

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

ASPIRİN SENSİTİF NAZAL POLİPLİ, ASPIRİN TOLERANT
NAZAL POLİPLİ VE KRONİK SİNÜZİTLİ HASTALARDA
SİSTEİNİL LÖKOTRIEN 1 RESEPTÖR YÜZDELERİNİN VE
İMMÜNREAKTİVİTELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE
BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

M. ZEKİ ÖZEN

EYLÜL 2004

ÖZ**ASPIRİN SENSİTİF NAZAL POLİPLİ, ASPIRİN TOLERANT NAZAL POLİPLİ VE KRONİK SİNÜZİTLİ HASTALARDA SİSTEİNİL LÖKOTRIEN 1 RESEPTÖR YÜZDELERİNİN VE İMMÜNREAKTİVİTELERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZEN, M.Zeki

Uzmanlık tezi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semih MUMBUÇ

Eylül 2004, 79 sayfa

Aspirinle indüklenen astma veya Samter's sendromu, rinit, nazal polipler, aspirin sensitivitesi ve astma ile karakterizedir. Analjezikle indüklenen astmanın (AİA) ortaya çıkmasındaki en önemli mediatör sisteinil lökotrienler (Cys-LT)'dir. Çalışmamızda aspirine duyarlı olgularda Cys-LT aktivitesini göstermeyi planladık.

Çalışmaya hikayesinde aspirin sensitivitesi veya astım semptomları olmayan 15 kronik sinüzitli ve 15 nazal polipli olgu ile hikayesinde aspirin'diğer NSAİİ karşı sensitivitesi ve kronik astım bronşiale tanısı ile tedavi altında bulunan 22 olgunun (toplam 52 olgu) biyopsi spesmenleri dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen AİA'lı olgular aspirin veya başka NSAİİ ile provoke edilmemiş idi. AİA olan ve olmayan nazal polipli hastalarda ve irreversibl mukozal patoloji sebebi ile opere edilmiş kronik rinosinüzitli vakalar arasındaki inflamatuvar hücrelerin (makrofaj hücreleri, plazma hücreleri, lenfosit hücreleri, eozinofil hücreleri, mast hücreleri, nötrofil hücreleri) dağılım ve CysLT₁ reseptör yüzdelerini inceledik ve CysLT₁ reseptör immünreaktiviteeleri arasındaki farkı ortaya koymaya çalıştık.

Bu çalışmada, AİA olguların nazal poliplerinde, eozinofil ve mast hücresi infiltrasyonu anlamlı olarak yüksekti ($p<0.013$, $p<0.0001$). Mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör yüzdesi ile eozinofil ve mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesindeki artış anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç olarak AİA olgularında siklooksijenaz yolunun inhibe olması ile araşidonik asit metabolizmasının lipoksijenaz yolundan çalışması sonucu sistenil lökotrienlerin (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ortama daha fazla çıkması ve inflamatuvar lökositlerde Cys-LT₁ reseptör düzeylerinde artış olmasına neden olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Analjezikle indüklenen astma, CysLT, inflamatuvar hücreler.

ABSTRACT**IMMUNOHISTOCHEMICAL COMPARISON OF
CYSTEINYL LEUKOTRIENE 1 RECEPTOR PERCENTAGES AND THEIR
IMMUNOREACTIVITY IN PATIENTS WITH ASPIRIN –SENSITIVE
NASAL POLYPS, ASPIRIN-TOLERANT POLYPS AND CHRONIC
RHINOSINUSITIS**

ÖZEN, M. Zeki

Residency Thesis, Department of Otorhinolaryngology

Supervisor: Assoc.Prof. Semih MUMBUÇ

September 2004, 79 pages

Aspirin induced asthma (AIA) or Samter's Syndrome is characterized by rhinitis, nasal polyposis, aspirin sensitivity and asthma. Cysteinyl Leukotrienes (Cys-LT's) are one of the most important mediators in the pathogenesis of AIA. In this study we planned to evaluate if there is any increase in the expression of Cys-LT₁ in nasal polyps in aspirin intolerance patients.

Biopsy specimens were taken from the nasal cavity of 52 patients who have been operated for irreversible mucosal pathology. Twenty-two patients with nasal polyposis due to AIA and 15 patients with nasal polyposis without AIA, and 15 patients with chronic rhinosinusitis were taken into the content of the study. Patients with AIA were not provoked with aspirin or other NSAIDs. Thus the diagnosis of aspirin intolerance was depending on only history.

We aimed to detect not only the distribution of inflammatory cells (macrophages, plasma cells, lymphocytes, eosinophils, mast cells, neutrophils), but also the percentage of CysLT₁ receptors. Also, the presence of any difference in means of immunoreactivity of CysLT₁ receptor activity between the three groups was investigated.

In the group of nasal polyposis with AIA, infiltration of eosinophils and mast cells were significantly higher than the other patient groups ($p < 0.013$, $p < 0.0001$). In

addition, receptor activity of CysLT₁'s in mast cells and eosinophils of patients with nasal polyposis and AIA were significantly increased ($p < 0.001$).

AIA is characterized by a chronic overproduction of cysteinyl leukotrienes. In our opinion, in cases of AIA the increased release of cysteinyl leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) and increased level of Cys-LT₁ receptors in inflammatory cells are due to the inhibition of cyclo-oxygenase pathway that diverts arachidonic acid metabolism to the lipo-oxygenase pathway.

Key words: Aspirin induced asthma, CysLT, inflammatory cells.

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda tez çalışması aşamasında, hastaların parafin blok ve preparatlarının elde edilmesinde ve değerlendirilmesinde yaptıkları yardımlardan dolayı Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim SARI hocama, immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikorların temin edilmesinde yardımcı olan Aventis Pharma Ltd.Şti. temsilcilerine teşekkür ederim.

