neden olur.^{12,30} Neuropeptide (NP) K ve NP γ 'nın fonksiyon ve fizyolojileri hakkında bilgiler oldukça kısıtlıdır.^{3,30}



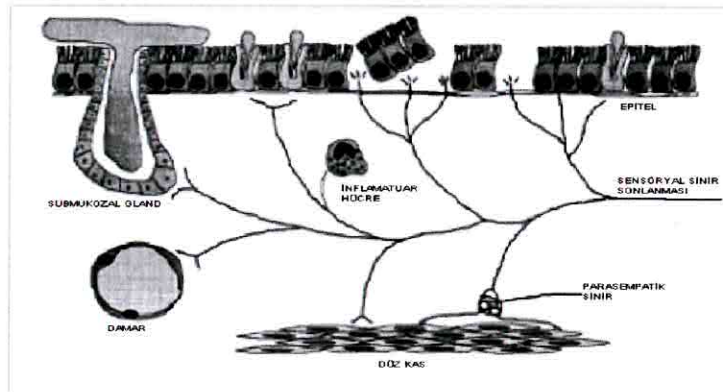
Şekil 10: Taşikin sentezi³⁰

Taşikinler iki farklı gen ile kodlanır: Preprotaşikin gen (PPT-1 veya PPT-A diye de adlandırılır) SP, NKA, NPK ve NP γ 'yı kodlarken, PPT-2 (PPT-B olarak da bilinir) gen NKB'yi kodlamaktadır. (Şekil:10) Taşikinler ve Kalsitonin Gen İlişkili Polipeptid (CGRP) büyük ve yoğun veziküllerde depolanıp sinir sonlanmalarına transfer edilir. Bunların salınımı farklı etkenlerle uyarılır; capcaisin, histamin, elektriksel stimulus, düşük pH, formolin, toluene diisosiyanat, bradikinin, methakolin, lökotrien ve sigara dumanı gibi.^{8,14,30,41}

Capsaicin, sigara dumanı ya da elektriksel stimulus ile plazma proteinlerinin ekstrasvazyonunun arttığı ve enflamasyon başladığı hem üst hem de alt hava yolunda gösterilmiştir. Ekstresek SP uygulaması, capsaicin uygulaması ve elektriksel uyarı

taklit eder. Yapılan çalışmalarda; soğuk hava, hipertonic salin solusyonu ve hiperpne, capcaisine duyarlı sinir liflerini uyardığı ve etkilerinin taşikinin reseptör antagonistleriyle engellenebildiği gösterilmiştir.⁴⁰ Vagus'un elektriksel uyarımı, SP salınımını ve NK1 reseptör reaktivitesini arttırmaktadır.^{12,30}

Taşikininlerle ilgili bilgilerin çoğu astma ve alerjiyle ilgili yapılmış çalışmalardan elde edilmiştir. Alerjen maruziyetiyle akciğerde artmış SP, NKA salınımı ve artmış PPT-1 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.^{8,30} Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın (KOA) patofizyolojisinde sensitif sinirlerden artmış nöropeptid (nörokinin A ve substance P) salınımı gözlenmiş, plazmada ve bronkoalveoler lavajda artmış seviyeleri gösterilmiştir.⁴⁸ KOA'da görülen bu nörosensitif enflamasyon, kimyasal, mekanik ya da elektriksel stimülsle başlatılabilir. Capsaicinle sensitif sinirlerin aktivasyonu, aksonal refleksle veya direkt olarak terminal sinirlerden nöropeptid salınımına neden olur. Taşikininler, düz kaslarda kontraksiyona, ekstrasvazyona, vazodilatasyona, ödeme, artmış mukus sekresyonuna, inflamatuvar hücrelerin artmış aktivitesine neden olur.⁵³ (Şekil:11) Quintana ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ratlara capsaicin uygulanmış. Capsaicin reseptör antagonisti olan Capsazepin ile profilaksi uygulanan hayvanlarda MRI ve bronkoalveoler lavaj sonuçları ile elde edilen verilere göre capsaicinin etkisinin tamamen engellendiği görülmüştür. Diğer grupta anlamlı bir şekilde artmış inflamatuvar süreç ve mukoid sekresyon gözlenmiştir.⁵¹

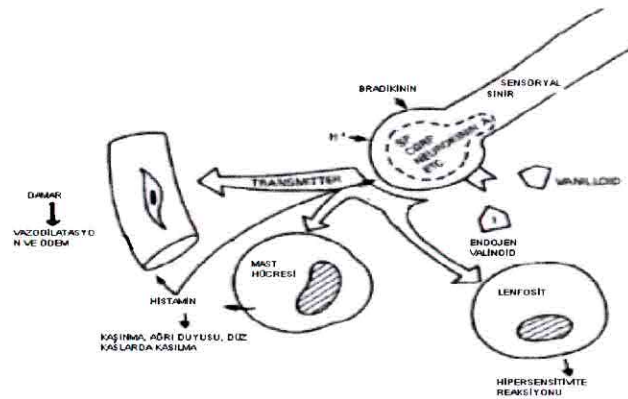


Şekil 11: Solunum yollarında taşikininlerle oluşan enflamasyon ⁵

Capsaicinle oluşan enflamasyonun en önemli sebeplerinden birisi de sensitif sinir sonlarından Substans P (SP) salınımıdır. SP venüllerden plazma kaçağına neden

olur, böylece dokuda ödem oluşumuna yol açar. SP artışıyla endotel hücrelerindeki endotelial gap junctionlar azalır, bu da plazma kaçağı dolayısıyla da ödem anlamına gelir. Capsaicin, Goblet hücrelerinden de mukus salınımını artırır. Guo ve ark. yaptığı bir çalışmada, İV capsaicinden sonra rat trakeasında 3-5-7. günlerde histopatolojik inceleme yapılmış. 1. gün goblet hücre sayısında azalma ancak sekresyon salınımında çok artış olduğu görülmüştür. Daha sonra, tekrar mukogenez başladığı, hücrelerin şekilleri ve boyutları değiştirdiği gözlenmiştir. Bunu takiben, Goblet hücrelerinde sayıda ve sekresyondaki artmaya bağlı hipertrofide artış gözlenmiştir. Capsaicin enjeksiyonundan 20 dakika sonra endotellerdeki gaplerde % 98 azalma gözlenmiş, bu da plazma kaçağını açıklamaktadır. Trakeada subepitelyal ödem oluşmuştur ve ödem 5.dk'da yaklaşık %60'lara ulaşmış, 1-3. günlerde %40' lara düşmüş, 5-7 gün kadar sürdüğü görülmüştür. Artmış plazma ekstravazasyonu ve artmış Goblet hücre sekresyonu trakeada ödemin nedeni olarak gösterilmiştir.²⁵

Mast hücre aktivasyonu ve artmış serotonin salınımı solunum yolundaki eksudasyona katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar özellikle serotonin (5-HT) reseptörleriyle taşıkininlerin doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁰ Capsaicin sensitif sinir liflerinde 5HT3 reseptörlerinin uyarılmasıyla rat trakeasında taşıkinin salınımında artış saptanmıştır. ^{30,27} Ayrıca, prejunctional 5-HT1 reseptörü yoluyla intrakranial enflamasyon inhibe edilebilir ve Morfin prejunctional opioid reseptörleri aktive ederek nörojenik enflamasyonu baskılamaktadır. ³⁰

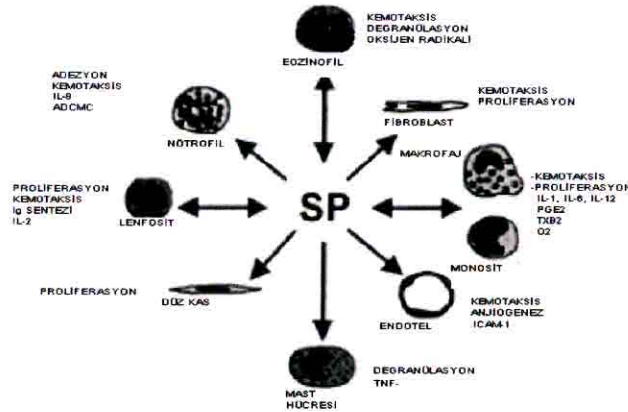


Şekil 12: Nörojenik enflamasyonun şematik çizimi ⁶⁵

Çalışmaların bir kısmında, taşıkininlerin ve nöronların enflamasyonun vasküler kontrolü üzerindeki etkileri burunda araştırılmıştır.(Şekil:12) Topikal capsaicin, ağrı,

huzursuzluk ve rinoreye neden olduğu görülmüştür. Geppetti ve ark.'a göre bunun sebebi sensöriyal nöronlardan salınan nörotransmitterlerdir.²³ Alerjen temasından sonra SP ve CGRP salınır ve bu da artmış nazal sekresyona neden olmaktadır. SP uygulaması sonrası enflamatuar hücre göçü ve oluşan plazma ekstravazasyonuna bağlı olarak oluşmuş burun tıkanıklığı gözlenmektedir. Bu da taşikininlerin alerjik rinitte daha fazla üzerinde durulması gerektiğini göstermektedir.³⁰

İn vitro ve in vivo çalışmalar, taşikininlerin nötrofil ve lenfositlerin kemotaksisini, proliferasyonu ve aktivasyonunu modüle ettiğini göstermektedir.^{22,30,58} Taşikininler makrofaj ve monositlerde de bir grup stimulan etkiye sahiptir. Makrofajlarda süperoksit yapımı, fagositozu ve IL-1, IL-12 yapımını artırır, monositlerde de IL-1, IL-6 ve TNF- α yapımını artırır. Eozinofillerde de PAF (Platenet Aktive Edici Faktör), lökotrien B4 ve IL-5 tarafından uyarılmış kemotaksise neden olur.^{30,58} Nötrofil ve monositlerden salınan IL-6, T ve B hücreleri uyarır, IgE salınımına neden olur.²² (Şekil:13)

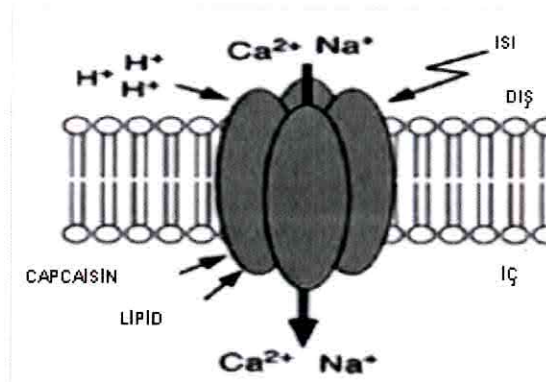


Şekil 13: SP'nin immunmodülatuar etkisi³⁰

PAF, hücre içinde Ca^{+2} salınımına neden olarak fonksiyon görür ve süperoksit üretiminden enflamasyonun diğer aşamalarına kadar pek çok etkisi vardır. Capsaicin, hücre içindeki Ca^{+2} artışını engelleyerek PAF antagonisti gibi davranır.¹⁵

Taşikininlerin mezankimal hücreleri çeşitli düzeylerde uyarma yetenekleri vardır. Özellikle SP ve NKA, arterial düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda DNA sentezini artırır ve hücre çoğalmasını hızlandırır.³⁰ Öte yandan, insan akciğer hücre kültüründe yapılan bir çalışmada capsaicinin kalsiyumdan bağımsız olarak hücre ölümüne neden olduğu görülmüştür.⁵²

Transient Reseptör Protein(TRP) olarak 28 farklı iyon kanalı tanımlanmıştır. Bunlardan TRPV bir subgruptur ve 6 farklı katyon kanal reseptöründen oluşur. Bunlardan TRPV1 sensoriyal hücrede bulunur. (Şekil:14) Yapılan immunhistokimyasal çalışmalar TRPV1'in merkezi sinir sisteminde, ciltte, gastrointestinal traktta ve nazal mukozada olduğunu gösterdi. Bu reseptörün ağırlıklı kısmı da akciğerdedir.^{66,67} TRPV1, Ca^{+2} 'ye yüksek oranda geçirgen, multimodal ve non-selektif katyon kanallarıdır.^{10,65} Solunum yollarındaki nöronlarda genellikle TRPV1 ve SP, CGRP bir arada bulunur.⁶⁶ Solunum yollarındaki TRPV1, deneysel çalışmalarda vagusun elektriksel uyarısıyla, mekanik ve kimyasal stimulusla aktive edilir ve capsaicin en potent uyarandır. Ayrıca asid, ısı ve araşidonik asid metabolitleri önemli uyarılardandır.^{44,66} Bu kimyasal ve fiziksel uyarılar TRPV1 üzerinden ağrı oluşumuna da neden olur.⁶⁸ Hipotermi ve hipertermi durumlarında TRPV1 uyarılır, ısı değişikliğinin düzeyine göre değişen subgrupları uyarı gider ve ısı regülasyonu için gerekli fizyolojik değişiklikler başlar. pH değişiklikleri sensitif sinirleri TRPV1 yoluyla uyarır. Hava yolunda TRPV1, düz kas kasılmaları ve dolayısıyla bronkokonstrüksiyondan ve öksürük refleksinden de sorumludur.^{23,24,66}



Şekil 14: TRPV1 reseptörü ve uyarımı⁶⁶

Yapılan rat çalışmalarında, capsaicinle uyarılmış solunum yolu mukozasında, TRPV1 ve NK1 yoluyla mukus hipersekresyonu, vazodilatasyon, ödem ve proinflamatuvar sitokin salınımında artış olduğu gözlemlenmiştir.^{51,66} Bu etkiler, capsaicin antagonisti Capsazepin tarafından engellenir.^{44,68}

Taşikininler, vasküler yapılarda Anjiotensin Converting Enzim (ACE) ve hava yolunda da Nötral Endopeptidaz (NEP) tarafından parçalanır. Mukozada oluşan

mekanik hasar ve sigara dumanı gibi iritanlar NEP etkisini azaltarak enflamasyona yatkınlık sağlarlar.⁵

Capsaicin, C-liflerinden de nöropeptid salınımına neden olmaktadır. Sinir terminallerinden bu nöromediatör salınımı, hem capsaicinin direkt etkisine hem de aksonal reflekse bağlıdır. Bu aksonal refleks lokal anesteziye ya da tetradoksinle engellense bile capsaicinle mediatör salınımı engellenemez.^{32,53,65}

Capsaicinle tekrarlayan uygulamalarda, birbiri ardına gelen uyaranlar sinir hücrelerini nöropeptidten yoksun bırakır. Yüksek doz capsaicin, C liflerinde aksonda şişmeye, mitokondrial parçalanmaya, iyon kanallarında açılmaya neden olarak kalıcı hasarlanma yapar. Böylece bu lifler, hem aksonal reflekslerini hem de sensöriyal afferent fonksiyonları kaybederler. Bu etkilerinden faydalanılarak ağrı ve vazomotor rinit tedavisinde kullanılır.^{11,14,37,53,71} Vazomotor rinit tedavisinde gösterilmiştir ki, artan dozlarda etki daha belirginleşmektedir. Sanico ve arkadaşları 1, 10 ve 100 µg capsaicinle yaptıkları çalışmada, doz arttıkça artmış plazma ve albumin kaçağı, artmış sinir harabiyeti, artmış enflamatuar mediatörler saptamışlardır.⁵⁶

Tip 1 allerjik reaksiyonla salınan histamin capsaicin-sensitif C liflerini uyardır. Bu antidromik sensoryal uyaran parasempatik refleks uyarıyı tetiklemektedir ve sensoryal C liflerin uyarılması Substans P, NKA, CGRP salınımına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar, capsaicinin allerjik rinitte yaklaşık 6 ay semptomlarda rahatlama sağladığını göstermiştir. Bu da gösterdi ki; non-allerjik rinitte olduğu gibi allerjik rinitte de sensoryal nöropeptidlerin salınımı önemlidir. Histamin, H1 reseptör vasıtasıyla taşikinlerin salınımına neden olmakta ve salınan bu taşikinler de histamin salınımını tetiklemektedir.⁶³ Artan dozlarda capsaicin inhalasyonundan sonra nazal lavaj solüsyonunda Nerve Growth Faktör (NGF) bakılmış ve düzeyinin kontrol grubuna göre dozla birlikte anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Artan NGF'in artmış öksürük refleksi hassasiyetiyle alakalı olduğu gözlenmiştir.⁴³

Trigeminal sensitif sinirlerin %60'ı capsaicin sensitiftir. Capsaicin sensitif bu sinir liflerinin %40'ını histamin de uyarır. Öte yandan, Trigeminal Ganglion hücrelerinden %10 'u histamine yanıt verirken, bu %10 capsaicine yanıt vermez.⁶⁷

Capsazepin, capsaicinin kompetitif antagonistidir.³¹ Ratlarda yapılan bir çalışmada da Kromolin Na' un capsaicinin akut etkilerini azaltabileceği gösterilmiştir.⁶

2.3-BİBER GAZI

Acı biber ekstresidir. Acı bibere bu acılığı veren ve içinde capsinoidlerin bulunduğu bir grup madde ekstre edilir. Bunlardan en önemlisi de capsaicin'dir (N-(4-hidroksi-3-metoksibenzil)-8-metil-trans-6-nonenamid). Capsaicin analogları ve capsaicine genel olarak capsinoidler denilmektedir.^{13,17}

Capsaicin'in silah olarak ilk kullanımı İnka'lara ait arşivlerde rastlanmaktadır. İspanyol'larla savaşlarında kurutulmuş acı biberleri yakarak geçici körlük oluşturdukları bilinmektedir. Bundan yaklaşık 400 yıl sonra Amerikan ordusu biber gazını imal ederek kişisel savunma silahları envanterine sokmuştur. Biber gazının sentetik olarak üretim ve kullanımı 1. Dünya Savaşı'nda başlamıştır.⁶⁵