Dr. M. Zeki ÖZEN

KISALTMALAR

AİA	Aspirin tarafından endüklenmiş astım (Aspirin-induced asthma)
ASA	Aspirin
COX	Siklooksijenaz (Cyclooxygenase)
Cys-LT	Sisteinil lökotrienler (Cysteinyl leukotriene)
FLAP	5-lipooksijenaz-aktivatör protein (5-lipoxygenase-activating protein)
5-HPETE	5-hidroperoksieikosatetraenoik asid
5-HETE	5-hidroksieikosatetraenoik asid
IgE	İmmüoglobulin E
LTA ₄	Lökotrien A ₄
LTB ₄	Lökotrien B ₄
LTC ₄	Lökotrien C ₄
LTC ₄ S	Lökotrien C ₄ Sentaz(Leukotriene C ₄ synthase)
LTD ₄	Lökotrien D ₄
LTE ₄	Lökotrien E ₄
LO	Lipoksijenaz (Lipoxygenase)
LT	Lökotrien (Leukotriene)
NSAİİ	Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PLA ₂	Fosfolipaz A ₂ (phospholipase A ₂)
SRS-A	Anafilaksinin yavaş etkili maddesi
TxA ₂	Tromboksan A ₂

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hematoksilen Eozin boyama yapılmış inflamatuvar hücrelerin yüzdelerinin ve inflamasyon grade ortalaması.....	37
Tablo 2: İmmünohistokimyasal olarak inflamatuvar hücrelerin Cys-LT ₁ reseptör yüzdelerinin ortalaması.....	45
Tablo 3:İmmünohistokimyasal olarak inflamatuvar hücrelerin Cys-LT ₁ reseptör immünreaktivitesinin (Grade) ortalaması.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Araşidonik asit metabolizması.....	22
Şekil 2: İnflamasyonun gruplar arası şematik görünümü.....	38
Şekil 3: Makrofaj hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü.....	39
Şekil 4: Plazma hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü.....	40
Şekil 5: Lenfosit hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü.....	41
Şekil 6 : Eozinofil hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü.....	42
Şekil 7: Mast hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü.....	43
Şekil 8: Nötrofil hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü	44
Şekil 9: Makrofaj hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü.....	47
Şekil 10: Makrofaj hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü	48
Şekil 11: Plazma hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü.....	49
Şekil 12: Plazma hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü.....	50
Şekil 13: Lenfosit hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü.....	51
Şekil 14: Lenfosit hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü.....	52

Şekil 15: Eozinofil hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör yüzdelerinin şematik görünümü.....	53
Şekil 16: Eozinofil hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü.....	54
Şekil 17: Mast hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör yüzdelerinin şematik görünümü.....	55
Şekil 18: Mast hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü.....	56
Şekil 19: Nötrofil hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör yüzdelerinin şematik görünümü.....	57
Şekil 20: Nötrofil hücrelerinin gruplar arası CysLT ₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü.....	58

RESİM LİSTESİ

- Resim 1. Aspirin sensitif grupta inflamatuvar hücreler (H+E x 200).....59
- Resim 2. Aspirin sensitif grupta, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren makrofaj hücreleri (CysLT₁ x 200)..... 59
- Resim 3. Aspirin sensitif grupta, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren plazma hücreleri(CysLT₁ x 600)..... 60
- Resim 4. Aspirin sensitif grupta, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren eozinofil hücreleri (CysLT₁ x 600)..... 60
- Resim 5. Aspirin sensitif grupta, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren eozinofil hücreleri (CysLT₁ x 640)..... 61
- Resim 6. Aspirin sensitif grupta, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren mast hücreleri (CysLT₁ x 400).....61

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Paranasal Sinüslerin Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi.....	2
2.1.1. Embriyoloji.....	2
2.1.2. Lateral Nazal Duvardaki Anatomik Oluşumlar.....	2
2.1.3. Fizyoloji.....	3
2.2. İmmünoloji.....	4
2.3. Rinitler.....	7
2.4. Sınıflandırma.....	8
2.5. Alerjik Rinit.....	9
2.6. Enfeksiyöz Rinitler.....	11
2.7. Nonenfeksiyöz ve Nonalerjik Rinitler.....	11
2.7.1. Eozinofil Sendromlu Nonalerjik Rinit.....	12
2.7.2. Vazomotor (Nonalerjik ve Noneozinofilik) Rinit	12
2.7.3. Hormonal Nedenlere Bağlı Rinit.....	13
2.7.4. İlaçlara Bağlı Rinitler.....	13
2.7.5. Geriatrik Rinit	13
2.7.6. Atrofik Rinit (Özena).....	13
2.7.7. Egzersiz Riniti	14
2.7.8. Refleks Olarak Oluşan Rinitler.....	14
2.8. Nazal Polipler.....	14
2.8.1. Ayırıcı Tanı.....	17

2.8.2. Poliplerin Yapısı.....	17
2.8.3. Evreleme.....	17
2.9. Asa Sensitif Astım.....	18
2.9.1. Epidemiyoloji.....	19
2.9.2. Klinik Özellikler.....	19
2.9.3. Etyoloji ve Patogenez.....	20
2.9.4. Tanı.....	25
2.9.5. Analjezikle İndüklenen Astmada Tedavi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Cerrahi Teknik.....	32
3.2. Materyallerin Elde Edilmesi	33
3.3. Boyasız Kesitler ve Deparafinizasyon.....	33
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama.....	33
3.5. Değerlendirme	34
3.6. İstatistiksel Analiz	35
3.7. Sayısal Veriler İçin Tanımlayıcı Grafikler.....	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Hematoksilen Eozin Boyama ile Elde Edilen Bulgular.....	37
4.1.1. İnflamasyon Evrelemesi.....	38
4.1.2. Makrofaj Hücrelerinin Yüzdesi	39
4.1.3. Plazma Hücrelerinin Yüzdesi.....	40
4.1.4. Lenfosit Hücrelerinin Yüzdesi.....	41
4.1.5. Eozinofil Hücrelerinin Yüzdesi.....	42
4.1.6. Mast Hücrelerinin Yüzdesi.....	43
4.1.7. Nötrofil Hücrelerinin Yüzdesi.....	44
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	45
4.2.1. Makrofaj Hücreleri.....	47
4.2.2. Plazma Hücreleri.....	49
4.2.3. Lenfosit Hücreleri.....	51
4.2.4. Eozinofil Hücreleri.....	53
4.2.5. Mast Hücreleri.....	55
4.2.6. Nötrofil Hücreleri.....	57
4.3. Resimler.....	59
5. TARTIŞMA.....	62

6. SONUÇLAR.....	71
7. KAYNAKLAR.....	72

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Asetilsalisilik asit (ASA) ya da yaygın ismiyle aspirin 100 yıl önce keşfedilmesiyle birlikte tıpta devrim niteliğinde yararlar sağlamış bir ilaçtır. Başlangıçta ASA'ya karşı aşırı duyarlılık ya da allerjik olduğu düşünülen, ancak daha sonraları araşidonik asit metabolizma bozukluğu olduğu tanımlanan bu reaksiyonlar iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Birinci tipte ürtikerial semptomlar görülürken, ikinci tipde ASA veya diğer nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) ilaçların alımından birkaç saat sonra ortaya çıkan bronşial spazm, rinore, oküler injeksiyon kombinasyonundan oluşan bir klinik tablo ortaya çıkar. Samter triadı veya sendromu ya da Widal sendromu olarak adlandırılan tablo analjezik intoleransına bronş astımı, perennial rinosinüzit ve/veya nazal poliplerin eşlik etmesidir (1). 1971 yılında Vane, aspirin ve diğer NSAİ ilaçların etkilerinin COX enziminin inhibe edilmesi yoluyla gerçekleştiğini bildirdi. Bu etki ile endojen prostaglandin sentezi yaygın bir biçimde inhibe olmaktadır. Duyarlılığı olan kişilerde aspirin veya NSAİ ilaç alımı ile siklooksijenaz yolunun inhibe olması, araşidonik asid metabolizmasının lipooksijenaz yolundan daha aktif olarak çalışması sonucunu doğurur. Lipooksijenaz yolunun daha aktif hale geçmesi, sisteinil lökotrienlerin (Cys-LT) ortama daha fazla çıkmasına sebep olur. Analjezikle indüklenen astmanın (AİA) ortaya çıkmasındaki en önemli mediatör Cys-LT'dir. Bu noktadan hareketle nazal allerji, nazal polip ve kronik rinosinüzit oluşumunda bu mediatörün rolü önemli olabilir. Cys-LT'lerin rolü, tedavide antilökotrien ilaçların kullanımına veya bu amaçla kullanılacak yeni medikasyonların aranmasına yol açabilir.

Bu çalışmada aspirine duyarlı olan ve olmayan nazal polipli hastalarda ve irreversibl mukozal patoloji sebebi ile opere edilmiş kronik rinosinüzitli olgularda Cys-LT'lerin araştırılması planlandı. Bunun için makrofajlar, plazma hücreleri, lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin dağılımı yanında CysLT₁ reseptör yüzdeleri ve CysLT₁ reseptör immünoreaktiviteleri arasındaki farkın ortaya konulması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PARANAZAL SİNÜSLERİN EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. EMBRİYOLOJİ

Klasik anatomik incelemeler paranasal sinüs gelişiminin başlangıcı olarak “etmotürbinal” denilen lateral nazal duvar çıkıntılarını gösterirler. Embriyolojik gelişimin 8. haftasında 5-6 çıkıntıdan oluşan bu dizinin sayısı ilerleyen haftalarda regresyon ve füzyon yoluyla 3 ila 4’e iner. Gelişim esnasındaki ilk etmotürbinalin assendan yani çıkan bölümü “agger nasi”yi oluştururken, desSENDEN yani inen bölümü ise “unsinat proçes” i oluşturur. İkinci etmotürbinal, orta konkayı oluştururken, üçüncü etmotürbinal superior konkayı, dördüncü-beşinci etmotürbinaller ise birleşerek “suprema” konkayı yapar. Bu oluşumların tamamının embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olduğu kabul edilir. Diğer bir çıkıntı olan maksillatürbinal tüberkül, embriyolojik olarak etmoid kaynaklı olmayan ayrı bir yapı olup sonuçta alt konkayı oluşturur. Etmoidotürbinaller arasında uzanan oluklar ise nazal meatus ve resesleri oluşturur (2).

2.1.2. LATERAL NAZAL DUVARDAKİ ANATOMİK OLUŞUMLAR

Nazal kavitenin lateral duvarı, önden arkaya doğru, nazal, etmoid, lakrimal, maksiller, palatin ve sfenoid kemiklerin bağlantılarıyla oluşmaktadır. Lateral nazal duvarda silyalı, respiratuvar epitelle örtülü kemik lameller olup, bunlar alt, orta ve üst konkalar ile meatusları içermektedir. Bu lameller oblik ve birbirine paralel olarak yerleşmişlerdir. İlk lamel unsinat proçes olup infundibulumu kapatır. İkinci lamella etmoid bullaya, üçüncü ise orta konkanın taban lamellasına (bazal lamella) denk gelir. Orta konkanın bazal lamellası anterior ve posterior etmoidleri birbirinden ayırdığı için özel bir önem arzeder. Bu lameller genellikle kişiden kişiye farklılık göstermeyen sabit

oluşumlardır. Konkalar lateral nazal duvarın solunan havayla temas yüzeyini artırarak solunum havasının daha etkili bir şekilde ısıtılması, nemlendirilmesi ve filtre edilmesine yardımcı olurken, meatuslar sinüs ostiumları ve lakrimal direnaj sisteminin açılımını içermesi açısından önemlidir. Özellikle alt konka arteriovenöz anastomozlar ve kavernler içerir. Alt meatusa nazolakrimal kanal, orta meatusa maksiler, frontal ve anterior etmoid hücrelerin ostiumları, üst meatusa ise posterior etmoid hücreler drene olur. Sfenoid sinüs ise resessus sfenoetmoidalis olarak adlandırılan üst konkanın üst ve arkasında bir sahaya direne olur (2). Orta meatus çevresinde bulunan frontal, anterior etmoid ve maksiller sinüs ostiumlarının açıldığı bölge, ostiomeatal kompleks sahası olarak tanımlanmıştır (3). Bu terim altında unsinat proçes, hiatus semilunaris, infundibulum, maksiller sinüs ostiumu, anterior etmoidal hücrelerin ostiomeatal yapıları, frontonazal duktus, orta meatus sahaları ve bunların birbirleriyle ilişkileri kastedilmektedir (2). Ostiomeatal kompleks bölgesinde bulunan geçişler çok dar olup, enfeksiyon veya anatomik yatkınlıklar ile ilerleyen ödem sinüslerin havalanmasını ve direnajını bozar. Bu nedenle enfektif bir durum göstermese de mukozal temas noktalarının mevcudiyeti önemlidir.

2.1.3. FİZYOLOJİ

Paranasal sinüslerin fizyolojik önemi ve fonksiyonları:

1-Fonetik: Rezonansa katkı sağlar, kişinin kendi konuşmasının iç kulağa iletimini azaltır.