Biberin ve dolayısıyla capsaicinin en eski kullanım şekillerinde biri de ağrı kesici olmaktadır. İnsanların, Avrupa'da ve Amerika'da bibere bulanmış sakızlarla diş ağrısını dindirdikleri bilinmektedir. Tarihi belgelerde, Çin İmparatorluğunda, kastre edilen erkeklerin scrotumlarına lokal biber uygulanarak ağrı tedavisi yapıldığı yazmaktadır. Ayrıca, Amerikan yerlilerinin acı biberi afrodisyak olarak lokal olarak kullandıkları bilinmektedir.⁶⁵

Acı biberin aktif maddesi, ilk kez Trash tarafından 1846'da izole edilmiştir. Trash bu kimyasal maddeye Capsaicin ismini vermiştir ve capsaicinin kimyasal yapısı 1919'da Nelson tarafından ortaya konulmuştur. Capsaicinin tam anlamıyla sentezlenebilmesi 1930 'ları bulmuştur (Spath ve Darling, 1930). 1912'de Wilbur Scoville'de acı biberin acılığı kantitatif bir değerlendirmeye tabi tutuldu ve acılığın değerine Scoville Unit denildi. Bu değer İnsan dil tat duyusu baz alınarak hesaplandı. Örneğin, bir biberin keskinliği 50,000 Scoville Ünit ise bu şu anlama gelir; bu biberin alkolde çözünen ekstresinin 1:50,000 oranında dilüe edilmesi gerekir ki dilde acı tadı bırakabilsin.⁶⁵

Günümüzde tüm dünyada polis güçleri tarafından "biber gazı" formunda toplulukları dağıtmak ve tutuklama yapmak amacıyla kullanılmaktadır. Hızla oluşturduğu akut enflamasyon ciltte ve gözde yanma, gözleri kapalı tutma refleksi nedeniyle tutuklama işlemini kolaylaştırmaktadır. Solunum yollarındaki irritasyon kişinin mukavemetini azaltmaktadır.²⁰ Agresif tutuklamaların %90'ında polisin ve

tutuklunun fiziksel yaralanma ihtimalini azaltarak faydalı olmaktadır. Yaygın kullanımının temel nedeni; daha az ölümcül bir yöntem olduğuna inanılır ve biyolojik olarak vücuttan uzaklaştırılabilir bir madde olmasıdır. Polis departmanlarında yaygın kullanımına rağmen biber gazı hakkında çok az sistemik çalışma vardır.^{20,61} Sivil vatandaşların da bu gazı elde edebiliyor ve kullanıyor olmaları kaygıları giderek arttırmaktadır. Forrester ve ark. (2003), Texas toksikoloji merkezine 1998-2002 tarihleri arasında yapılan başvuruları incelendiğinde 1531 başvurunun biber gazı nedeniyle yapılmış olduğu saptanmıştır.²¹

Gözlem altında yaşanan ölüm vakalarında sıklıkla biber gazı suçlanmıştır. Biber gazının kullanıldığı bu insanlarda eş zamanlı KOAH gibi hastalıklar ya da ilaç bağımlılığı olması biber gazının potansiyel riskini arttırmaktadır. Biber gazı kullanılarak yapılan tutuklamalarda, şüphelilerin % 39,5'i alkollü, %12,6'sı ilaç kullanmış ve %8,4'ü de mental problemleri olan kişilerdir.⁹ Bu durum da biber gazının potansiyel risklerini arttırmaktadır. Literatürde yer alan bir yazıda, biber gazına maruziyet sonrası gözaltında 2 tane ölüm vakası bildirilmiştir. Yapılan otopside, vakalardan birinde altta yatan kalp hastalığı olduğu ve uyuşturucu kullandığı saptanmış, diğerinde ise alkolün yanı sıra astma olduğu ve bu ikinci şahsın 10-15 kez biber gazına maruz bırakılmış olduğu görülmüştür.³⁴ Bütün bu potansiyel riskler nedeniyle sivil toplum örgütleri, kullanımının yasaklanması veya kısıtlanması gerekliliği konusunda girişimlerde bulunmaktadır (Associated Press 1997).⁹

Tartışmanın zeminini potansiyel yan etkileri oluşturmaktadır. Cilt, kornea ve vokal kord irritasyonu, astımlı hastalarda da nefes darlığı yapması bunlardan en önemli olanlardır. İnhalasyon ile yapılan çalışmalarda, hava yolu üzerinde olumsuz etkilerin gözlenmesi göz altında yaşanan ölüm vakalarında biber gazının suçlanmasına neden olmuştur.^{9,20,61} Yine literatürde yer alan bir olgu sunumunda; kazara biber gazına maruz kalmış ve solunum yetmezliğine girmiş bir infantın hayata döndürülmesini anlatıyor. 4 haftalık bir infant, kaza ile yüzünden biber gazına maruz kaldıktan 20 dakika sonra hastane acil servise götürülmüş. Solunum sıkıntısı olması üzerine, hasta entübe edilip mekanik ventilatöre bağlanmasına rağmen hastanın oksijenizasyonu ancak ekstrakorporal membranöz oksijenasyon ile sağlanıyor.⁹ Bu olguda bu gazın mortal seyredebileceğini açıkça gösteren bir örnektir.

Spreyi püskürtülürken önerilen mesafe 4-6 feet (122-182cm) arasındır.^{9,20} Ancak yapılan incelemede; pratikte %60 oranında 2 feet veya altındaki bir mesafeden püskürtüldüğü görülmektedir. Bu da biber gazının etkisini ve olası hayati riskleri arttırmaktadır.⁹

Biber gazının temel komponenti olan capsaicinin etkileriyle ilgili çalışmalarda; intraperitoneal enjeksiyon sonrası LD₅₀ dozu Guinea Pig'lerde 1.1mg/kg, farelerde 6-7 mg/kg, ratlarda 9-12 mg/kg olarak saptanmıştır.⁶⁴ DuBay ve ark.'larının serbest bir laboratuvarında yaptıkları ve literatürde de yayınlanan bir çalışmada da; Hepa filtrelerle verilen havanın kontrol edildiği kapalı bir sistemde ratlar biber gazına maruz bırakılmıştır. Biber gazı olarak kullanılan spreyin analizinde %0.21 capsinoid, %28 etanol, %13 propilen glikol, % 59 su saptanmıştır. Bu çalışmada, analiz sırasında inhalasyon ve vücut temasıyla emilen miktarlar göz önüne alınmıştır. Sprague-Dawley sıçanlara, 2.56 mg/L, 5.04 mg/L, 8.42 mg/L dozlarda biber gazına maruz bırakılmalarına rağmen hiçbir ölüm gözlenmemiştir.¹⁹ Busker ve van Halden (1998), biber gazının insandaki letal dozunu 35-350 gr olarak belirtmişlerdir.¹³ Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004'te yayınladığı Guideline'a göre ise biber gazının ağız yoluyla öldürücü dozu 0.5-5g/kg'dır.²⁶ Spreylerin 1 puff'ında 10 ila 50 mg capsinoid yer alır, ancak uygulama sırasında bunun ancak küçük bir kısmı inhale edilir.²⁶

Hayvan çalışmalarında yüksek doz capsaicine bağlı ölümler sırasında eksitasyon ve konvülziyonlar, ardından da solunum arresti gerçekleştiği görülmüştür. Biber gazıyla yapılan değerlendirmelerde, insanlarda temel bulgular; gözde yanmadan blaferospazma, solunum yolunda öksürükten solunum distresine, ciltte kaşıntıdan yanmaya kadar değişik yakınmalara neden olmuştur.¹³

Biber gazına ilk maruz kalan dokulardan biri de korneadır. Korneaya olan etkiler üzerine yapılan çalışmalarda, fokal epitelyal hasarlar oluşturduğu ve bu hasarların 1 günde iyileştiği şeklindedir.^{72,74}

3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Mart 2011 – Haziran 2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı tarafından yapıldı. Çalışma, Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim'nin desteğiyle gerçekleştirildi. Çalışmanın uygulama kısmı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde ve Veteriner Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Bütün bu uygulamalar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 28.01.2011 tarihinde karara bağlanan, 31.01.2011 tarihli HAYDEK/13 numaralı belgeyle bildirilen karar doğrultusunda yapıldı.

Aralık 2010 'da, 26.10.2011 tarihli HAYDEK/130 sayılı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararıyla ön çalışma yapıldı. Ön çalışmada, 6 adet Sprague-Dawley cins rat kullanıldı. Ratlardan erkek ve ağırlığı 250gr civarında olanlar tercih edildi. Ratlar 3'erli gruplar halinde 2 gruba ayrıldı ve 3 ratın yer aldığı 2 kafes yapıldı. Bu ratlar, sirkadien ritim gözetilerek karanlık ve aydınlık dönemlerine riayet edildi. Fizyolojik ihtiyaçları gözetilerek yeterli miktarda su ve yem ile beslendiler. Rat gruplarında biri açık havada, diğeri oda ortamında biber gazına maruz bırakıldı. Emniyet Gücü'nün kullandığı, %5 Oleoresin Capsicum içeren, 100ml'lik püskürtülebilir tüplerde 100gr solüsyon bulunan sprey (Carl Hoerneck Chem. GMBH&CO.KG) kafeslerden birine açık havada, diğeri de oda havasında püskürtüldü. Her uygulamada, en az 2 metre mesafeden 1 puff, 50mg capsaicin ve taşıyıcısı kafeslerdeki ratlara püskürtüldü. Bu işlem 3 saat arayla 3 kez tekrar edildi. Son doz uygulamasını izleyen 12. , 18. ve 24. saatlerde her iki gruptan birer rata ötenazi uygulandı. Burun, larenks ve akciğer bir bütün olarak çıkartılarak %10'luk tamponlanmış formolin ve diğeri fiksasyon solüsyonlarının tatbikini takiben parafin bloklar hazırlandı. Hemotoksilen Eozin incelemelerinde, her iki grupta yaygın enflamasyon ve dejenerasyon gözlemlendi. İki grup arasında uygulandığı ortam bakımından sonuçlarda bir farklılık gözlenmedi. Bu bulgular ışığında ana çalışma tekrar dizayn edilerek hazırlıklara başlandı.

Ana çalışmada, 42 adet Sprague-Dawley cins rat kullanıldı. (Şekil:15) Ratlardan erkek ve ağırlığı 250gr civarı olanlar tercih edildi. Ratlar, her birine 6 ratın konulduğu kafeslere yerleştirildi. Sirkadien ritim gözetilerek karanlık ve aydınlık dönemlerine

riayet edildi. Fizyolojik ihtiyaçları gözetilerek yeterli miktarda su ve yem ile beslendiler.

Hayvanlar 3 gruba ayrıldı. İlk grupta 6 rat yer aldı ve bu 6 rat Kontrol Grubu'nu oluşturdu. Kontrol grubuna serum fizyolojik uygulanırken, 18 ratın yer aldığı 2. Grup' a tek doz biber gazı (Tek Doz Grubu), 3. Grup'ta yer alan 18 rata da 3 doz (3 Doz Grubu) biber gazı uygulandı. (Tablo:2)

Tablo 1: Deney grupları

	N	Uygulama
KONTROL GRUBU	6	Tek doz SF
TEK DOZ GRUBU	18	Tek doz Biber Gazı
3 DOZ GRUBU	18	6 saat arayla 3 doz Biber Gazı



Şekil 15: Çalışmada kullanılan Sprague-Dawley cinsi rat

Kullanılan biber gazı, Emniyet Gücü'nn kullandığı %5 Oleoresin Capsicum içeren, 100ml'lik püskürtülebilir tüplerde 100gr solüsyon bulunan spreylere (Carl Hoerneck Chem. GMBH&CO.KG). (Şekil 16) Püskürtme işlemi Emniyet Glerinin

ve üretici firmanın talimatnamesine uygun olarak en az 2 metre mesafeden uygulandı. Biber gazının bulunduğu püskürtülebilir hazne, 1 puff ile yaklaşık 1cc solüsyon püskürtmektedir. Bu da her gruba, 2 metre mesafeden püskürtücünün solüsyonu dağıttığı alana 50mg Capsaicin ve taşıyıcısının püskürtülmesi anlamına gelmektedir.



Şekil 16: Çalışmada kullanılan biber gazı

Her bir kafesteki 6'lı rat grupları, bakımlarının yapıldığı kafeslerinden alınarak üstleri açık ve talaş, suluk ya da yemlik gibi aksesuarların olmadığı daha önce hiç kullanılmamış ve dezenfekte edilmiş, kokusuz yeni kafeslere alındı. 18'li gruplara ilaç uygulanırken, 6 rat içeren bu yeni kafeslerden 3 tanesi yan yana konularak uygulama yapıldı. Bu 3 kafese, en az 2 metre mesafede 1 puff biber gazı sıkıldı. (Şekil:17) Ratlar uygulama kafesinde 1 dakika bekletildikten sonra normal kafeslerine alındı. 2. Gruptaki ratlara bu işlem 1 kere yapılırken 3. Gruptaki ratlara bu işlem 6 saat arayla 3 kez yapıldı. Kontrol grubundaki ratlara ise aynı kurallara uyularak yalnızca tek doz serum fizyolojik püskürtüldü. Uygulama öncesi bütün ratlar düşük doz Ketamin'le (Ketalar®) sedatize edildi.

Kontrol grubundaki ratlara, serum fizyolojik uygulandıktan 12 saat sonra ötenazi uygulandı. Tek doz grubundaki ratlara, 1 doz biber gazı uygulandıktan sonra her seferinde 6 rat olmak üzere sırasıyla 12., 24. ve 48. saatlerde ötenazi uygulandı. 3 doz grubundaki ratlara da 3 doz biber gazı uygulandı. Daha sonra, her seferinde 6 rat olmak üzere 3. dozdan itibaren 12. , 24. ve 48. saatlerde ratlara ötenazi uygulandı. Ötenazi uygulanmadan önce ratlara 60 mg/kg sodyum pentobarbital (Pental®) ile derin anestezi uygulandı. Daha sonra ratlara otopsi yapılarak, kemiğiyle birlikte burun, larenks, trakea ve akciğerler birlikte unblok olarak çıkartıldı. (Şekil:18)



Şekil 17: Uygulama aşaması

Histopatolojik Değerlendirme:

Deneme süresi sonunda ötenazi yapılan ratlardan burun mukozası, larinks, trakea ve akciğer doku örnekleri alındı. Örnekler %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edilip, 24 saat sonra trimlendi ve postfiksasyonları yapıldı. Doku örnekleri bir gün boyunca akarsu altında yıkandıktan sonra alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Mikrotom (Leica RM2125RT) ile 3-5 µm kalınlığında alınan kesitler, rutin histopatolojik muayene için Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyandı. Sonuçların değerlendirilmesi Nikon Eclipse E600W ışık mikroskobu yardımıyla yapıldı ve Nikon DS Camera Head DS-5M ile mikroskobik fotoğrafları çekildi.

Histopatolojik muayenede; burun, larenks, trakea ve akciğer ayrı preparatlarda değerlendirildi. Bu organlarda; enflamasyon, dejenerasyon, ödem ve hiperemiye bakıldı. Elde edilen bulguların derecelendirmesi semikantitatif olarak yapıldı. Her bulgu, düzeyine göre “+” ile “++++” arasında derecelendirildi. Bulgu saptanamadığında “-” olarak nitelendi.



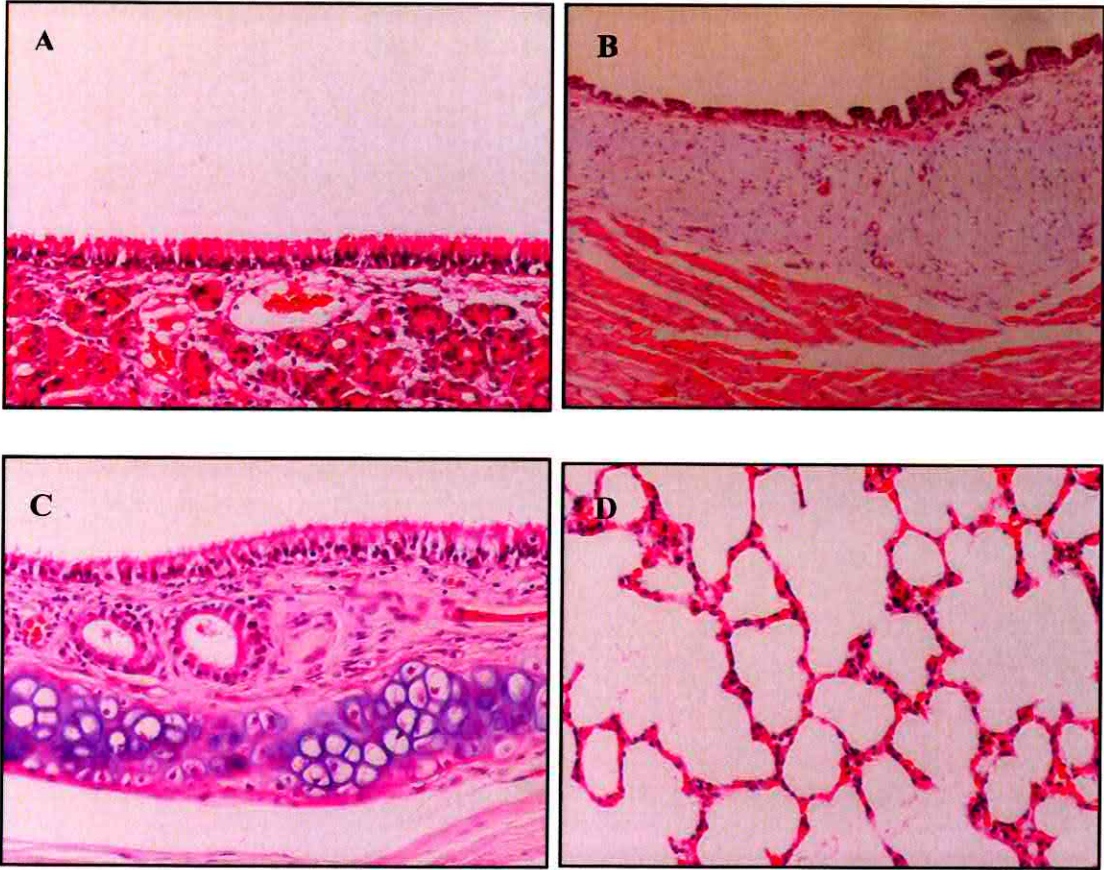
Şekil 18: Rat diseksiyonu

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada elde edilen veriler, istatistik paket programı SPSS 13.0 versiyon ile değerlendirildi. Veriler sayı (%) olarak değerlendirildi. İstatistik değerlendirmede Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kullanıldı.

4-BULGULAR

Çalışmada, toplam 42 Sprague-Dawley cinsi rat yer aldı. Bunlarda 6 tanesi kontrol grubunda, 18 tanesi Tek Doz Grubu'nda ve 18 tanesi de 3 Doz Grubu'nda yer aldı. Tek Doz Grubu'ndaki ratlara 12 saat, diğer gruplardaki ratlara da son dozdan sırasıyla 12, 24, 48 saat sonra ötenazi yapıldı. Alınan nekropsi materyalinden doku örneklemeleri yapılarak Hemotoksilen Eozin (H&E) ile değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede, burun, larinks, trakea ve akciğer doku (Şekil:19) örneklerinde oluşan enflamasyona, mukoza ödeme, hiperemiye ve epitel dejenerasyonuna bakıldı. Bulgular üzerinden semikantitatif bir değerlendirme yapıldı. Çalışma sırasında hayvan zaiyatına bağlı hiçbir veri kaybı olmadı.

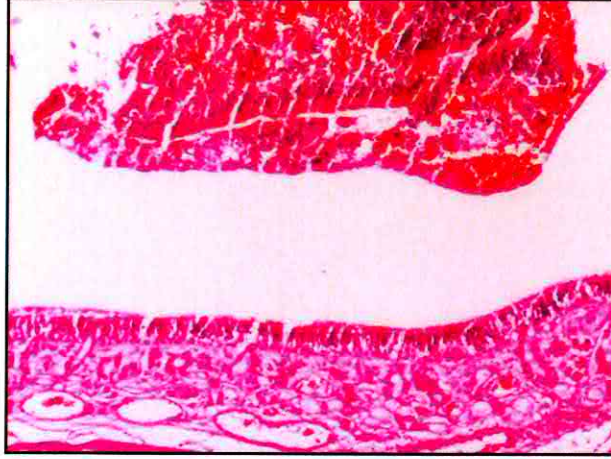


Şekil 19: Kontrol grubu ratta normal doku örnekleri (H&E) . (A) Burun, (B) Larinks, (C) Trakea, (D) Akciğer

4.1-BURUN

Burunda Enflamasyon:

Nekropsi materyallerinden alınan doku örneklerinde mukoza ve interstisyel alandaki enflamatuar değişiklikler semikantitatif olarak derecelendirildi. (Şekil:20)



Şekil 20: Çalışma grubundaki bir rat burnunda enflamasyon ve dejenerasyonun görüldüğü kesit (H&E,X10)

Burundan elde edilen doku örnekleri incelendiğinde, kontrol grubundaki 2 rat haricinde bütün ratlarda değişik derecelerde enflamasyon gözlemlendi. Tek dozda ve 3 dozda giderek artan düzeyde enflamasyon gözlemlendi. (Tablo:2) (Şekil:21) Bu veriler değerlendirildiğinde, gruplar arasında enflamasyon açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$) ($p = 0,01$). Oluşan enflamasyonun süre ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde, süre ile enflamasyon arasında anlamlı bir ilişkisi yoktur ($p > 0,05$). Ancak elde edilen bulgulara bakıldığında, tek doz grubunda 12. saatte, 3 doz grubunda ise 24. saatte en üst düzeye ulaşan, 48. saatte biraz daha düşük seyreden enflamasyon gözlemlendi.

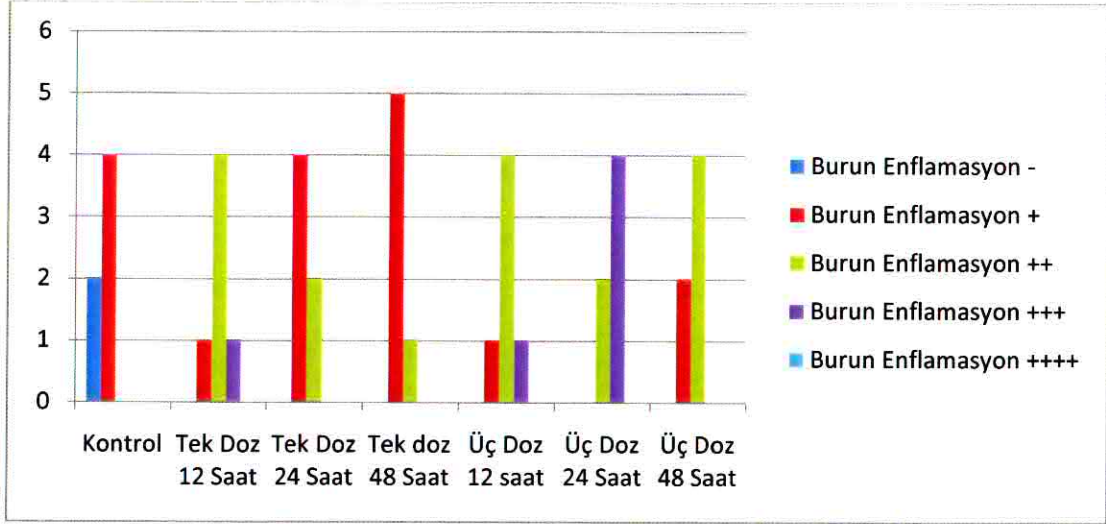
Tek doz grubunda 24. ve 48. saatte ötenazi uygulanan ratlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, enflamasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak 12. saatte elde edilen bulgular kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Yine tek doz grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, 12. Saatte ötenazi uygulanan ratların bulguları sırasıyla 24 ve 48. saatte ötenazi uygulananlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Ancak bulgular,

tek doz grubunda 12. saatte maksimum olduğu gözlenen ve ardından düşme eğilimine giren enflamasyon olduğunu göstermektedir.

Tablo 2: Burunda Enflamasyonunu gösteren çapraz tablo.(enf: enflamasyon)

Gruplar		Burun Enflamasyon					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol Grubu	n	2	4	0	0	0	6
	% Kontrol Gr	% 33,3	% 66,7	% 0	% 0	% 0	%100,0
Tek doz 12 saat	n	0	1	4	1	0	6
	% Tek Doz Gr.	% 0	%16,7	%66,7	%16,7	% 0	%100,0
Tek doz 24 saat	n	0	4	2	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	% 0	%66,7	%33,3	% 0	% 0	%100,0
Tek doz 48 saat	n	0	5	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	% 0	%83,3	%16,7	% 0	% 0	%100,0
3 doz 12 saat	n	0	1	4	1	0	6
	% Üç Doz Gr.	% 0	%16,7	%66,7	%16,7	% 0	%100,0
3 doz 24 saat	n	0	0	2	4	0	6
	% Uç Doz Gr.	% 0	% 0	%33,3	%66,7	% 0	%100,0
3 doz 48 saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Uç Doz Gr	% 0	%33,3	%66,7	% 0	% 0	%100,0
Total	n	2	17	17	6	0	42
	%	%4,8	%40,5	%40,5	%14,3	% 0	%100,0

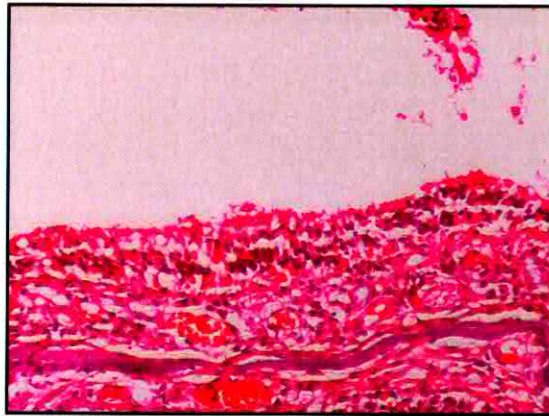
Kontrol grubuyla 3 doz grubu enflamasyon açısından karşılaştırıldığında; 12., 24. ve 48. saatte ötenazi uygulanan ratlar sırasıyla değerlendirildiğinde, enflamasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). 3 doz grubu kendi içinde 12., 24. ve 48. saatler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak tek anlamlı fark 24. saatle 48. saat arasındaydı ($p<0.05$) ve 48. saatte enflamasyonda belirgin düşüş mevcuttu.



Şekil 21: Burunda enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Burunda Dejenerasyon:

Kontrol grubunda hiçbir rat burnunda dejenerasyon gözlenmedi. Tek doz grubunda ve 3 doz grubunda, özellikle 12. saatte belirginleşip düzeyi biraz düşmesine rağmen baskınlığını 48. saate kadar koruyan dejenerasyon vardı. (Şekil:22) Bu veriler ışığında dejenerasyon açısından yineleyen dozlarla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$) ($p = 0.000$). (Tablo:3, Şekil:23) Sürenin dejenerasyonla ilişkisi değerlendirildiğinde, 12. saatte dejenerasyon biraz daha fazla gibi görülmekteydi. Tüm gruplar bir araya getirilerek, dejenerasyon düzeyinin süre ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,05$).



Şekil 22: Çalışma grubundaki bir rat burnunda dejenerasyon gözlenmekte (H&E, X20)

Tek doz grubunda 12. saatte ötenazi uygulanan ratlar ile kontrol grubu dejenerasyon açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ile tek doz 24 ve 48. saat grupları arasında dejenerasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

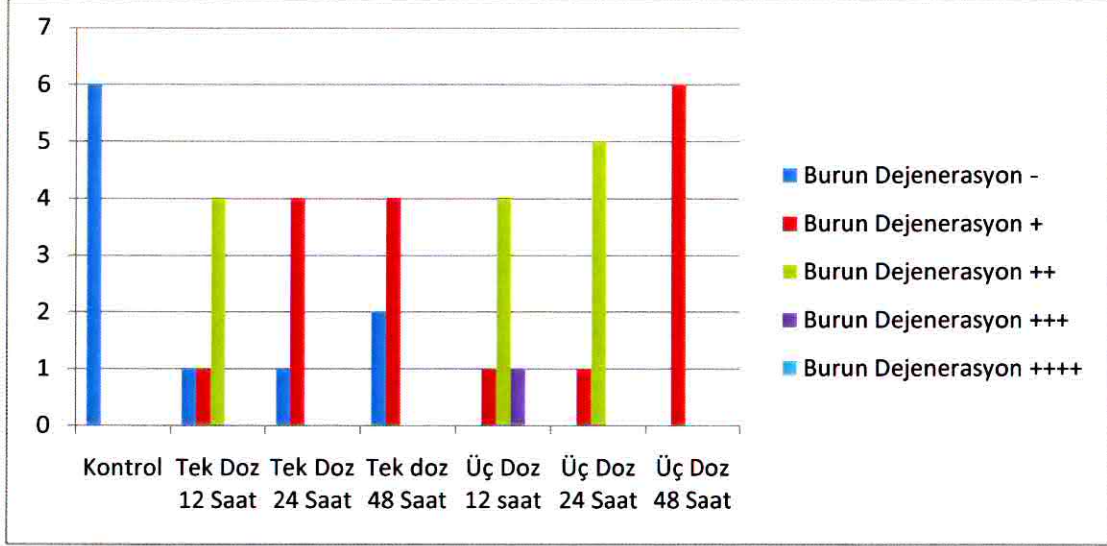
Tek doz grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, 12. saat grubuyla 24. ve 48. saat grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ($p<0,05$), 24. ve 48. saatte ötenazi uygulanan ratlarda dejenerasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3: Burunda Dejenerasyonu gösteren çapraz tablo (Dej:dejenerasyon)

Gruplar		Burun Dejenerasyon					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	% 0	% 0	% 0	% 0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	1	1	4	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%16,7	%16,7	%66,7	% 0	% 0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	2	4	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%66,7	% 0	% 0	% 0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	2	4	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%66,7	% 0	% 0	% 0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	1	4	1	0	6
	% Üç Doz Gr.	% 0	%16,7	%66,7	%16,7	% 0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	1	5	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	% 0	%16,7	%83,3	% 0	% 0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	0	6	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	% 0	%100,0	% 0	% 0	% 0	%100,0
Total	n	11	17	13	1	0	42
	%	%26,2	%40,5	%31,0	%2,4	% 0	%100,0

Kontrol grubuyla 3 doz grubunda 12., 24. ve 48. saatte ötenazi uygulanan ratlar karşılaştırıldığında, dejenerasyon açısından her bir saat için istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$). 3 doz grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 12. saatle 24. saatin karşılaştırmasında fark istatistiksel olarak anlamsızken ($p>0,05$), 48. saatle 12. ve 24. saatin karşılaştırmasından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p<0,05$).

Tek doz ve 3 doz gruplarında 12. saatte ötenazi uygulanan ratlar dejenerasyon açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Ancak, bu karşılaştırma 24. saat için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$), 48. saat için ise fark anlamsızdı ($p>0,05$).



Şekil 23: Burunda dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Burunda Ödem:

Ödem, epitelyal ve subepitelyal bölgenin kalınlıkları, interstisyumda sıvı kolleksiyonları ölçülerek semikantitatif olarak değerlendirildi.

Grupların tümünde burunda belirgin bir ödem oluşmadığı görüldü. Sadece 2 ratta ödem gözlemlendi, bu ratların her ikisi de 3 doz grubundaydı. 12. saatte ve 24. saatte 1'er ratta ödem gözlemlendi. Bu veriler değerlendirildiğinde, gruplar arasında ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Yine sürenin burunda ödem oluşumuyla ilişkisine bakıldığında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Burunda Hiperemi:

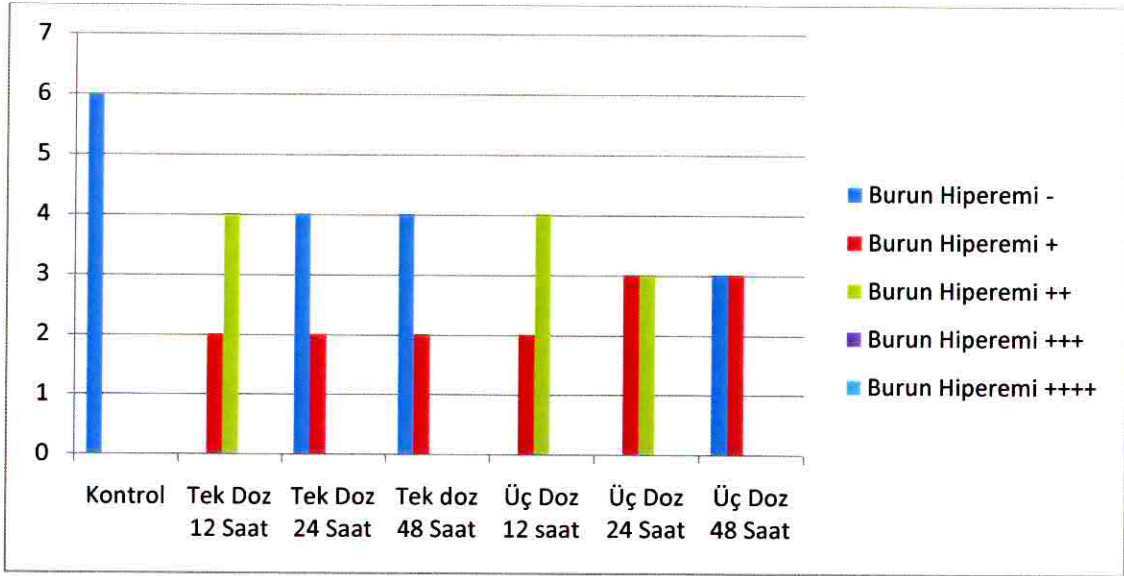
Bütün gruplar birarada değerlendirildiğinde, gruplar arasında hiperemi açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$) ($p=0,001$). (Tablo:4, Şekil:24) Tek dozda ve tekrarlayan dozlarla belirginleşen hiperemi olduğu gözlemlendi. Elde edilen bulgular süre açısından ele alındığında, süre ile bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 4: Burunda hiperemiyi gösteren çapraz tablo. (hip:hiperemi)

Gruplar		Burun Hiperemi					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	% 0	% 0	% 0	% 0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	% 0	%33,3	%66,7	% 0	% 0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	4	2	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr..	%66,7	%33,3	% 0	% 0	% 0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	4	2	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%66,7	%33,3	% 0	% 0	% 0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	% 0	%33,3	%66,7	% 0	% 0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	3	3	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	% 0	%50,0	%50,0	% 0	% 0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	3	3	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%50,0	%50,0	% 0	% 0	% 0	%100,0
Total	n	17	14	11	0	0	42
	%	%40,5	%33,3	%26,2	% 0	% 0	%100,0

Kontrol grubuyla tek doz grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre tek doz grubunda 12. saatte ötenazi uygulanan ratların bulguları istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), 24. ve 48. saatlerdeki bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). Tek doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; 12. saatteki hiperemi 24. ve 48. saatlere göre istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), 24. saatteki bulgular 48. saate göre istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$).