2-Respiratuvar: Nemlendirme, basınç değişikliklerini tamponlama, lokal immünolojik savunma yapar.

3-Olfaktör: Olfaktör mukozayı besler, uyarıcı için ilave hava rezervuarı oluşturur.

4-Statik: Kafatası ağırlığını azaltır

5-Mekanik: Daha hayati organları travmadan korumak için tampon bölge oluşturur.

6-Termal: Isı yalıtımı sağlar.

Sinüs mukozasının kalınlığı 0.2 ila 0.8 mm arasında değişir, ancak kalınlık sinüs kavitesi içinde her yerde aynıdır. Epiteli psödostratifiye, silialı kolumnar tipde ve nazal kaviteye nazaran daha seyrek yerleşimli goblet hücrelerinden oluşur. Epitel örtününün

hemen altındaki tunika propriada muköz ve seröz bezler yer alır. Bu bezlerin salgıları epiteli örten mukus tabakasını oluşturur. Glandlar ve intraepitelyal goblet hücrelerince salgılanan mukus, mukozayı ıslak ve yapışkan bir tabakayla kaplar. Normal maksiller sinüsün mukus örtüsü her 20-30 dakikada bir yenilenmektedir. Sinonazal mukoza günde yaklaşık olarak 2 litre seröz salgı üretir ve bunun yarısı solunum havasının nemlendirilmesinde kullanılır. Solunan hava içindeki tozlar mukozal yüzey tarafından tutulur. Mukozayı örten kirli mukus tabakası silyaların etkisiyle nazal kaviteye ve oradan da farenkse taşınır. Üst solunum yollarında bulunan silyalar dalga hareketine benzer senkronize bir ritimle mukusu iter. Silyaları örten mukus iki tabakadan oluşur. İçte bulunan seröz ve akışkan olan “sol tabaka”; dışta bulunan, viskozitesi yüksek olan ise “jel tabaka” olarak adlandırılır. Silyalar sol fazı içinde bulunurlar ve burada hareket ederek jel tabakayı hareket ettirirler. Mukosilyer sistemin optimum fonksiyonu için mukozanın normal ventilasyonu yanında uygun nem, metabolizma, ozmotik basınç ve pH gereklidir. Silyer hareketi etkileyen genel faktörler içinde dehidratasyon, atropin ve antihistaminikler gibi ilaçlarla, kimyasal maddeler, sigara dumanı, allerjenlere maruz kalma ve yabancı cisimler sayılabilir (2,3).

Perisilyer sıvı, albümin, IgM, G, ve kompleman faktörlerinden zengindir. Laktoferrin, lizozim, sekretuvar lökoproteaz inhibitörü ve sekretuvar IgA (s-IgA) submukozal seröz hücrelerden salgılanan bazı ürünlerdendir. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında erken dönemde ekstravaze olmuş plazma proteinleri ve inflamatuvar mediyatörler, geç dönemde ise glandüler proteinler çoğunluktadır (4). IgA ve IgG sekresyonlardaki ana immünoglobulinlerdir. Plazma proteini-IgG mukoza boyunca en çok bazal membran boyunca bulunur. Submukozal bezlerce üretilen IgA ise havayolunda antijenlere bağlanarak dokudan mikroorganizmaları uzaklaştırma fonksiyonunu üstlenir. Bunun tersine IgG, mukoza içinde tek başına hareket ederek bakteriyel antijenlerle karşılaştığı zaman inflamasyon oluşturur (4).

2.2. İMMÜNOLOJİ

Bağışıklık sisteminin antijenlerle uyarılması ile hem antikorlar hem de duyarlılaşmış lenfositleri içeren birleşik bağışıklık yanıt ortaya çıkar. Lenfositler ve antikor moleküllerinden oluşan bağışıklık sisteminin birincil hedefi, bireyin kendi

genlerinin ürünü olan veya olmayan makromolekülleri ayırmak ve elimine etmektir. Antijenin duyarlı bireylerde oluşturduğu bağışıklık yanıtı ve reaksiyonu sonucunda ortaya çıkardığı belirtilere allerji diyoruz. Gell ve Coombs (5) 1963 yılında bağışık yanıtı 4 ayrı tipte nitelendirmişlerdir:

1. Tip 1 ya da immünglobulin E (İgE) kökenli reaksiyon: Reaksiyon anidir, anaflaktik bir reaksiyondur. Mediatör İgE dir ve dakikalar içinde ortaya çıkar. Örnek olarak allerjik rinit verilebilir.

2. Tip 2 ya da sitotoksik reaksiyon: Hücreye bağlı antijen ile dolaşımdaki İgG ve M antikoları arasında meydana gelir. Bir antijen-antikor kompleksi reaksiyondur. Dakikalardan saatlere reaksiyon ortaya çıkar. Örnek olarak transfüzyon reaksiyonları ve ilaca bağlı hemolitik anemi verilebilir.

3. Tip 3 ya da immün kompleks reaksiyonu: Dolaşımdaki antijen ve İgG antikor arasında meydana gelir. Vaskülit ile gelişen bazı inflamatuvar hastalıklara neden olabilir. Saatler içinde ortaya çıkar.

4. Tip 4 ya da hücresele reaksiyon: Duyarlılaşmış T hücreleri antijen içeren hücrelerle reaksiyona girerek 24-48 saat sonra gecikmiş tipte reaksiyonu oluşturur. İnatçı mikrobik infeksiyonların sonucunda görülebilir. Örnek olarak tüberküline karşı 'Mantoux' reaksiyonu verilebilir.

Tip 1 ya da İgE kökenli reaksiyon, allerjik rinitten sorumlu olan reaksiyondur. Allerjen mast hücrelerinin yüzeyine yapışık olan alerjen-spesifik İgE ile ilişkiye geçer. İki İgE molekülü allerjene bağlandığında hücre degranüle olur ve daha önceden ve yeni oluşmuş histamin, tromboksan (Thromboxan,Tx), lökotrien (Leukotrien, LT), prostaglandin gibi mediatörler serbest kalır. Birkaç dakika içinde belirtiler ortaya çıkar. Bu reaksiyonun ardından, T hücrelerinden ve mast hücrelerinden sitokinlerin salınımına bağlı olarak, 4-6 saat sonra, eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin migrasyonu ile geç faz reaksiyonu meydana gelir (6).