Kontrol grubuyla 3 doz grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre 3 doz grubunda 12. ve 24. saatte ötenazi uygulanan ratların bulguları istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), 48. saatlerdeki bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). 3doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; sadece 12. saat ile 48. saatte elde edilen hiperemi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).



Şekil 24: Burunda hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

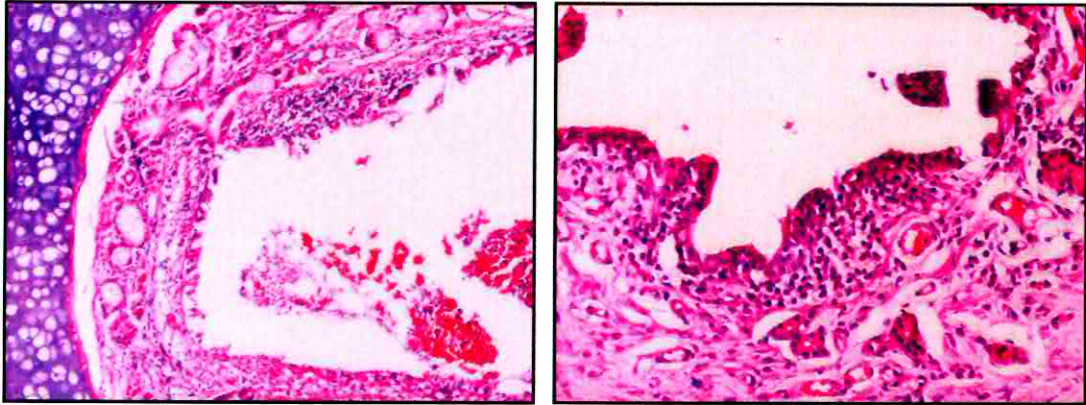
4.2-LARINKS

Larinksde Enflamasyon:

Larinks biber gazına maruz kaldıktan sonra histopatolojik olarak değerlendirildiğinde belirgin enflamasyon olduğu görüldü. (Şekil:25) Tek doz grubunda 48. saatte ötenazi uygulanan 2 rat haricinde hepsinde enflamasyon vardı. Elde edilen değerler doz açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p<0,05$) ($p=0,000$). (Tablo:5) (Şekil:26) Çalışma grupları enflamasyon oluştuğu süreler açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0,05$).

Kontrol grubu ile tek doz grubu karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Tek doz grubunda 12., 24. ve 48. saatte

ötenazi uygulanan ratlar grupları kendi içinde karşılaştığında hiçbiri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p>0,05$).



Şekil 25: Larinkste enflamasyon ve dejenerasyon (H&E, x20)

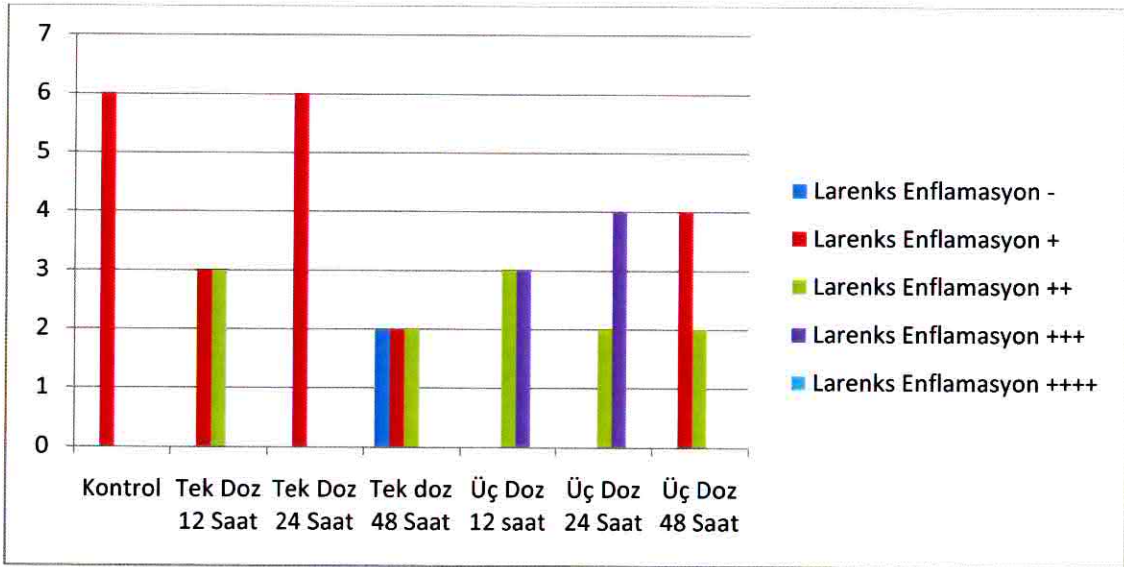
Tablo 5: Larinkste enflamasyonu gösteren çapraz tablo (enf : enflamasyon)

Gruplar		Larenks Enflamasyon					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	0	6	0	0	0	6
	% Kontrol Gr	%0	%100,0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	0	3	3	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%50,0	%50,0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	0	6	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%100,0	%0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	2	2	2	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%33,3	%33,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	0	3	3	0	6
	% Üç Doz Gr.	%0	%0	%50,0	%50,0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	0	2	4	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%0	%33,3	%66,7	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	0	4	2	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%0	%66,7	%33,3	%0	%0	%100,0
Total	n	2	21	12	7	0	42
	%	%4,8	%50,0	%28,6	%16,7	%0	%100,0

3 doz grubunda larenksteki enflamasyon bütün ratlarda belirgin olarak görülmektedir. 12. saatteki düzey 24. saatte daha da artmış görünmekte, ancak 48. saate gelindiğinde enflamasyonun düzeyi azalmaktadır. Kontrol grubu ile 3 doz grubu karşılaştırıldığında; 12. ve 24. saatler ile kontrol grubu arasında enflamasyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p < 0,05$), 48. saate ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

3 doz grubu kendi içinde ikişerli karşılaştırıldığında; 12. ve 24. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$), ancak 48. saatle 12. saat arasında ve 48. saatle 24. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0,05$).

Tek doz ve 3 doz grupları her iki grup için aynı saatlerde elde edilen bulgular açısından karşılaştırıldığında; sadece 24. saat için fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,002$) ($p < 0,05$).



Şekil 26: Larenkste enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Larinkste Dejenerasyon:

Nekropsi materyalleri larinkste dejenerasyon açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda dejenerasyon görülmezken, çalışma gruplarında belirgin dejenerasyon dikkati çekmiştir. (Şekil:25) (Tablo:6) Yineleyen dozlarla dejenerasyonun ilişkisi

değerlendirildiğinde, bulguların istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) ($p=0,000$). (Şekil:27) Hem kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda, hem de sadece çalışma gruplarının karşılaştırıldığı değerlendirmelerde süreyle dejenerasyon düzeyi ilişkiliydi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).

Tek doz grubu ile kontrol grubundaki ratların bulguları karşılaştırıldığında; 12. ve 24. saatte ötenazi uygulanan bütün ratlarda istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$, $p=0,002$), 48. saatte ise anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,05$). Tek doz grubundaki ratlar kendi içinde karşılaştırıldığında; 12 ile 24 ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

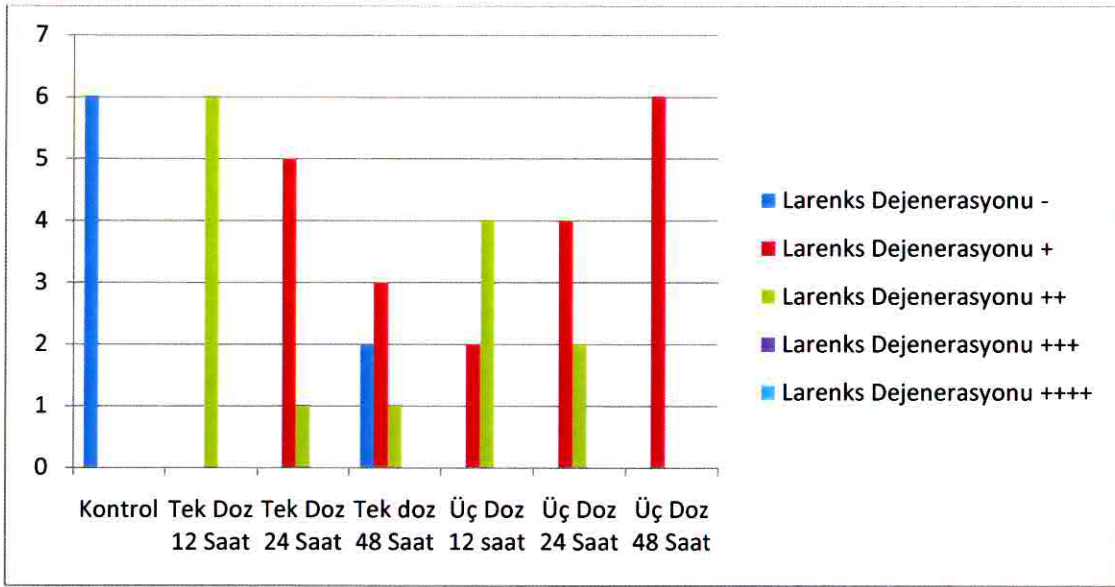
Tablo 6: Larinkste Dejenerasyonu gösteren çapraz tablo (Dej:dejenerasyon)

Gruplar		Larenks Dejenerasyon					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	0	0	6	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%0	%100,0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	0	5	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%83,3	%16,7	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	2	3	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%50,0	%16,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	%0	%33,3	%66,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	4	2	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%66,7	%33,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	0	6	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%0	%100,0	%0	%0	%0	%100,0
Total	n	8	20	14	0	0	42
	%	%19,0	%47,6	%33,3	%0	%0	%100,0

3 doz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; 12. , 24. ve 48. saatler için kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,002$, $p<0,05$). 3

doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında farklı saatlerde elde edilen bulgularda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

12., 24. ve 48. saatlerdeki bulgular açısından tek doz ve 3 doz grubu karşılaştırıldığında aynı saatlerde elde edilen bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 27: Larenkste dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Larinks Ödemi:

Kontrol grubu ve tek doz grubunda laringeal ödem gözlenmezken, 3 doz grubunda 12. saatte sadece bir ratta ödem gözlemlendi. Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede tekrarlayan dozlarda ödem oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) ($p=0,407$).

Larinkste Hiperemi:

Nekropsi materyali larinks hiperemisi açısından incelendiğinde (Tablo:7, Şekil:28); kontrol grubunda hiperemi gözlenmezken, tek doz grubunda sadece 12. saatte hiperemi gözlemlendi, 3 doz grubunda ise değişik düzeylerde belirgin hiperemi vardı. Bu

da gösterdi ki, tekrarlayan uygulamalarla larenkste hiperemi düzeyinde belirgin artış olmaktaydı. Dolayısıyla tekrarlayan uygulamalarda gruplar arasında hiperemi açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark vardı ($p<0,05$) ($p=0,000$). Artan dozla birlikte oluşan hipereminin süresi de uzamaktaydı. Dolayısıyla, çalışma gruplarında görülen hiperemi süre açısından değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark elde edildi ($p<0,05$) ($p=0,000$).

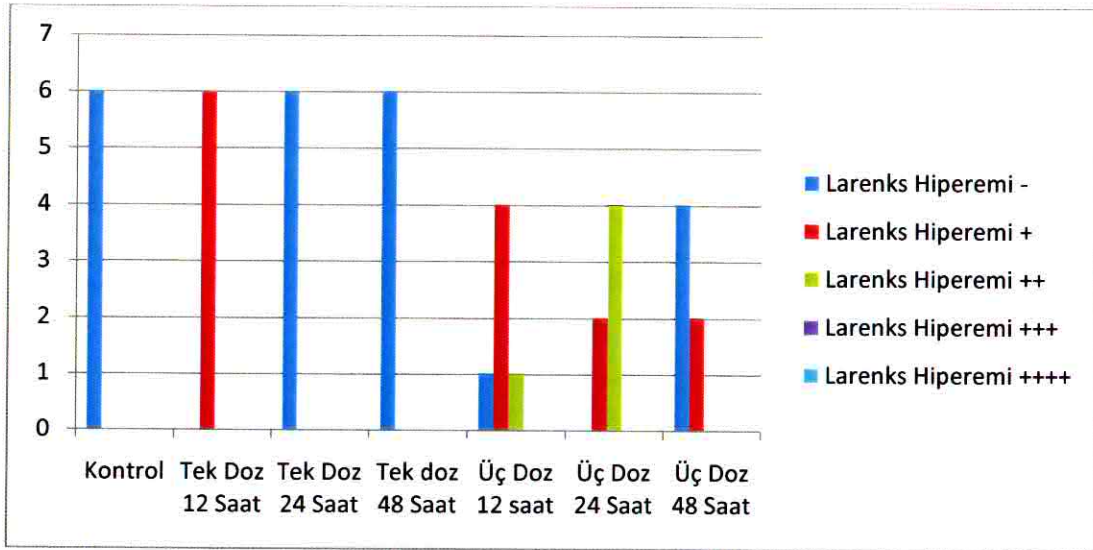
Tablo 7: Larinkste hipereminin değerlendirildiği çapraz tablo. (hip: hiperemi)

Gruplar		Hiperemi Larenks					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	0	6	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%100,0	%0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	6	0	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr..	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	6	0	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	1	4	1	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	%16,7	%66,7	16,7%	%0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%33,3	%66,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	4	2	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%66,7	%33,3	%0	%0	%0	%100,0
Total	n	23	14	5	0	0	42
	%	%54,8	%33,3	11,9%	%0	%0	%100,0

Kontrol grubu ile tek doz grubu her saat için ayrı ayrı karşılaştırıldığında, sadece tek doz 12. saat grubu ile oluşan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tek doz grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, hiperemi sadece 12. saat grubunda gözlemlendiği için 12. saat ile 24. ve 48. saatlerin karşılaştırmasında çıkan sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,002$).

Kontrol grubuyla 3 doz grubu karşılaştırıldığında; 3 doz grubunda 12 ve 24. saatlerdeki hiperemi düzeyiyle kontrol grubunda saptanan bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Tek doz ve 3 doz grupları 12., 24. ve 48. saatlerdeki bulgular birbiriyle karşılaştırıldığında sadece 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).



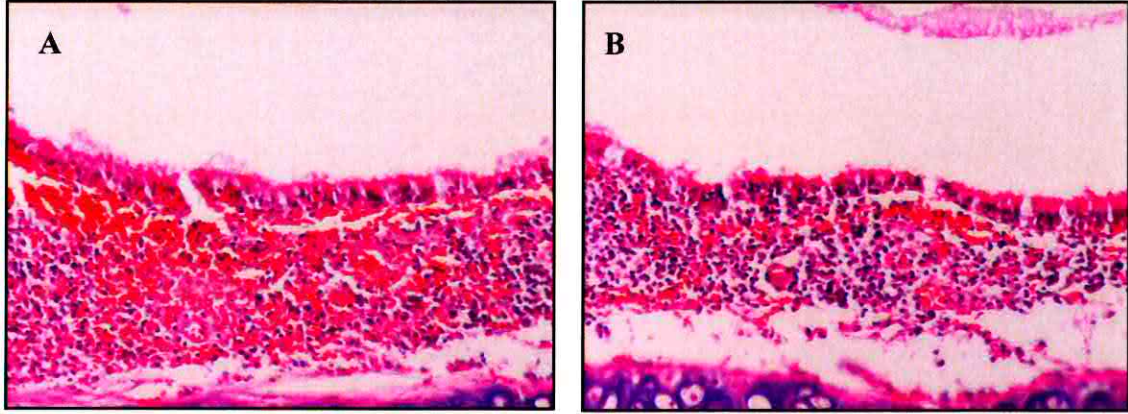
Şekil 28: Larenkste hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

4.3-TRAKEA

Trakeada Enflamasyon

Gruplar trakeada enflamasyon açısından değerlendirildiğinde (Şekil:29) (Tablo:8) ; kontrol grubunda, trakeada enflamatuar reaksiyona hiç rastlanmadı. Çalışma gruplarında ise 3 doz grubunda daha belirgin olmak üzere her iki gruptaki ratların trakeasında enflamasyon mevcuttu. Yineleyen dozla bu bulgular karşılaştırıldığında, trakeada enflamasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$) ($p=0,004$). (Şekil:30) Ratların ötenazi yapıldığı sürelerle enflamasyon düzeyi değerlendirildiğinde; 3 doz grubunda 12. ve 24. saatte enflamasyon biraz daha

fazla görülmekte ancak çalışma gruplarında enflamasyonun süreyle olan ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).



Şekil 29: Trakea kesitleri (H&E, X20) (A) Trakeada enflamasyon, hiperemi ve dejenerasyon (B) Trakeada enflamasyon ve dejenerasyon

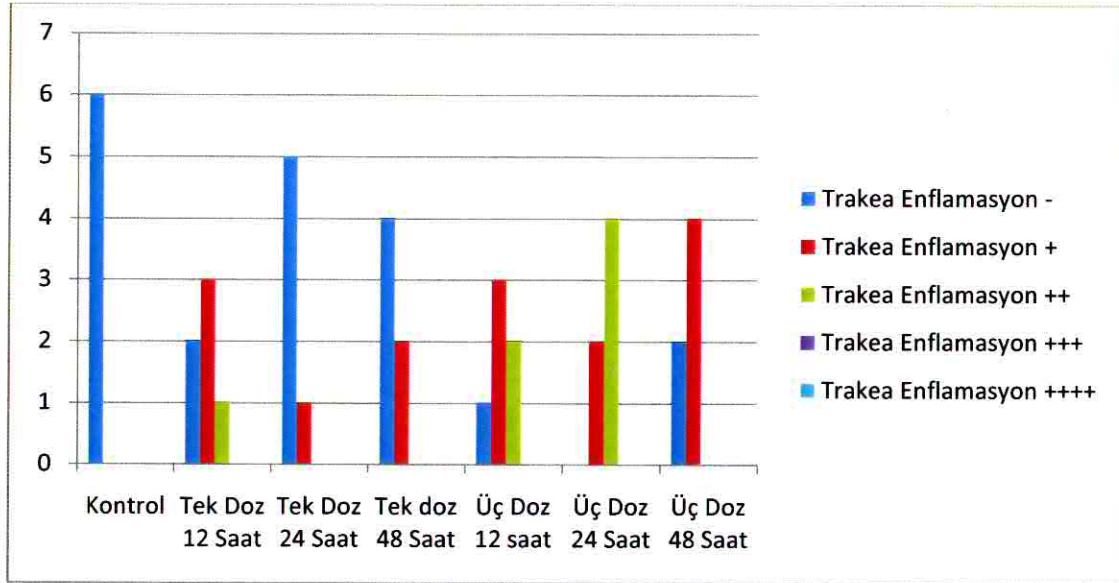
Tablo 8: Trakeada enflamasyonu gösteren çapraz tablo (enf: enflamasyon)

Gruplar	Trakea Enflamasyon					Total	
	-	+	++	+++	++++		
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Gr	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	2	3	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%50,0	%16,7	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	5	1	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%83,3	%16,7	%0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	4	2	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%66,7	%33,3	%0	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	1	3	2	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	%16,7	%50,0	%33,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%33,3	%66,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	2	4	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%33,3	%66,7	%0	%0	%0	%100,0
Total	n	20	15	7	0	0	42
	%	%47,6	%35,7	%16,7	%0	%0	%100,0

Tek doz grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 12., 24. ya da 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

3 doz grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 12. ve 24. saatte fark istatistiksel olarak anlamlıyken ($p<0,05$), 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tek doz grubuyla 3 doz grubu her saat için ayrı ayrı karşılaştırıldığında sadece 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).



Şekil 30: Trakeada enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Trakea Dejenerasyon:

Trakeadaki dejenerasyon değerlendirildiğinde (Şekil:29-31) (Tablo:9), kontrol grubunda hiç dejenerasyon görülmezken çalışma gruplarındaki ratlarda çeşitli düzeylerde dejenerasyon görüldü. Biber gazı, tek ve tekrarlayan dozlarda 12. saat en fazla olmak üzere 48. saatte gelindiğinde de devam eden dejenerasyon bulgularına neden olmaktadır. Bu bulgular değerlendirildiğinde, farklı dozlarda dejenerasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$) ($p=0,01$). Artan dozla birlikte oluşan

dejenerasyon süre açısından değerlendirildiğinde 12. 24. ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).

Tek doz grubu değerlendirildiğinde; 12. saatte dejenerasyon biraz daha fazla görülmekte, 24. ve 48. saate doğru kademeli şekilde azalmakta ancak dejenerasyon 48. saatte dahi belirgin şekilde devam etmekte olduğu görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 12. ve 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$), ancak 48. saatin kontrol grubu ile karşılaştırmasından anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0,05$). Tek doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

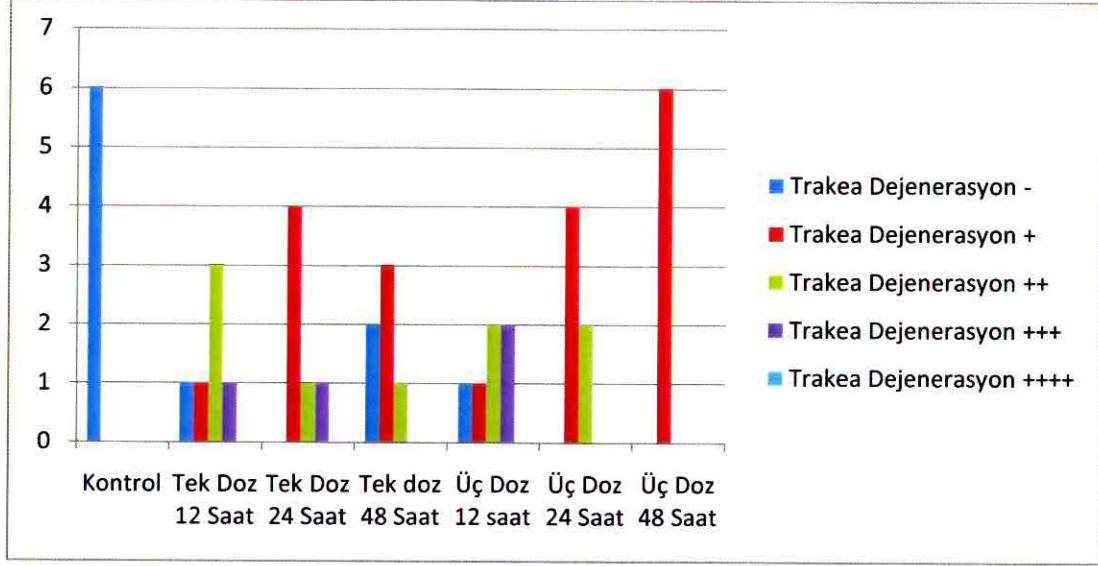
Tablo 9: Trakeada Dejenerasyonu gösteren çapraz tablo (Dej:dejenerasyon)

Gruplar		Trakea Dejenerasyon					Total ,00
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	1	1	3	1	0	6
	% Tek Doz Gr.	%16,7	%16,7	50,0%	%16,7	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	0	4	1	1	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%66,7	%16,7	%16,7	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	2	3	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%50,0	%16,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	1	1	2	2	0	6
	% Üç Doz Gr.	%16,7	%16,7	%33,3	%33,3	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	4	2	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%66,7	%33,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	0	6	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%0	%100,0	%0	%0	%0	%100,0
Total	n	10	19	9	4	0	42
	%	%23,8	%45,2	%21,4	%9,5	%0	%100,0

3 doz grubu değerlendirildiğinde; 12., 24. ve 48. saatte kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 3 doz grubu kendi içinde

karşılaştırıldığında sadece 12. saatle 48. saatin karşılaştırmasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$), diğerlerinde fark anlamsızdı ($p>0,05$).

Tek doz ve 3 doz grubu her saat için ayrı ayrı karşılaştırıldığında, hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0,05$).



Şekil 31: Trakeada dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Trakeada Ödem

Trakea ödem açısından incelendiğinde, sadece 3 doz grubunda 1 ratta ödem gözlemlendi ve bu da oldukça hafif düzeydeydi. Pearson Ki-Kare testiyle de görüldü ki ödem açısından verilerin istatistiksel olarak bir anlamı yoktu. ($p>0,05$)

Trakeada Hiperemi

Trakeadaki hiperemiye bakıldığında; kontrol grubunda hiperemi görülmedi. Tek doz grubunda ise 12. saatte daha belirgin hiperemi görülürken, 3 doz grubunda 12. ve 24. saatlerde daha belirgin olmak üzere 48. saatteki 2 rat hariç hepsinde hiperemi gözlemlendi. (Şekil 29) Yineleyen dozla hiperemi daha belirgin görülmekte, bu veriler ışığında yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı

bir fark vardı ($p<0,05$) ($p=0,000$). (Tablo:10, Şekil:32) Çalışma grupları süre açısından değerlendirildiğinde, süreler arasında oluşan hiperemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

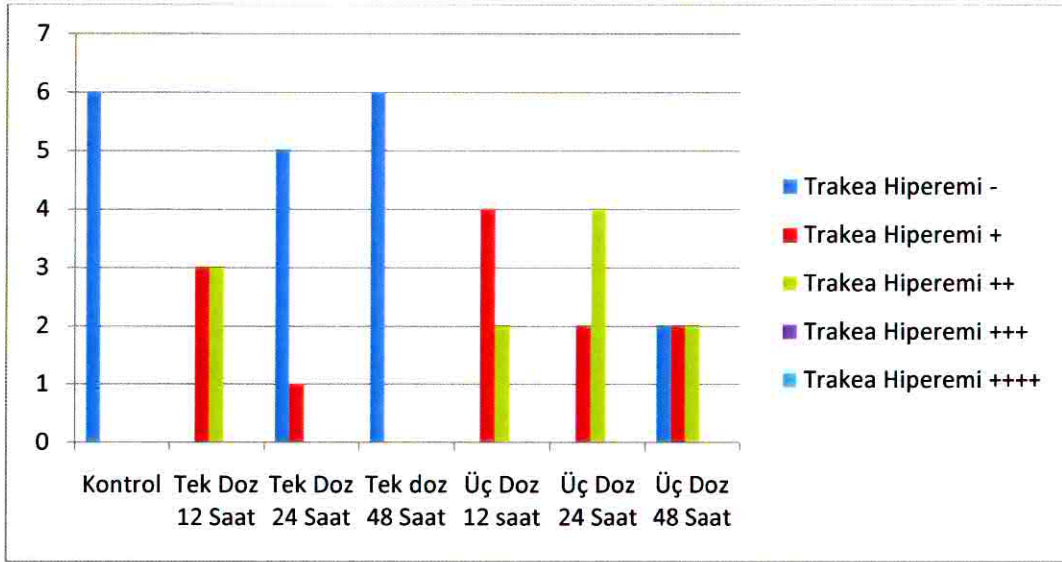
Tek doz grubu kontrol grubuyla her saatte elde edilen veriler ayrı ayrı ele alınarak karşılaştırıldığında; sadece 12. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi ($p<0,05$). Tek doz grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, 12. saatte elde edilen bulgular hem 24. saatte hem de 48. saate göre daha belirgindi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

3 doz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre 12. ve 24. saatteki bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tek doz ve 3 doz grubu her saat için ayrı ayrı karşılaştırıldığında, sadece 24 saat grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Tablo 10: Trakeada hipereminin değerlendirildiği çapraz tablo. (hip: hiperemi)

Gruplar	Trakea Hiperemi					Total ,00	
	-	+	++	+++	++++		
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	0	3	3	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%50,0	%50,0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	5	1	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr..	%83,3	%16,7	%0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	6	0	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	4	2	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	%0	%66,7	%33,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%33,3	%66,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	2	2	2	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%33,3	%33,3	%33,3	%0	%0	%100,0
Total	n	19	12	11	0	0	42
	%	%45,2	%28,6	%26,2	%0	%0	%100,0



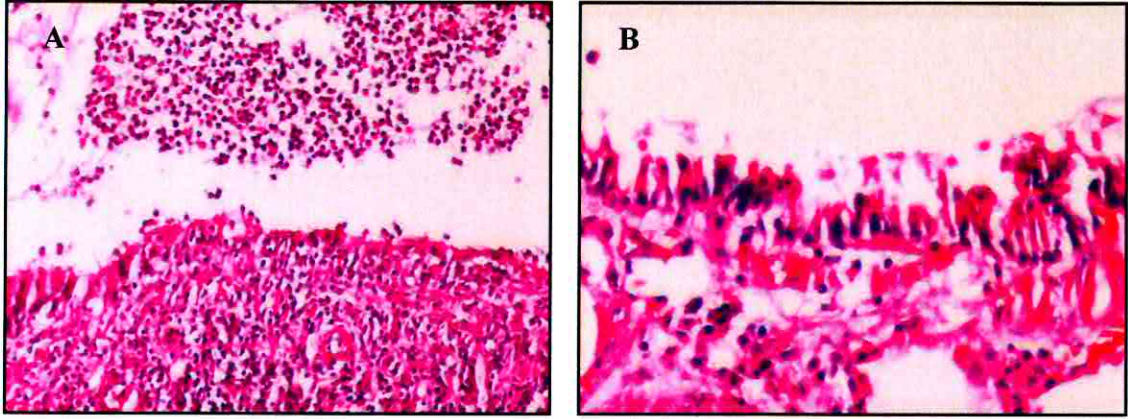
Şekil 32: Trakeada hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

4.3-AKCIĞER

Akciğerde Enflamasyon

Akciğerde enflamasyon değerlendirildiğinde (Şekil:33), çalışma gruplarında belirgin enflamasyon gözlemlendi. Kontrol grubunda çok hafif derecede enflamatuvar değişiklikler vardı. Artan dozla birlikte akciğerde enflamasyon biraz daha fazla görünmekteydi. Doz açısından akciğerde oluşan enflamasyon değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) ($p = 0,019$). (Şekil:34, Tablo:11) Çalışma gruplarında sürenin enflamasyondaki etkisi değerlendirildiğinde 12., 24. ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$), bu da artan dozun enflamasyon süresini etkilemediğini gösterdi.

Tek doz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; sadece tek doz grubu 24. saatte elde edilen enflamasyon bulgusuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Tek doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında; 12., 24. ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).



Şekil 33: Akciğer Kesitleri (A) Akciğerde enflamasyon (H&E X10) (B) Akciğerde enflamasyon ve dejenerasyon (H&E X20)

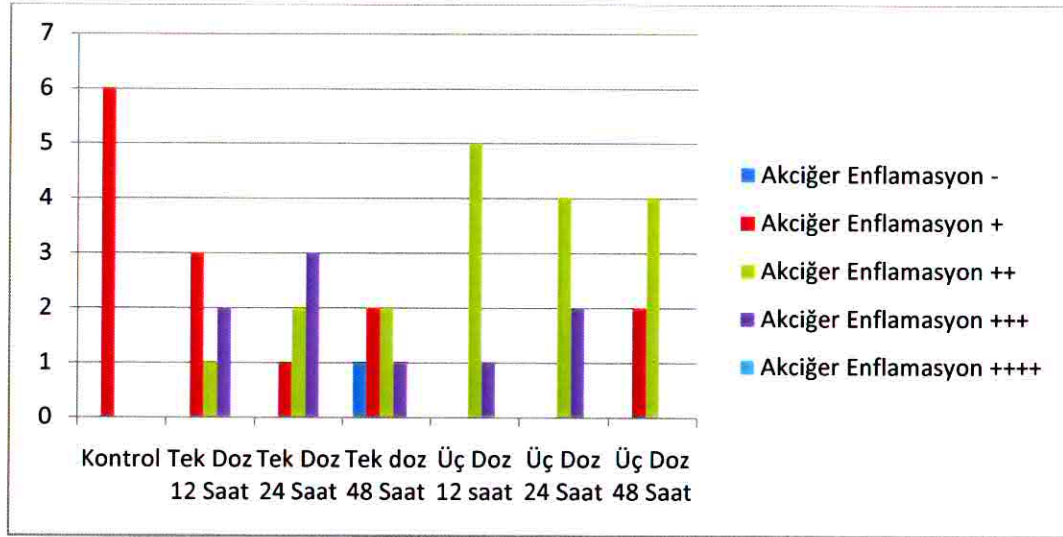
Tablo 11: Akciğerde enflamasyonu gösteren çapraz tablo (enf : enflamasyon)

Gruplar		Akciğer Enflamasyon					Total ,00
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	0	6	0	0	0	6
	% Kontrol Gr	%0	%100,0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	0	3	1	2	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%50,0	%16,7	%33,3	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	0	1	2	3	0	6
	% Tek Doz Gr.	%0	%16,7	%33,3	%50,0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	1	2	2	1	0	6
	% Tek Doz Gr.	%16,7	%33,3	%33,3	%16,7	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	0	5	1	0	6
	% Üç Doz Gr.	%0	%0	%83,3	%16,7	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	0	4	2	0	6
	% Üç Doz Gr.	%0	%0	%66,7	%33,3	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	0	2	4	0	0	6
	% Üç Doz Gr	%0	%33,3	%66,7	%0	%0	%100,0
Total	n	1	14	18	9	0	42
	%	%2,4	%33,3	%42,9	%21,4	%0	%100,0

3 doz grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında; 12. saat ve 24. saatte oluşan enflamasyon düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı

($p<0,05$). 48. saatte ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu ($p>0,05$). 3 doz grubunda 12., 24. ve 48. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

12., 24. ve 48. saatleri için tek doz ve 3 dozda elde edilen enflamasyon düzeyi açısından ikili karşılaştırma yapıldığında fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$).



Şekil 34: Akciğerde enflamasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Akciğer Dejenerasyonu

Kontrol grubunda, akciğerde dejenerasyon gözlenmezken çalışma gruplarında önemli düzeyde dejenerasyon gözlenmiştir. (Tablo:12) (Şekil:35) 3 doz grubunda dejenerasyon biraz daha fazla gözlemlendi. Tekrarlayan dozlarla olan dejenerasyon değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) ($p=0,000$). Artan dozlarla birlikte çalışma gruplarında süreyle dejenerasyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$) ($p=0,012$).