Bağışıklık sistemi ve allerjik süreç komplike bir olay olup birçok hücre ve molekülün etkileşmesi ile meydana gelir. Antijenle temas etmemiş B hücreleri (B lenfositler) antijen tarafından uyarıldığında antikor sentezi yapan plazma hücrelerine dönüşür ve humoral bağışık yanıt ortaya çıkar. Antijenle temas eden T lenfositleri ise etkinleşmiş T hücrelerine dönüşür ve bu hücrelerden sitokinler salgılanır. Bu da

hücrel immün yanıtı oluşturur. T yardımcı hücreler ve bunlardan salgılanan sitokinler hem İgE sentezinde hem de inflamatuvar hücrelerin allerjik reaksiyonda etkinleşmesinde rol oynarlar. T sitotoksik hücreler ise antijen içeren hücreleri doğrudan veya salgıladıkları maddelerle öldürürler. T lenfositleri vücut sıvılarındaki antijeni tanıyamaz. Makrofajlar ve langerhans hücreleri antijeni yakalar, T hücrelerinin tanıyabileceği küçük peptid parçalarına böler ve lenf düğümlerine giderek T lenfositlerini etkinleştirir. Lenfositlerin antijeni tanıyabilmesi için hücre zarında yer alan protein yapısında hücre reseptörleri vardır. Sitokinler bir hücre tarafından yapılan ve başka bir hücrenin yapısını veya davranışını değiştirebilen protein yapısında moleküllerdir. T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller ve epitel hücreleri sitokinleri sentezleyen hücrelerdir. Sitokin profiline göre T yardımcı hücreler (T helper: Th) 2 tipde görülür. Th1 hücreler mikrobial antijenler, Th2 hücreler ise diğer allerjenlerle uyarılır. Bazı sitokinler interlökin olarak (Interleukin, IL) (interlökin 1-17), bazıları ise granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (Granulosit macrophage coloni stimulating factor, GM-CSF), interferon (İFN) ve tümör nekroz faktörü (Tumour necrosis factor, TNF) olarak adlandırılır. Th1 hücrelerinde İL-2 ve interferon yapılırken, Th2 hücrelerinde İL-4, İL-5, İL-10 ve İL-13 yapılır. Th1 hücreler gecikmiş tipte aşırı duyarlılık ve immünglobulin G (İgG) sentezine, Th2 hücreler ise İgE sentezi ve eozinofiliye sebep olur. Bir dizi sitokin molekülü işbirliği içinde çalışarak hücrelerin işbirliğini sağlar. Sitokinlerin hemopoetik büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörler olarak etki göstermesinin yanında inflamatuvar cevabı hazırlayıcı ve sitotoksik etkileri vardır. İL-3 eozinofil, bazofil ve mast hücrelerinin öncüllerinin büyümesini uyarır. İL-4 B hücreleri üzerine etki ederek İgE antikorunun yapımını sağlar. İL-5 eozinofiliye sebep olur. İgE oluşumunda Th2 hücrelerden ve İL-4 den gelen uyarının tersine Th1 hücrelerden salınan interferonun antagonist etkisi vardır. Bu nedenle Th1 ve Th2'nin oranı allerji profilinde önemlidir (7).

Mast hücresi İgE reseptörleri ve bünyesindeki granüllerin içindeki kimyasal mediatörlerle allerjik olayı başlatan hücredir. Allerjen, reseptörüne bağlı İg E antikoruna ile etkileşime geçerek mast hücresini aktive eder ve degranülasyon meydana gelir. Bu mediatörlerden histamin, sinir uçlarını uyarır, düz kasları kasar ve damar geçirgenliğini artırır. Deride eritem, ürtiker gibi tipik histamin reaksiyonları yanında, burunda kaşıntı,

salgı artışı ve tıkanıklığa, bronkokonstrüksiyona neden olur. Kanda yüksek oranda bulunması anaflaksiye neden olabilir. Lipid mediatörleri ya da hücre zarından türeyen mediatörler; lökotrienler, prostaglandinler, tromboksan ve trombosit aktive edici faktördür (Platelet activating factor, PAF). Bu mediatörler histamin gibi sadece mast hücreleri ve bazofillerde değil birçok hücrede, hücre zarının zedelenmesiyle sentezlenir ve düz kaslarda kasılmaya, mukus salgılanmasına, ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Lipid mediatörleri astım patogenezinde de önemli rol oynar (8).

Eozinofiller Th2 hücreleri tarafından sitokinlerin denetimi altında kemik iliğinde yapılır, sitotoksik proteinler içerir ve allerjik olaylarda büyük önemi vardır. Sitokinler inflamasyonlu bir dokuda adezyon moleküllerini etkinleştirerek dolaşımdaki eozinofillerin endotel hücrelerine yapışmasını ve yassılaşılarak hücreler arasında migrasyonunu sağlar. Eozinofiller dokuda etkinleşerek sitotoksik proteinleri ve lipid mediatörlerini salgılar. Allerjik olaylarda eozinofillerin yaşam süresi uzar (9).

Alerjen testi ile birkaç dakika içinde ortaya çıkan kaşıntı, eritem, ürtiker, bronkokonstrüksiyon hapsirme, rinore, tıkanıklık, gözlerde kaşıntı, kızarma gibi belirtiler erken yanıt olup histamin salgılanmasına bağlıdır ve antihistaminiklerle ortadan kaldırılabilir. Dört ila altı saat sonra ortaya çıkan geç yanıt ise sitokinler, sitotoksik proteinler ve diğer mediatörlere bağlı olup antihistaminikler ve kortikosteroidlerle önlenemez. Burun inhalasyonla alınan havadaki partikülleri süzmesinden dolayı diğer organlardan daha fazla allerjik belirtiler gösterir. 10 µm'den büyük partiküller burunu geçip alt solunum yollarına ulaşamaz. Polenler gibi 20-30 µm'lik parçalar bu nedenle burun mukozasında tutulur (10).

2.3. RİNİTLER

Rinit, Yunanca kökenli iki kelimenin birleşmesinden oluşur. Rhino burun, itis ise inflamasyon anlamına gelir. Diğer bir deyişle rinit burun içini kaplayan mukozanın inflamasyonu olarak basitçe tanımlanabilir. Rinitin güncel semptomatik tanımlanmasına göre: “burun tıkanıklığı veya dolgunluk, akıntı, hapsirik, burunda kaşıntı, geniz akıntısı gibi semptomların bir veya birkaçının birlikte görüldüğü duruma rinit denir”.

2.4. SINIFLANDIRMA

1. Allerjik Rinit

- A. Mevsimsel allerjik rinit
- B. Perennial allerjik rinit
- C. Mesleki allerjik rinit
- D. Besinlere bağlı allerjik rinit

2. İnfeksiyöz Rinit

- A. Viral
- B. Bakteriyel
- C. Fungal
- D. Paraziter
- E. Protozoal

3. Non-İnfeksiyöz ve Non-allerjik Rinitler

- A. NARES (Eozinofilik Nonallerjik Rinit Sendromu)
- B. Vazomotor rinit
- C. Hormonal rinit
 - 1. Gebelik riniti
 - 2. Hipotiroidiye bağlı rinit
 - 3. Puberte ve menstrüel siklus rinitleri
- D. İlaçlara bağlı rinitler
 - 1. 'Rebound' riniti
 - 2. Medikamentöz rinit
 - a. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlara bağlı rinit
 - b. Antihipertansiflere bağlı rinit
 - c. Oral kontraseptiflere bağlı rinit
- E. Geriatrik rinit
- F. Atrofik rinit
- G. Egzersiz riniti
- H. Refleks olarak oluşan rinit
 - 1. Duygusal faktörler
 - 2. İrritanlara bağlı rinit

3. Postural refleks riniti
4. Nazal siklus riniti
5. Gustatuar rinit

2.5. ALLERJİK RİNİT

Allerjik rinit, normal popülasyonun %10-15' ini etkileyen ve KBB pratiğinde çok karşılaşılan bir hastalıktır. Sıklıkla iki şekilde görülmektedir:

1-Mevsimsel allerjik rinit: Saman nezlesi veya polen allerjisi diye bilinir.

2-Perennial allerjik rinit: Yıl boyu süren allerjik rinit diye bilinir.

Mevsimsel allerjik rinit bitki polenlerinin inhale edilmesi ile oluşur. En fazla çimen allerjisi, daha sonra sırasıyla ağaç, ot ve yabani çalı polenleri etkendir. Belirtiler polenlerin en fazla çıktığı bahar aylarında (Nisan-Haziran arası) görülmektedir. Etken olan polenler ülkeden-ülkeye, bölgeden-bölgeye farklılık göstermektedir. Perennial allerjik rinitte ise mantar, akar, hayvan tüyleri gibi yıl boyu karşılaşma ihtimali olan allerjenler söz konusudur. Saman nezlesi genellikle çocukluk ya da ergenlik döneminde gelişir. İlerleyen yaşla birlikte belirtiler hafifler (11).

Allerjik rinitli hastanın detaylı bir anamnezinin alınması gereklidir. Başlıca semptomlar; burun tıkanıklığı, burunda dolgunluk, sulu akıntı, hapşırık, burun ve boğazda kaşıntı ve yanmadır. İlave olarak gözlerde kaşıntı, yanma ve diğer sistemlere ait allerjik yakınmalar olabilir. Hastaya semptomlarının mevsimlerle ilişkisi, alışkanlıkları, hayvan besleyip beslemediği, hobileri, farketmediği allerjik maddeler, gıda allerjileri, aile bireylerindeki benzer semptomlar sorulmalıdır. Allerjik zeminde sinüs enfeksiyonları, otitler, alt solunum yolu enfeksiyonları gelişebileceğinden sorgulamayı geniş tutmak gerekir. Allerjik rinitli hastaların anterior rinoskopik ve endoskopik nazal muayenesinde; bol sulu akıntı, soluk mavimsi bir mukoza, ödem, postnazal akıntı ve bazen hiperreaktif mukoza yapısı görülebilir. İlaveten konjonktivalarda hiperemi, ödem, göz altlarında venöz konjesyona bağlı koyu renk bir görünüm (Shiner belirtisi) mevcuttur (11).

Allerjik rinitte tanı öykünün tipikliği ve muayene ile konur. Semptomların periodisite göstermesi tipiktir. Allerji testleri tanıyı koyucu değil destekleyici yöntemlerdir. Nazal ve periferik yaymada eozinofili saptanır. Total İgE düzeyi yükselir. Allerjene karşı duyarlılığın araştırılmasında en basit yöntem, allerjen olduğundan

şüphelenilen maddenin elimine edilmesi ile semptomların rahatlaması veya tersine allerjenle buluşturma ile artmasıdır. Pratikte allerjen tespitinde *in vivo* ve *in vitro* testler kullanılmaktadır. İnvitro testler alerjene karşı spesifik İgE'nin tespitidir. Kantitatif olan bu testlerde klasik olarak sandviç tekniği kullanılmaktadır. Bu işlemde hasta serumu; şüphelenilen antijen, Human anti-İgE ve bir işaretleyici ile inkube edilmektedir. İşaretleyici radyoaktif bir madde ise test radyoallergosorbent test (RAST), enzimatik ise enzyme linked immunoabsorbent assay (ELİSA) olarak adlandırılır. *In vivo* testler cilt testleridir. Cilt testleri epikutanöz ve intrakutanöz olarak iki tipte olabilir. Epikutanöz ya da prick testinde alerjen madde cilt üzerinde sadece epidermis seviyesinde bir ponksiyonla verilir. Güvenilir bir testtir. Bilinen alerjenlerden bir grup hastanın ön kol ya da sırt bölgesine verilir. Ciltteki reaksiyondan sonuç okunur. Yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçları bertaraf etmek için ayrıca histamin ve serum fizyolojik verilerek anerjik veya dermagrafik reaksiyonlar tespit edilir. İntradermal testlerde allerjik madde tek, sabit bir dilüsyonda veya değişen dilüsyonlarda verilerek hem duyarlılık olup olmadığı, hem de minimum reaksiyon yapıcı doz tespit edilebilir. Özellikle immünoterapi planlanan hastalarda desensibilizasyona reaksiyon yapıcı minimum dozun tespiti ile başlanması hastanın anaflaksiye girmesini önler (12).