Tek doz grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında, 12. ve 24. saat grubunda oluşan dejenerasyon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı

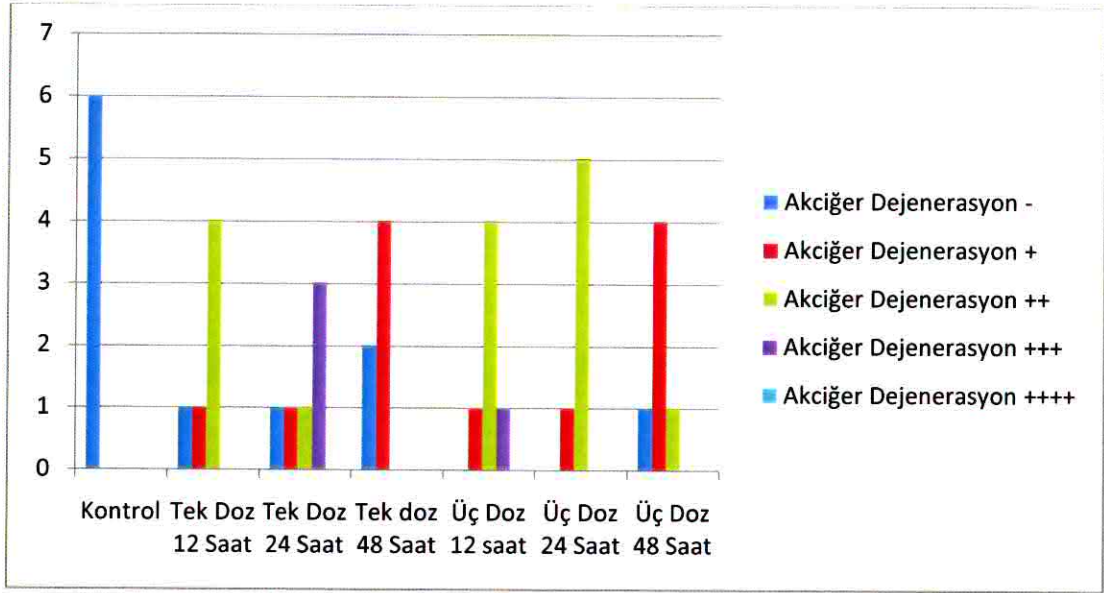
($p<0,05$). Tek doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında sadece 12. saatle 48. saatin karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 12: Akciğerde Dejenerasyonu gösteren çapraz tablo (Dej:dejenerasyon)

Gruplar	Akciğer Dejenerasyon					Total ,00	
	-	+	++	+++	++++		
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Grubu	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	1	1	4	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%16,7	%16,7	%66,7	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	1	1	1	3	0	6
	% Tek Doz Gr.	%16,7	%16,7	%16,7	%50,0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	2	4	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%33,3	%66,7	%0	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	0	1	4	1	0	6
	% Üç Doz Gr.	%0	%16,7	%66,7	%16,7	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	1	5	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%16,7	%83,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	1	4	1	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%16,7	%66,7	%16,7	%0	%0	%100,0
Total	n	11	12	15	4	0	42
	%	%26,2	%28,6	%35,7	%9,5	%0	%100,0

3 doz grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında; 12., 24. ve 48. saat gruplarında oluşan dejenerasyon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ($p<0,05$). 3 doz grubu kendi içinde karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar hiç bir karşılaştırma için istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$).

12., 24. ve 48. saatler için tek doz ve 3 doz grubu karşılaştırıldığında elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).



Şekil 35: Akciğerde dejenerasyonu gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

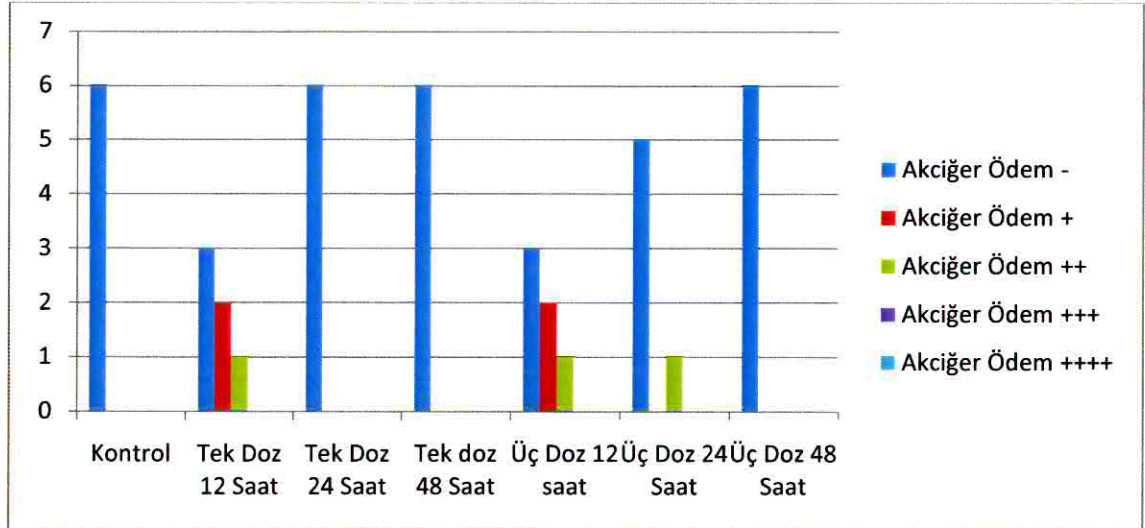
Akciğerde ödem

Akciğerler ödem açısından değerlendirildiğinde; kontrol grubunda ödem hiç görülmezken, çalışma gruplarında ratların bir kısmında değişik düzeylerde ödem görülmüştür. (Tablo:13, Şekil:36) Her iki çalışma grubundaki ratlarda özellikle 12. saatte ötenazi uygulananlarda ödem fark edilir düzeydeydi. Artan dozla ödemin ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) ($p=0,174$). Öte yandan, artan dozla birlikte oluşan bu ödemin süreyle olan ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$) ($p=0,016$).

Her iki çalışma grubunda, her bir saat için ayrı ayrı yapılan kontrol grubu ile karşılaştırmaların hiç birinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 13: Akciğerde ödemi gösteren çapraz tablo

Gruplar		Akciğer Ödem					Total
		-	+	++	+++	++++	
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Gr.	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	3	2	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%50,0	%33,3	%16,7	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	6	0	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	6	0	0	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	3	2	1	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	%50,0	%33,3	%16,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	5	0	1	0	0	6
	% Uç Doz Gr.	%83,3	%0	%16,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	6	0	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Total	n	35	4	3	0	0	42
	%	%83,3	%9,5	%7,1	%0	%0	%100,0



Şekil 36: Akciğerde ödemi gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

Akciğerde Hiperemi

Akciğerdeki hiperemi değerlendirildiğinde, kontrol grubundan hiçbir ratta hiperemi görülmemiştir. Çalışma grubundaki ratlarda değişik düzeylerde hiperemi gözlenmiştir. (Tablo:14) (Şekil:37) Veriler incelendiğinden, hipereminin her iki grupta 12. saatte biraz daha belirgin olduğu ve 3 doz grubunda hiperemi derecesinin biraz daha fazla olduğu görülmekte. Bu bulgular ışığında yapılan değerlendirmede; artan dozlarla gruplar arasında hiperemi açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$) ($p=0,006$). Artan dozla birlikte oluşan hipereminin süreyle ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasından anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$) ($p=0,033$).

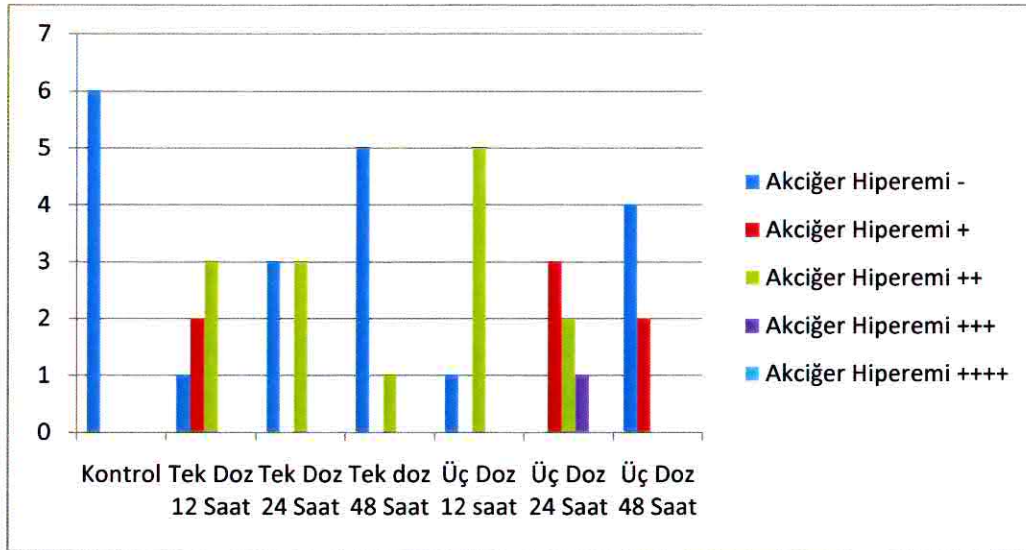
Tek doz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; sadece 12. saatte ötenazi uygulanan ratların bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). 12., 24. ve 48. saatler kendi aralarında karşılaştırıldığında ratlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 14: Akciğerde hipereminin değerlendirildiği çapraz tablo. (hip : hiperemi)

Gruplar	Akciğer Hiperemi					Total ,00	
	-	+	++	+++	++++		
Kontrol	n	6	0	0	0	0	6
	% Kontrol Gr	%100,0	%0	%0	%0	%0	%100,0
Tek doz 12 Saat	n	1	2	3	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%16,7	%33,3	%50,0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 24 Saat	n	3	0	3	0	0	6
	% Tek Doz Gr..	%50,0	%0	%50,0	%0	%0	%100,0
Tek Doz 48 Saat	n	5	0	1	0	0	6
	% Tek Doz Gr.	%83,3	%0	%16,7	%0	%0	%100,0
Üç Doz 12 Saat	n	1	0	5	0	0	6
	% Üç Doz Gr.	%16,7	%0	%83,3	%0	%0	%100,0
Üç Doz 24 Saat	n	0	3	2	1	0	6
	% Uç Doz Gr.	%0	%50,0	%33,3	%16,7	%0	%100,0
Üç Doz 48 Saat	n	4	2	0	0	0	6
	% Uç Doz Gr	%66,7	%33,3	%0	%0	%0	%100,0
Total	n	20	7	14	1	0	42
	%	%47,6	%16,7	%33,3	%2,4	%0	%100,0

3 doz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; 12. saat ve 24. saatte bulgular kontrol grubuna göre istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p < 0,05$). 48. saatte ise kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu ($p > 0,05$). 3 doz grubunda 12., 24. ve 48. saatler kendi aralarında karşılaştırıldığında ratlar arasında sadece 12. saat ile 48. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0,05$).

12., 24. ve 48. saatte ötenazi uygulanan ratlar, her saat için tek doz ve 3 dozda elde edilen hiperemi açısından karşılaştırıldığında ratlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).



Şekil 37: Akciğerde hiperemiyi gösteren karşılaştırmalı grafik (y düzlemi: rat sayısı)

5-TARTIŞMA

Capsaicin, kırmızı biberden elde edilen bir yağdır. Biberden elde edilen bu alkoloide Oleoresin Capsicum denilmektedir. %1-10 oranında Oleoresin Capsicum çözeltisi biber gazı olarak kullanılmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda ciltte, gözde ve solunum yollarında irritasyona neden olur. Bu etkilerin hızlı başlaması ve oluşan rahatsızlık hissinin insanda mukavemet yeteneğini azaltması nedeniyle güvenlik güçlerince artık sıklıkla kullanılan bir silah haline gelmiştir. Tutuklamalarda, %90'lara varan oranlarda polis ve tutuklunun yaralanma ihtimalini azaltmaktadır.^{13,20} Yan etkilerinin nispeten ölümcül olmaması, vücuttan atılabilen bir madde olması ve kolay elde edilebilir olması giderek yaygınlığını arttırmaktadır. Ancak hala capsaicin güvenliliği ile ilgili yeterince çalışma ve literatür verisi yoktur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004'te yayınladığı toksikoloji analizinin yapıldığı ve dünyada kullanılan toksik maddelerin yer aldığı kılavuza göre, biber gazının ağız yoluyla öldürücü dozu 0.5-5g/kg'dır.²⁶

Gözlem altında yaşanan ölüm vakaları, biber gazının kullanımını tartışmaya açmıştır. Literatür incelendiğinde; bu ölüm vakalarında biber gazına maruz kalan kişilerin ek hastalıklarının olduğu, alkol ya da sedatif ilaç kullandıkları ya da mental problemlerinin olduğu görülmektedir. Bütün bu ek etkenler biber gazının ölümcül olabilme ihtimalini arttırmaktadır. Özellikle KOAH'ın olması ya da alerjik zeminin olması solunum yetmezliği riskini arttırmaktadır. Tekrarlayan biber gazı uygulamaları, artan capsaicin dozuyla birlikte artan ölüm ve morbidite anlamına gelmektedir.^{34,61} İnhalasyon capsaicin ile yapılan çalışmalarda, hava yolu kapasitesinde %40'lara varan oranlarda azalma olduğu gözlenmiştir.¹³ Billmire ve ark.'nın yaptığı bir olgu sunumunda; kazara biber gazına maruz kalan bir infantın ileri solunum desteği ile hayatta kalması anlatılıyor. İnfantta gelişen solunum arresti sonrası kanda oksijenizasyon ekstrakorporal membran oksijenizasyon ile sağlanıyor.⁹ Yine Steffe ve ark. yaptıkları bir olgu sunumunda, biber gazına maruziyet sonrası gözaltında 2 tane ölüm vakası bildirilmiştir. Yapılan otopside, vakalardan birinde altta yatan kalp hastalığı olduğu ve uyuşturucu kullandığı saptanmış, diğerinde ise alkolün yanı sıra astma olduğu ve bu ikinci şahsın 10-15 kez biber gazına maruz bırakılmış olduğu görülmüştür.⁶¹ Bu da biber gazının solunum sisteminin tamamını etkilediğini ve yan

etkilerinin ciddi düzeylere varabileceğini göstermektedir. Bu nedenle de biber gazı kullanımıyla ilgili davalar ve tartışmalar giderek artmaktadır.

Biber gazı kullanımı arttıkça suistimalleri de artmaktadır. Üretici firmaların ve emniyet güçlerinin, biber gazı kullanımıyla ilgili önerdiği kurallar vardır. Ancak, sıklıkla bu kurallara uyulmadığı görülmektedir. Spreyi püskürtülürken önerilen mesafe 4-6 feet (122-182cm) arasındır.^{13,34} Ancak yapılan incelemede %60 oranında 2 feet veya altındaki bir mesafeden püskürtüldüğü görülmektedir. Bu da biber gazının etkisini ve olası hayati riskleri arttırmaktadır.³⁴

Capsaicinle sensitif sinirlerin aktivasyonu, aksonal refleksiyle veya direkt olarak terminal sinirlerden nöropeptid salınımına neden olur. Taşikinler, düz kaslarda kontraksiyona, ekstrasvazasyona, vazodilatasyona, ödeme, artmış mukus sekresyonuna, inflamatuvar hücrelerin artmış aktivitesine neden olur.^{14,25,48,53}

Capsaicin'in reseptörü TRPV (Transient Receptör Potential Vanilloid Receptor)'dir.⁴⁴ Oh ve ark. yaptıkları çalışmada, bu reseptörün nonselektif katyonik kanal olduğunu, ratta ve insanda bulunduğunu göstermiştir. Bu reseptör capsaicin, ısı, kimyasal ve fiziksel uyarılarla aktive edilir.⁶⁸ Capsaicin reseptörü, nöronlarda olduğu kadar diğer hücrelerde de yer almaktadır ve capsaicin de, solunum yollarında olduğu gibi daha birçok organda fonksiyon görür. Capsaicin ile TRPV1'in uyarılması, enflamasyonun pek çok aşamasını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda; capsaicin, COX-2 ekspresyonu, IL-8 ve IL-6 salınımından, bu mediatörlere bağlı T ve B hücre aktivasyonuna, Ig E artışına ve histamin salınımına kadar pek çok aşamada rol aldıkları görülmüştür.^{22,44,52,58}

Vazomotor rinitlelerde etkin tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması hekimleri arayışa itmiştir. Nörojenik enflamasyon zemininde geliştiği düşünülen bu patolojik süreçte capsaicin kullanıma girmiş bir ilaç olarak karşımıza çıkmakta. Nazal mukozada tanımlanmış nöropeptidler; SP, Nörokinin A, VIP ve CGRP'dir. Capsaicin, önce terminal liflerden bu nöropeptidlerin salınımını artırır, ardından uzayan kullanımda hasarlanmış ve boşalmış sekretuar glandüllerle dolu sensitif sinir lifleri karşımıza çıkar. Özellikle myelinsiz C liflerde; aksonda şişmeye, mitokondrial parçalanmaya, iyon kanallarında açılmaya neden olur. Bu etki nöronu destrüksiyona götürür.³⁷ Sanico ve

ark. yaptıkları çalışmada, giderek artan dozlarda capsaicinin destrüktif ve enflamatuar etkisini göstermişlerdir.⁵⁶

C sensitif liflerin uyarılması retrograd parasempatik aktiviteye neden olur. Bu mekanizma da solunum yollarında önem arz etmektedir. Histamin, sinir liflerinden nöropeptidlerin salınımına neden olurken nöropeptidler de histamin salınımına neden olur. Dolayısıyla, bir birini tetikleyen kısır döngü enflamasyonun temel taşlarından birini oluşturur. Capsaicinle uyarılmış sensitif sinirle birlikte, nöropeptid salınımı, histamin ve parasempatik aktivitenin dahil olduğu enflamatuar süreç başlar.^{43,62,63}

Bu çalışmada; biber gazının etkileri değerlendirilirken, solunum fizyolojisine uygun şekilde tüm hava yolu sırayla değerlendirildi. Capsaicinin etkileri burun, larenks, trakea ve akciğer doku örneklerinde araştırıldı. Değerlendirme yalnızca histopatolojik olarak yapıldı ve H&E ile hazırlanan preparatlarda semikantitatif değerlendirme yapıldı. Literatür incelendiğinde, biber gazıyla ilgili sistemik çalışmanın çok az olduğu gözlemlendi. Capsaicinle ilgili akciğer ve burunda yapılmış çalışmalar olmakla beraber içlerinde histopatolojik çalışmalar azınlıktaydı. Bu nedenle elde ettiğimiz bulguların pek çoğu çalışmamızın özgünlüğünü arttırmaktaydı.

Burun, nörojenik enflamasyonun ve taşikininlerin etkilerinin en belirgin gözlemlendiği organlardan biridir. Burun sensitif nöronların önemli düzeyde bulunduğu bir organdır. Taylor-Clark ve ark. Trigeminal sensitif sinirlerin %60'ının capsaicin sensitif olduğunu ve capsaicin sensitif bu sinir liflerinin %40'ını histamin de uyardığını buldular.⁶⁷ Bu da tip 1 alerjik reaksiyon ve nörojenik enflamasyon kaskadında burnun ne kadar hassas olduğunu göstermektedir.

SP, başta burundakiler olmak üzere nöronlarda yaygın olarak bulunan mediatörlerden birisidir.⁶⁹ Dolayısıyla nörojenik enflamasyona yatkın olan burunda capsaicinle yapılmış çalışmaların hemen tamamında amaç, nörojenik enflamasyon ile non-allerjik rinitlerin ilişkisini ortaya koymaktır. Bu çalışmalar da capsaicinin enflamasyon yaptığı ve buna bağlı olarak da artmış nazal semptomlara (burunda yanma, rinore) neden olduğunu ortaya koymuştur.^{42,49,50} Non-allerjik rinit modellerinde çalışıldığı gibi, uzun dönem capsaicinin burunda kullanımında ise sensitif sinirlerde

harabiyet ve nörotransmitter depolarında azalamaya bağlı olarak desensitizasyon ortaya çıkmaktadır.^{37,63}

Baudoin ve ark. yaptıkları bir çalışmada; capsaicini rat burunlarına topikal uygulamanın ardından bir gruba kromolin Na, diğerine de sadece serum fizyolojik uygulayarak 6. , 12. ve 72. saatte ratlara ötenazi uygulayarak burundan doku örnekleri aldılar. Her buruna 1750 nmol/l capsaicin uygulandı. Doku örneklerinin histopatolojik incelemesinde; her iki grupta da belirgin enflamasyon ve ödem gözlendi. Ödem 12. saatte en belirginken, lökosit infiltrasyonu 72. saatte en belirgindi. Kromolin Sodyum, grubunda bulgular daha az gözlendi.⁶

Blom ve ark., yaptıkları çalışmada; non-allerjik rinitli 35 hastanın her iki nazal pasajına 12 hafta boyunca her gün 0.15 mg capsaicin uyguladılar. Uygulamanın ardından 2. haftada, 3. ayda ve 9. ayda semptom skorlaması ve nazal biopsiler ile değerlendirme yaptılar. Semptom skorlamasında düzelme gözlenirken, histopatolojik değerlendirmede patoloji saptayamadılar.¹¹

Bizim alışmamızda; biber gazı uygulaması sonrasında burunda belirgin enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi olduğu gözlendi. Kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada her 3 parametre için de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Baudoin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada gözlenen ödemin aksine bizim çalışmamızda belirgin bir ödeme rastlanmadı. Sadece 2 ratta ödem gözlendi, bu ratların her ikisi de 3 doz grubundaydı. 12. saatte ve 24. saatte 1'er ratta ödem gözlendi. Bu verilerinin de istatistiksel olarak anlamlı bir değeri yoktu ($p>0,05$). Ancak, 3 doz grubunda 2 rat burnunda ödem gözlenmiş olması, bize artan dozlarla birlikte ödemin daha belirgin olabileceğini düşündürdü. Baudoin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada belirgin ödem gözlenmesine rağmen bizim çalışmamızda gözlenmemesi iki çalışmanın sonuçları arasındaki temel farklılıklardan biridir. Bunun sebebi de muhtemelen rat burnunun maruz kaldığı capsaicin dozunun bizim çalışmamızda çok daha az olmasıydı. Bununla ilgi net veriler ortaya koyabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Burunda enflamasyon bulguları dejenerasyon ve hiperemiye göre daha fazla gözlendi. Enflamasyon; tek doz grubunda 12. saatte en fazlayken, 3 doz grubunda 24. saatte en fazlaydı ve her iki grupta da 48. saatte doğru enflamasyonun azalmakta olduğu görüldü. Baudoin ve ark. lökosit infiltrasyonunun 72. saatte en fazla olduğunu bulmuşlardı.

Çalışmamızda gördük ki; doz arttıkça enflamasyonun maksimum etkisinin görüldüğü süre de uzamaktadır. Tek dozla 3 doz her saat için ayrı ayrı karşılaştırıldığında sadece 24. saatte istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Baudoin ve ark. çalışmalarında nazal mukozaya capsaicini topikal uygulamışlardı ve capsaicin taşıyıcı kullanılmadan uygulanmıştı. Biber gazı ise bir taşıyıcıyla çözülmüş capsaicinden oluşmaktadır. Püskürtülen miktarın sadece bir kısmının solunumla alındığı düşünüldüğünde, çalışmamızda ratlara uygulanan doz oldukça düşük kalmaktadır. Bu da bu iki çalışma arasındaki temel farklılıklardan birisidir. Çalışmamızda; burunda dejenerasyon ve hiperemi her iki dozda da 12. saatte maksimumdu ve 48. saatte doğru azalmaktaydı. Ancak, 3 doz grubunda 24. ve 48. saatte hiperemi ve dejenerasyon tek doz grubuna göre daha fazla görüldü. Bu da bize artan dozlarla bulguların düzeyinin daha uzun süre baskınlığını koruduğunu düşündürmektedir. İstatistiksel olarak tek ve 3 doz grubu karşılaştırıldığında sadece 24. saatte her iki grup arasında hiperemi ve dejenerasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($P<0,05$).

Burundaki bütün bulgularda 48. saatte gelindiğinde düzeylerinde azalma olduğu görüldü. Ancak, yine de 48. saatte belirgin enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi gözlenmekteydi. Dolayısıyla, burunda enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi capsaicin sonrası en az 48 saat sürmektedir. Klinik değerlendirmelerde de bu göz önünde bulundurulmalıdır. Enflamasyonun tespiti için histopatolojik değerlendirmenin daha uzun süreli yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Blom ve ark. yaptıkları çalışmada capsaicin uygulamasının ardından 2. haftada, 3. ve 9. ayda histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirmede herhangi bir patoloji gözlenmemiştir. Bu da bize capsaicinin etkisinin 2 haftayı bulamayacak kadar kısa sürdüğünü düşündürmektedir.

Burundan süzülen hava doğrudan larenkse gelir. Dolayısıyla biber gazını olası etkilerinin öncelikli beklendiği anatomik bölgelerden birisi de larenkstir. Larenksin solunumdaki önemli rolü ve üst hava yolundaki en dar yer olması biber gazının yan etkileri konusunda tedirginliği arttırmaktadır. Literatüre baktığımızda; biber gazı ya da capsaicin ile ilgili larenkste yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Larenksin, astma ya da rinit gibi nörojenik enflamasyon zemininde gelişen hastalıkları olmadığı için araştırmacıların bu konuda yaptığı çalışmalarının dışında kalmış anatomik bir bölgedir.

Ancak, araştırmamızda nörojenik enflamasyon ve biber gazının yan etkilerine en az diğer dokular kadar yatkın olduğunu saptadığımız larenks, fonksiyonları nedeniyle hayati önem taşımaktadır. Burunda oluşabilecek yan etkiler hayati sorunlar yaratmazken; larenks, trakea ve akciğer hayati riskler taşımaktadır.

Larenkste, belirgin enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi gözlenirken; anlamlı düzeyde ödem gözlenmemiştir. Çalışma gruplarındaki bulgular bütün parametrelerde kontrol grubuna göre oldukça anlamlıydı ($p<0,05$). Artan dozlarla, her 3 bulgu açısından da belirgin farklılık vardı. Bu fark istatistiksel olarak da oldukça anlamlıydı ($p<0,05$).

Larenkste enflamasyon; tek doz grubunda 12. saatte pik yaparken, 3 doz grubunda 24. saatte maksimumdu. Her iki grupta da 48. saate doğru bulgularda belirgin azalma görölmektedir. Çalışma grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak tek anlamlı fark 24. saatteki bulgulardaydı ($p<0,05$).

Larenkste dejenerasyon her iki çalışma grubunda da 12. saatte maksimumdu ve 48. saate doğru azalma eğilimideydi. 48. saatte halen bulgular devam etmekteydi. Çalışma grupları arasında her saat için elde edilen bulgulara bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilemedi ($p>0,05$), ancak dejenerasyon 3 doz grubunda biraz daha belirgin gibi görönmektedir.

Larenkste hiperemi, enflamasyon ve dejenerasyona göre biraz daha az düzeyde gözlenen bir bulguydu ancak, kontrol grubuna göre özellikle 12. saatte oldukça belirgin düzeydeydi. Tek doz grubunda 12. saatten sonra hiperemi gözlenmezken, 3 doz grubunda 24. saatte maksimum olan ve 48. saatte azalmasına rağmen hala devam eden hiperemi mevcuttu. Artan dozla hiperemi biraz daha fazla görölüyordu ve bulgular dokuda daha uzun süre kalıyordu. Ancak, sadece 24. saatte çalışma grupları arasında istatistiksel olarak belirgin fark vardı ($p<0,05$).

Larenkste de artan dozlarla bulgular daha belirgin görölmektedir. 48. saatte bulgular azalsa da devam etmektedir ve 3 doz grubunda bulguların düzeyi belirgin olarak daha fazla olarak görölmektedir. Ancak 48. saatte çalışma grupları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$). Larenkste

48. saatte hala devam eden bulguların ne kadar sürdüğünün saptanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Solunan hava larenksten sonra trakea ile temas eder. Trakea, enflamasyonda bulguların belirgin gözlenebileceği anatomik bölgelerden birisidir. En dışta sert kıkırdakla kaplı tüp şeklindeki bu organ, içeride solunum yollarının bütün özelliklerini taşır.

Baluk ve ark. yaptıkları çalışmada; supstance P, capsaicin ve salin verdikten hemen sonra rat trakeasını değerlendirdiler. Nötrofil ve eozinofil göçünün ve adezyonunun arttığını, venüllerde genişlemeyle birlikte artan plazma kaçağı saptadılar.³

Guo ve ark. yaptığı bir çalışmada; 90µgr/kg gibi yüksek bir dozda capsaicin ratlara İV uyguladı. Daha sonra ratların bir kısmına 5 dakika sonra ötenazi uygulandı, kalanlarına da 1-3-5-7. günlerde ötenazi yapıp trakeada histopatolojik inceleme yapıldı. Capsaicin sonrası 5. dakikada ötenazi uygulanan ratlarda trakeada ödem maksimumdu. Trakeada 5.dk'da yaklaşık %60'lara ulaşmışan subepitelyal ödem, 1-3. günlerde %40'lara düşmüştür ve 5-7. güne kadar sürdüğü görülmüştür. 1. gün goblet hücre sayısında azalma ancak sekresyon salınımında çok artış olduğu görülmüştür. Bu durum, muhtemelen goblet hücrelerinin kontrakte olup, zararlı maddeyi mukozadan uzaklaştırmak için bütün sekresyonları dışarı salmasıydı. Daha sonra, tekrar mukogenez başladığı, hücrelerin şekilleri ve boyutları değiştirdiği gözlenmiştir. Başlayan bu mukogenezin enflamasyonun baskılanmasıyla alakalı olduğu düşünülmüştür. Capsaicin enjeksiyonundan 5 dakika sonra endotellerdeki gaplerde % 98 azalma gözlenmiş, bu da plazma kaçağını açıklamaktadır. Goblet hücrelerinde sayıda ve sekresyondaki artmaya bağlı hipertrofide artış gözlenmiştir. Artmış plazma ekstravazasyonu ve artmış Goblet hücre sekresyonu trakeada ödemin nedeni olarak gösterilmiştir.²⁵

Bizim çalışmamızda; trakeada belirgin enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi gözlendi. Ödem; sadece 3 doz grubunda 48. saatte ötenazi uygulanan 1 ratta görüldü. Bu nedenle ödemin istatistiksel olarak bir anlamı yoktu ($p>0,05$). Daha önce, Guo ve ark. ve Baluk ve ark. yaptıkları çalışmaların aksine bizim çalışmamızda ödem gözlenmedi. Zaten çalışmada elde ettiğimiz sonuçların literatürle temel farklılığı ödemi çok daha az görmemizdir. Bu da muhtemelen ratların maruz kaldığı biber gazı ve

dolayısıyla capsaicin diğerk çalışmalara göre oldukça düşük kalmasındandır. Biber gazı ve dolayısıyla capsaicin, daha düşük dozlarda enflamasyon, hiperemi ve dejenerasyon yaparken, artan dozlarla bu sürece ödem de eklenmektedir.

Trakeada enflamasyon; tek doz grubunda 12. saatte, 3 doz grubunda ise 24. saatte maksimumdu. Çalışma gruplarında yer alan ratların %47,6'sında hiç enflamasyon gözlenmedi. Bu yüzden kontrol grubuyla kıyaslandığında; tek doz grubuyla anlamlı bir fark yokken ($p>0,05$), 3 doz grubunda 12. ve 24. saatte elde edilen bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). 3 doz grubunda bulgular biraz daha fazla ancak sadece 24. saatte tek doz grubundan istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Baluk ve ark. yaptığı çalışmanın bulgularıyla çalışmamızda elde edilen bulgular uyumlu çıkmıştır.

Trakeada dejenerasyon, enflamasyona göre biraz daha baskın bir semptomdu. Her iki çalışma grubunda da 12. saatte maksimum gibi görünen ve 48. saate doğru azalan, ancak 48. saatte halen devam eden dejenerasyon mevcuttu. Artan dozla oluşan dejenerasyon değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$). Dejenerasyon 3 doz grubunda biraz daha belirgin olarak gözlemlendi.

Trakeada hiperemi, tek doz grubunda 12. saatte, 3 doz grubunda da 24. saatte belirgin olarak gözlenirken; 48. saatte tek doz grubunda kaybolmakta, 3 doz grubunda ise şiddeti azalmaktadır. Artan dozla hiperemi artmaktadır ($p<0,05$). 48 saate kadar da sürmektedir ve artan dozlarla bu süre daha da uzayacaktır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde biber gazı; trakeada dejenerasyonun biraz daha belirgin olduğu, önemli düzeyde enflamasyon ve hipereminin olduğu ve bu etkilerin 48. saat sonrasında uzadığı görülmüştür.

Solunumda taşıyıcı sistemlerin sonuna geldiği yer akciğerdir. Burada artık solunan hava işlenerek dolaşım sistemiyle gaz değişimi yapılır. Bu nedenle de akciğerde oluşabilecek patolojiler obstrüktif sebeplere bağlı olarak da oluşabilir, akciğer parankiminde oluşan patoloji sonucunda bozulan kan perfüzyonuna da bağlı oluşabilir. Billmire ve ark. (1996) yaptıkları bir olgu sunumunda kazara biber gazına maruz kalan bir infantın ekstrakorporal membranöz oksijenasyon ile kanda oksijenizasyonun

sağlanması ve infantın yaşatılması anlatılıyor.⁹ Capsaicin, akciğerde de C fibrillerinden taşıkininlerin salınımına neden olarak, enflamasyon artmış sekresyonlar ve plazma kaçağı gibi etkilere neden olur. Bu etkiler hem capsaicinin direkt etkisiyle hem de uyarılmış olan aksonal reflekslerle olur.⁵³ Dolayısıyla biber gazının akciğerde beklenen etkisi enflamasyon ve ödemdir.

Quintana ve ark.'nın (1997) yaptığı bir çalışmada; ratlara 30 µg/kg dozda capsaicin IV uygulanmış. Uygulamadan 10, 30 ve 60 dakika sonra MRI ile inceleme yapılmış. Capsaicin, MRI sonuçları ile elde edilen verilere göre Capsaicin artmış sıvı sinyallerine neden olmuştur, bu da capsaicinin yaptığı enflamasyon ve artan mukogeneze bağlanmıştır. Capsazepin ile profilaksinin capsaicinin etkisini engellendiği görülmüştür.⁵¹

Bizim çalışmamızda; biber gazı uygulaması sonrası akciğerde enflamasyon, dejenerasyon, hiperemi ve ödem gözlemlendi. Hava yolunda diğer anatomik bölgelerde anlamlı ödem gözlenmezken akciğerlerde gözlenmiştir. Bu da muhtemelen akciğerin nörojenik enflamasyona daha yatkın olmasından ve maruz kaldığı havayla taşınan biber gazının biraz daha fazla olabileceğinden kaynaklanıyor ama bunun değerlendirilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Her iki çalışma grubunda da 12. saatte 3 rat akciğerinde ödem gözlemlendi ve 3 doz grubunda yer alan 1 ratta 24. saatte ödem gözlemlendi. Dolayısıyla her iki grupta da ödem erken dönemlerde gözlemlendi ve erkenden de kayboldu. Biber gazının ödem yapıcı etkisi 3 dozda dahi 24. saatten sonra gözlenmedi.