Diğer allerjik rinit şekilleri ise şunlardır:

3-Mesleki Allerjik Rinit

Mesleki allerjik rinit işyeri ortamındaki çeşitli aero-alerjenlere maruz kalınmasıyla ortaya çıkan ve İgE-bağımlı allerjik rinitlerin klasik semptomlarıyla seyreden bir rinittir. Sıklıkla mesleki astım tablosuyla birlikte dir. Mesleki rinitlerin en önemli özelliği semptomların işyerinde ortaya çıkmasıdır. Çalışma ortamı dışında semptomlar ya hiç yoktur ya da çok azdır (13).

4-Besinlere Bağlı Allerjik Rinit

Oral yolla alınan besinlerde bulunan İgE-bağımlı alerjenler gastrointestinal sistem (GİS) mukozası da dahil olmak üzere, üst solunum yolu ve deri gibi birçok organ veya organ sisteminde semptomlar yaratabilir. Besinlere bağlı allerjik rinitlerde reaksiyonlar çoğunlukla İgE-bağımlı Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde gelişir (13).

Allerjik rinosinüzitle birlikte bulunan hastalıklar:

1- Polip: Antrokoanal polip denilen, maksiller sinüsten başlayan ve koanaya doğru devam eden saptı polipler veya temas polipleri infeksiyon nedeniyle oluşurlar. Nazal polipli bireylerde normal bireylere göre daha fazla bir allerjik pozitivite tespit edilmemiştir.Yapılan çalışmalarda nazal polipoziste allerjinin rolü belirlenememişe de bazı polipli hastalarda allerji profilini çıkartmakta yarar olabilir. Etkin bir allerjik yapının eşlik ettiği durumlarda farmakoterapi ve immünoterapi semptomatik rahatlama sağlasa da öncelikle cerrahi yolla temizleme yapılması şarttır.

2- Sinüzit: Sinüzit etyolojisindeki ostiomeatal kompleks inflamasyonu allerjik mukoza ödemi nedeni ile oluşabilir.

3- Astma: Hiperreaktif alt solunum yolu hastalıkları ile allerjik rinosinüzit arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Tedavi bu durum göz önüne alınarak yapılmalıdır.

4- Otitis media: Otitis media etyolojisinde allerji direkt olarak veya östaki blokajı yoluyla etkili olmaktadır.

5- Üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE): Allerji tedavileri sonrası ÜSYE sıklığında azalma görülmekle birlikte viral ajanlara karşı hassasiyetin artışında allerjinin rolü tam belirlenememiştir.

6- Allerjik fungal sinüzit: Allerjik fungal rinosinüzitte ve bu nedenle oluşan polipoziste fungal antijenlerle yapılan immünoterapiler, nöksleri ve rekürrens sıklığını azaltmakta ve semptomatik rahatlama sağlamaktadır.

2.6. İNFEKSİYÖZ RİNİTLER

Rinitler arasında allerjik rinitlerden sonra en büyük grubu infeksiyöz rinitler oluşturur. İnfeksiyöz rinitler akut ve kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

2.7. NONİNFEKSİYÖZ VE NONALLERJİK RİNİTLER

Bazı rinit semptomları ilaç yan etkisine, hormonal nedenlere, aspirin ve diğer NSAİİ'a karşı var olan aşırı duyarlılığa, gebeliğe, yaşlılığa, irritan maddelere veya atrofik rinite bağlı olarak görülebilir. Allerjik ve infeksiyöz olmayan rinitlerin çoğunluğunu oluşturan diğer grupta ise etyolojisi bilinmeyen, herkes tarafından kabul edilmiş fizyopatolojik bir açıklaması bulunmayan ve genellikle tedavileri zor olan

rinitler bulunur. Bu rinitlerin bir grubunda nazal sekresyonlardaki eozinofillerin sayıca önemli ölçüde artmış olduğu gözlenmiş ve bu gruba 'Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome' kelimelerinin baş harflerinden esinlenerek NARES adı verilmiştir. Aynı gruptaki diğer rinitlere ise geleneksel olarak vazomotor rinit adı verilmektedir. Aslında vazomotor rinit, 'nörolojik kontrol altında oluşan, damar hacim değişikliklerine bağlı, inflamatuvar nazal mukoza hastalığı' anlamına gelir. Ancak bu grup hastaların nazal mukozalarında hücresel bir inflamasyon yoktur (13).

2.7.1. EOZİNOFİL SENDROMLU NONALLERJİK RİNİT

NARES: 1980'lerin başından beri bilinen, hapşuruk nöbetleri ve bol sulu burun akıntısıyla başlayan, burun tıkanıklığı ve hiposinin klinik tabloya süratle eklendiği, nazal sekresyonlarda eozinofillerin toplam lökosit sayısının %20'sini aşacak şekilde arttığı ve İgE-bağımlı bir allerjinin bulunmadığı (Deri testleri ve RAST'ta spesifik İgE antikorları negatif) tipik bir nazal hiperreaktivite sendromudur. NARES'te eozinofillerin yoğunlukta olduğu, buna karşın mast hücreleri ve bazofillerin sayıca artmadığı ve nörolojik kökenli olduğu sanılan bir inflamasyon vardır. NARES'li hastaların yaklaşık % 70'inde semptomlar 20 yaşından sonra başlar. Yani NARES bir yetişkin hastalığıdır. Atopi ve ailede rinit öyküsü yoktur (13).

2.7.2. VAZOMOTOR (NONALLERJİK VE NONEOZİNOFİLİK) RİNİT

Vazomotor rinit: perennial seyir izleyen, ani başlayan ve genellikle kısa süren, burun tıkanıklığı, sulu nazal veya postnazal akıntı semptomları olan, allerji testlerinin negatif olduğu ve nazal sekresyonlarda eozinofillerin artmadığı, hiperaktif bir nazal mukoza hastalığıdır. Vazomotor rinitte immünolojik veya infeksiyöz bir neden yoktur. Hastada eozinofil seviyesi düşük olduğu gibi cilt testleri de negatiftir. Temel semptomlar konjesyon ve rinoredir. Hapşurma ve kaşıntı gibi belirtiler genellikle olmaz. Bir teoriye göre anormal parasempatik inputlar kolinerjik sistemi uyararak mukozada vazodilatasyon ve konkalar başta olmak üzere tüm nazal mukozada ödematöz ve sulu bir görünüm yapar. Rinit soğuk havayla, yüksek sıcaklık ve yüksek nemle, sigara , hava kirliliği, alkol gibi iritanlarla ve stresle oluşabilir. NARES'ten ayıran en önemli klinik özellik; semptomların ani başlayıp, kısa sürmesidir (13,14).