Artan doz göz önüne alınarak enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi düzeyi değerlendirildiğinde dozla bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). Akciğerde enflamasyon, her iki çalışma grubunda da 24. saatte maksimumdu ve 48. saate doğru azalma eğilimindeydi. Kontrol grubu çalışma gruplarıyla karşılaştırıldığında; tek dozda 24. saatte, 3 dozda da 12. ve 24. saatte kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Çalışma grupları arasında enflamasyon açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki ratların akciğerlerinde dejenerasyon, hiperemi ve ödem gözlenmedi. Çalışma gruplarının akciğerlerinde belirgin dejenerasyon vardı ve tek doz

grubu ile 3 doz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Her iki çalışma grubunda da 12. saatte en belirgin olan ve 48. saate doğru azalma eğilimde olan hiperemi mevcuttu. Tek doz ve 3 doz grupları arasında hiperemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Akciğerdeki bulgular, ödem haricinde 48. saatte doğru azalma eğiliminde olsa da devam etmekteydi. Bu nedenle bulguların süresinin tespiti için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın amacı, biber gazının hava yolu boyunca etkilerini ortaya koymaktır. Bu veriler bize maruz kalan kişilerde oluşabilecek bulguların anlaşılmasında ve tedavisinde yol gösterici olacaktır. Gördük ki; biber gazı hava yolu boyunca 48 saate kadar süren enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi yapmaktadır. Artan dozlarla beraber hava yolu boyunca bulgular artmakta ve burun, larenks ve trakeada bazı bulgular için maksimum etki 12. saatten 24. saate kaymaktadır. Bu da bize artan dozlarla bulguların süresinin de uzayacağını düşündürdü. Akciğerde de 24. saate kadar uzayabilen ödem yapmaktadır. Bütün bu bulgular sağlıklı bir insanda dahi pek çok yakınmayı beraberinde getirebilecekken, KOAH ve alerji gibi ek hastalıkları olan kişilerde ölümcül yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle de maruziyet sonrası en az 48 saat gözlem ve bulguların şiddetine göre destek tedavi uygulanması gereklidir.

6-SONUÇLAR

- 1- Biber gazı, burunda enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemiye neden olmaktadır. Biber gazının tekrarlayan uygulamalarıyla bu bulguların düzeyi artmaktadır ve bütün bu bulgular 48 saat'e kadar sürmektedir.
- 2- Biber gazı, larenkste enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemiye neden olmaktadır. Biber gazının tekrarlayan uygulamalarıyla bu bulguların düzeyi artmaktadır ve bütün bu bulgular 48 saat'e kadar sürmektedir.
- 3- Biber gazı, trakeada enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemiye neden olmaktadır. Biber gazının tekrarlayan uygulamalarıyla bu bulguların düzeyi artmaktadır ve bütün bu bulgular 48 saat'e kadar sürmektedir. Trakeada ödem; sadece 3 doz grubunda 48. saatte ötenazi uygulanan 1 ratta görüldü, fakat bu değer in istatistiksel olarak bir anlamı yoktu ($p>0,05$).
- 4- Biber gazı, akciğerde enflamasyon, dejenerasyon, hiperemi ve ödeme neden olmaktadır. Biber gazının tekrarlayan uygulamalarıyla bu bulguların düzeyi artmaktadır. Enflamasyon, dejenerasyon ve hiperemi 48. saate kadar sürmektedir. Ödem; tek doz grubunda yalnızca 12. saate kadar, 3 doz grubunda ise 24. saate kadar gözlenmiştir.
- 5- Biber gazı tüm hava yolu boyunca enflamasyon, dejenerasyon, hiperemiye neden olmaktadır, akciğerlerde ödem de yapmaktadır. Enflamasyon, dejenerasyon, hiperemi 48. saate kadar, akciğerdeki ödem de 24. saate kadar sürmektedir.
- 6- Sonuçlar, maruziyet sonrası bazı bulguları açıklamakta ve tedavisini yapmakta klinisyenlere yol gösterirken bu spreylerin kullanımı ile ilgili davalarda bilirkişilere de referans olacağı kanatındeyiz.

7-KAYNAKLAR

- 1- Adams GL, Maisel RH (çeviri: Camcıoğlu A, Üstündağ E) 2007. Larinks ve Hipofarinks Malign Tümörleri. Cummings CW, Flint P editör (çeviri editörü: Koç C). Cummings Otolaryngology-Baş Boyun Cerrahisi. Cilt 3. Güneş Tıp Kitapevi. 2222-2283.
- 2-Arıncı K,Elhan A. 1997. Akciğerler. Anatomi. 2. Baskı. Güneş Kitapevi. Ankara. 377-391
- 3-Baluk P, Bertrand C, Geppetti P, McDonald DM, Nadel JA. 1995. NK 1 receptors mediate leukocyte adhesion in neurogenic inflammation in the rat trachea. Am J Physiol. , 268:263-269.
- 4-Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG.1991. Neuropeptides in the respiratory tract. Am Rev Respir Dis., 144:1391-1399.
- 5- Barnes PJ. 2001.Neurogenic inflammation in the airways. Respir Physiol., 125(1-2):145-154.
- 6-Baudoin T,Kalogjera L,Ferencic Z,Cubic H,Pegan B. 1999. Effects of cromolyn-Na pretreatment on capsaicin induced rhinitis in rat. Eur Arch Otolaryn., 256:338-340.
- 7-Bekdemir ÖS, Başoğlu A. 2010. Rezektabl Akciğer Kanserli Hastaların Histopatolojik Tipi,Evresi ve Uygulanan Tedavinin Prognoz ve Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi
- 8-Bertrand C, Geppetti P. 1996. Tachykinin and kinin receptor antagonists:therapeutic perspectives in allergic airway disease. Trends Pharmacol Sci., 17:255-259.
- 9-Billmire DF,Vinocur C,Ginda M. 1996. Pepper-spray-induced respiratory failure treated with extracorporeal membrane oxygenation. Pediatrics., 98:961-963.
- 10-Bíró T, Maurer M, Modarres S, Lewin NE, Brodie C, Acs G, Acs P, Paus R, Blumberg PM. 1998. Characterization of functional vanilloid receptors expressed by mast cells. Blood. Feb15;91(4):1332-1340.

- 11- Blom HM, Severijnen FM, Van Rijswijk B. 1998. The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clinical and Experimental Allergy*. 28:1351–1358.
- 12- Bowden JJ, Garland AM, Baluk P. 1994. Direct observation of substance P-induced internalization of neurokinin 1 (NK1) receptors at sites of inflammation. *Proc Natl Acad Sci*, 91:8964-8968.
- 13- Busker RW, Van Helden HP. 1998. Toxicologic evaluation of pepper spray as a possible weapon for the Dutch police force: risk assessment and efficacy. *Am J Forensic Med Pathol*, 19(4):309-316.
- 14- Canning BJ. 1997. Potential role of tachykinins in inflammatory diseases, *J Allergy Clin Immunol*, 99:579-582.
- 15- Choi SY, Ha H, Kim KT. 2000. Capsaicin Inhibits Platelet-Activating Factor-Induced Cytosolic Ca²⁺ Rise and Superoxide Production. *J Immunol*, 1;165(7):3992-3998.
- 16- Cole P. 2003. The Four components of the nasal valve. *Am J Rhinol*, 17(2): 107-110.
- 17- Cordell GA, Araujo OE. 1993. Capsaicin: identification, nomenclature and pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 27:330-336.
- 18- Çaylan R. 2004. Larinks Anatomisi ve Fizyolojisi. Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Güneş Kitapevi. Ankara. 1141-1154.
- 19- DuBay DK, Rush RE. Health risk analysis of first defense pepper spray using an acute whole-body inhalation exposure. Defense Technical Information Center OAI-PMH Repository (United States) .İnternette serbest bir tebliğ. <http://www.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD=ADA351596&Location=U2&doc=GetTRDoc.pdf>
- 20- Edwards SM, Granfield J, Onnen J. 1997. Evaluation of pepper spray. *NIJ Research in Brief*. February:2-8.

21-Forrester MB, Stanley SK.2003. The epidemiology of pepper spray exposures reported in Texas in 1998-2002. *Vet Hum Toxicol.* Dec;45(6):327-330.

22-Gentile DA, Yokitis J, Angelini BL, Doyle WJ, Skoner DP. 2001. Effect of intranasal challenge with interleukin-6 on upper airway symptomatology and physiology in allergic and nonallergic patients.*Ann Allergy Asthma Immunol.* May;86(5):531-536.

23- Geppetti P, Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fanciullacci M, Sicuteri F.1988. Secretion, pain and sneezing induced by application of capsaicin to the nasal mucosa in man. *Br J Pharmacol.*, 93:503-514.

24- Geppetti P, Materazzi S. 2006. The transient receptor potential vanilloid 1: Role in airway inflammation and disease . *Eur J Pharmacol.* 533(1-3):207-214.

25-GuoJ.J., Wang D.S.,Huang H.T..2003. Spontaneous remission of edema and regranulation of goblet cells in rat tracheae after capsaicin-induced acute inflammation . *Anatomy and Embryology.* 206(4):301-309.

26-Haymann HL.2004. Annex 1: Chemical agents .Public health response to biological and chemical weapons—WHO guidance. 2. Edition. Edi:Robinson PP. Switzerland. 143-213.

(e-book:<http://www.google.com/books?id=IWIFEECIZqcC&printsec=frontcover&hl=tr#v=onepage&q&f=false>)

27- Hua XY, Yaksh TL. 1993. Pharmacology of the effects of bradykinin, serotonin, and histamine on the release of calcitonin gene related peptide from C-fiber terminals in the rat trachea.*J Neurosci.*, 13:1947-1953.

28- Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian R, Montgomery WW. 2002. Nazal Kavitelev ve Paranasal Sinüsler. Janfaza P Editör,(Cansız H, Yüksel S. Türkçe çeviri ed.) Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 259- 318.

- 29- Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian R, Montgomery WW. 2002. Larinks ve Trakea. Janfaza P editör (çeviri editörleri: Cansız H, Yüksel S.) Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 639-674.
- 30-Joos G. F., Germonpre P. R. , Pauwels R. A. 2000. Role of tachykinins in asthma. *Allergy*. 55: 321-337.
- 31-Joos GF, Pauwels RA. 2001. Tachykinin receptor antagonists: potential in airways diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 1(3):235-241.
- 32-Jung J, Hwang SW, Kwak J, Lee SY. 1999. Capsaicin binds to the intracellular domain of the capsaicin-activated ion channel. *J Neurosci*. 15;19(2):529-538.
- 33-Junqueira CL, Carneiro J. 1993. Solunum Sistemi. Temel Histoloji. (Çeviri Edit.:Aytekin A, Solakoğlu S)7.Baskı.Lange/Barış Yayınevi. 397-421.
- 34-Kaminski RJ, Edwards SM,Johnson JW. 1999. Assessing the incapacitative effects of pepper spray during resistive encounters with the police. *Policing: An International Journal of Police Strategies & Management*. 22(1):7-30.
- 35- Kaya S.2002. Anatomi; Bölüm:1 Larenks hastalıkları. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara. 19-57.
- 36-Kridel RW, Kelly PE, MacGregor AR. 2007. Nazal Septum. Cummings CW, Flint P editör (çeviri editörü: Koç C). Cummings Otolaryngology-Baş Boyun Cerrahisi. Cilt 2. Güneş Tıp Kitapevi.1001-1027.
- 37- Kuhn FA,Gonzalez S,Rodriguez M,Siller CC,Zachariou V,Goldstein BD. 1997. Capsaicin's Effect on Rat Nasal Mucosa Substance P Release: Experimental Basis for Vasomotor Rhinitis Treatment. *American Journal of Rhinology*. July-August;11(4): 313-316.
- 38-Lee KJ. 2003. The Larynx. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th Edition. Mcgraw-Hill Medical Publishing Division. 724-786.

- 39-Lee KJ. 2003. The Nose and Sinuses. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th Edition. Mcgraw-Hill Medical Publishing Division. 682-685.
- 40-Lumberg JM, Saria A. 1983. Capsaicin induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature*. 302:215-253.
- 41-Maggi C.A. 1995. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as cotransmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Progr Neurobiol*. 45:1-98.
- 42-Marabini S, Ciabatti G, Polli G. 1988. Effect of topical nasal treatment with capsaicin in vasomotor rhinitis. *Regul Pept*. 22: 121.
- 43-Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, Bende M. 2005. Changes in levels of Nerve Growth Factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Env. Health Pers*. July;113(7):849-852.
- 44-Oh U, Hwang SW, Kim D. 1996. Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons. *The Journal of Neuroscience*, 76(5);1659-1667.
- 45- Ömür M, Dadaş B. 1996. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. Ulusal Tıp Kitapevi. İstanbul. Cilt 1. 42- 57.
- 46- Önerci M, Ünal ÖF. 2001. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Mıtsa Matbaacılık. Ankara. 9-20.
- 47- Özcan M. 2004. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitapevi. Ankara. 455-461.
- 48-Patacchini R, Maggi CA . 1995. Tachykinin receptors and receptor subtypes. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 329: 161–184.
- 49-Philip G, Sanico AM, Togias A. 1996. Inflammatory cellular influx follows capsaicin nasal challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 4:1222–1229.

- 50-Philip G, Baroody FM, Proud D, Naclerio RM, Togias AG.1994. The human nasal response to capsaicin.94:1035-1045.
- 51-Quintana HK, Cannet C, Sugar R, Fozard JR, Page CP, Beckmann N. 2007. Capsaicin-induced mucus secretion in rat airways assessed in vivo and non-invasively by magnetic resonance imaging. Britis Journal of Pharmacology. Jan; 150(8): 1022-1030.
- 52-Reilly CA, Taylor JL, Lanza DL, Carr BA, Crouch DJ, Yost GS.2003. Capsaicinoids cause inflammation and epithelial cell death through activation of vanilloid receptors.Toxicol Sci. May;73(1):170-181.
- 53-Reynold P.N., Holmes M.D., Scicchitano R. 1997. Role of tachykinins in bronchial hyper-responsivness. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 24: 273-280.
- 54-Sadler T.W.1993. Baş Boyun Embriyolojisi. Sadler T.W.editör, (çeviri edi.: Başaklar C).Langman's Medikal Embriyoloji. Williams Wilkins Company,Palme Yayıncılık . 282-309.
- 55-Sadler T.W. 1993. Solunum Sistemi. Sadler T.W.editör(Çeviri edi: Başaklar C). Langman's Medikal Embriyoloji. Williams Wilkins Company-Palme Yayıncılık. 216-223.
- 56- Sanico AM, Atsuta S,Proud D,Togiaas A.1997. Dose-dependent effects of capsaicin nasal challenge: In vivo evidence of human airway neurogenic inflammation. Journal of Allergy and Clinical Imm. Nov;100(5):632-641.
- 57- Sasaki CT, Driscoll BP, Gracco C. 2000. Larinks anatomi ve fizyolojisi (çeviri: Öktem F). Ballenger JJ, Snow JB, editors, (çeviri editörleri: Şenocak D, Kaleli Ç). Otolarengoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 422-436.
- 58- Seki N, Shirasaki H, Kikuchi M, Himi T. 2007. Capsaicin induces the production of IL-6 in human upper respiratory epithelial cells. Life Science. Apr ;80(17):1592-1597.
- 59-Snell SR.1998. Klinik Anatomi. Snell SR editör(çeviri editörü:Yılmaz M) 5. Baskı,

İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 75-125.

60-Springer J, Groneberg DA, Pregla R, Fischer A. 2005. Inflammatory cells as source of tachykinin-induced mucus secretion in chronic bronchitis. *Regul Pept.* 15;124(1-3):195-201.

61-Steffee C H, Lantz P E, Flannagan L M, Thompson R L, Jason DR. 1995. Oleoresin Capsicum (pepper) spray and "In-Custody Deaths" . *Am J Forensic Med Pathol.*, 16(3):185-192.

62-Stjarne P,Rinder J,Blomquist EH,Cardell LO. 1998. Capsaicin desensitization of the nasal mucosa reduces symptoms upon allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryn.*, Mar;118(2):235-239.

63-Stjärne P, Lundblad L, Anggard A, Lundberg JM .1991. Local capsaicin treatment of the nasal mucosa reduces symptoms in patients with nonallergic nasal hyperreactivity. *Am J Rhinol.*, 5:145–151.

64-Surh YJ, Lee SS. 1995. Capsaicin, a double-edged sword: toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. *Life Sci.*, 56(22):1845-1855.

65-Szallasi A, Blumberg PM.1999. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev.*, Jun;51(2):159-212.

66- Takemura M , Quarcoo D, AkioNiimi Q.T.. 2008. Is TRPV1 a useful target in respiratory diseases? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* . 21:833–839.

67-Taylor-Clark TE, Kollarik M, MacGlashan Jr. DW, Udem BJ. 2005. Nasal sensory nerve populations responding to histamine and capsaicin. *J Allergy Clin Immunol* .116:1282–1288.

68- Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K.1998. The Cloned Capsaicin Receptor Integrates Multiple Pain-Producing Stimuli . *Neuron*. Sep;21(3):531-543.

69-Uddman R, Maim L, Sundler F. 1983. Substance P containing nerve fibers in the nasal mucosa. Arch Oto Rhino Laryngol., 238:9-16.

70-Warwick R, Williams PL. 1989. Burun Anatomisi. Gray's Anatomy. 36 th edition. Edinburgh:Longman, London. 1180.

71- Van Rijswijk J.B., Boeke E.L., Keizer J.M., Mulder P. G. H., Blom H.M., Fokkens W.J. 2003. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. Allergy. 58: 754–761.

72-Vesaluoma M, Müller L, Gallar J, Lambiase A, Moilanen J, Hack T, Belmonte C, Tervo T. 2000. Effects of oleoresin capsaicin spray on human corneal morphology and sensitivity. Invest-Ophthalmol-Vis-Sci. Jul; 41(8): 2138-2147.

73-Youngs R, Evans K, Watson M. 2006. Paranasal Sinüsler Cerrahi Anatomisi El Kitabı. 1. Baskı. Taylor&Francis-AND yayıncılık. 18-102.

74-Zollman TM, Bragg RM, Harrison DA, 2000. Clinical effects of oleoresin capsaicin (pepper spray) on the human cornea and conjunctiva. Ophthalmology. Dec;107(12):2186-2189.