2.7.3. HORMONAL NEDENLERE BAĞLI RİNİT

Hormon düzeyinde oluşan değişiklik rinit semptomlarını ortaya çıkarabilir. Östrojen hormonunun fizyolojik nedenlerle arttığı puberte, menstrüel siklus ve gebelik gibi durumlarda veya oral kontraseptif gibi dışarıdan östrojen alınması halinde nazal mukozanın etkilendiği bilinmektedir. Östrojenin yanı sıra tiroid hormonlarının da nazal mukoza üzerinde etkisi vardır ve hipotiroidi halinde de rinit ortaya çıkabilir (13,14).

2.7.4. İLAÇLARA BAĞLI RİNİTLER

Sistemik olarak kullanılan antihipertansifler, non-spesifik beta blokerler, antidepresanlar, oral kontraseptifler, aspirin ve NSAİİ'ler farklı mekanizmalar ile nazal mukozayı etkileyerek rinit semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu duruma medikamentöz rinit adı verilir. Diğer taraftan alfa-adrenerjik reseptör agonisti olan vazokonstriktör nazal damla veya sprelerin uzun süre kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan rinit tablosuna rebound rinit denir. Özellikle kokain başta olmak üzere, nazal mukozayı etkileyen sigara ve diğer keyif veren maddelerin aşırı kullanımıyla oluşan rinitlere de "nonmedikal maddelerin kullanımına bağlı rinit" adı verilir (13,14).

Aspirin ve diğer NSAİİ'ler araziidonik asit metabolizmasını etkiler. Aspirin araziidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolunu bloke ederek lipooksijenaz yolunun yıkım ürünleri olan lökotrienlerin artmasına yol açar. Lökotrienler güçlü inflamatuvar mediyatörlerdir ve nazal mukozada konjesyon ve sekresyon artışına neden olurlar. Aspirine bağlı rinit tablosu tek başına oluşabileceği gibi, daha çok nazal polipozis ya da astımla birlikte görülebilir ve bu üçlü klinik tabloya 'aspirin sensitiv astma triadı' (ASA triadı) veya 'Samter Triadı' (1) adı verilir.

2.7.5. GERİATRİK RİNİT

İlerleyen yaşla birlikte nazal mukozada dejenerasyon ve atrofi gelişmesidir (13).

2.7.6. ATROFİK RİNİT (ÖZENA)

Daha çok subtropikal bölgedeki üçüncü dünya ülkeleriyle Mısır, Yunanistan, Hindistan ve Çin'de görülen nadir idiyopatik bir hastalıktır. Çocukluk çağında veya pubertedeki genç kızlarda daha fazla görülür. Etyolojide bakteriyel enfeksiyonlar

(*Klebsiella ozaenae*, *Perez-Hofer basili*), A veya D hipovitaminozu, demir veya östrojen eksikliği, aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi, geniş nazal kavite ve toksinlere maruz kalma gibi faktörler düşünülmektedir (15).

2.7.7. EGZERSİZ RİNİTİ

Uzun mesafe koşucularında, bisikletçilerde veya triatlonla uğraşan atletlerde görülen ve egzersiz sonrası oluşan rebound konjesyonunun devam etmesine bağlı bir durumdur (13).

2.7.8. REFLEKS OLARAK OLUŞAN RİNİTLER

Normal kişilerde ortaya çıkabilecek fizyolojik reaksiyonlardır. Etkenin ortadan kalkmasıyla reaksiyon kendiliğinden kaybolur (14).

2.8. NAZAL POLİPLER

Polip (polypous) eski Yunanca'dan köken alan bir kelimedir ve çok ayaklı (polo:çok, opus: ayak) anlamına gelir. Tarihçesi yaklaşık 4000 yıl öncesine, Mısır'a dayanır. Belki de hasta ve doktor isminin bilindiği en eski hastalıktır (16). 2500 yıl önce Hipokrat zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır. Nazal polipler mukoza ödemi olarak bilinir; fibröz doku, vasküler yapılar, inflamatuvar hücreler ve glandlardan zengin bir yapıdadır. Zucherkandl, 1882 yılında nazal poliplerin en çok lateral nazal duvardaki etmoidal sinüs yapılarından köken aldığını bildirmiştir. Burun ve sinüste yer alan polipler neoplastik büyümeler olmayıp mukozanın inflamatuvar ödemidir.

Histolojik olarak yüzey mukozası sağlam respiratuvar epitel ile örtülüdür. Epitel içinde goblet hücresi sayısı artmıştır. Yer yer skuamöz hiperplazi görülebilir. Bazal membran kalınlaşmıştır ve eozinofilik özelliktedir. Stroma ödemlidir. Kronik polipozisde stroma fibrotik bir hal alabilir. Genel olarak poliplerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmakla birlikte bu durum değişkenlik gösterir. Eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve doku mast hücrelerinde infiltrasyon görülür. Enfeksiyon yoksa nötrofil hakimiyeti belirgin değildir. Allerjik olan ve olmayan hastalardaki poliplerin histolojik yapısı tamamen aynı olup birbirinden ayırt edilemezler.

Nazal poliplerin etyolojisi multifaktöriyeldir. Polip oluşumuna birden fazla sebebin katkıda bulunduğu kabul edilir. Nazal polip bir hastalık değil, bir çok nedenle ortaya çıkabilen bir bulgudur. Nazal polip etyolojisini ve patogenezi açıklamaya çalışan değişik teoriler vardır. Bu teorilerden bazıları şunlardır:

1- Bernoulli Fenomeni: Bir darlık sonrası basıncın azalması ve mukozanın az basınçlı tarafa doğru emilmesidir. Etiyolojik faktör devam ederse geniş tabanlı, küresel mukoza ödemi oluşur. Yerçekimi etkisiyle ödem aşağıya doğru sarkan bir kitle oluşturur. Poliplerin büyük çoğunluğu etmoid reseslerde oluşur. Etmoid labirentin dar kanalları içinde yer alan polip, büyümesi esnasında direncin en az olduğu orta meatusa doğru ilerler.

2- Mukozal Temas: Polipler sıklıkla temas noktalarından çıkar (2). Mukozanın etmoid sinüs odacıklarında karşı mukozaya teması, basit bir inflamasyon sırasında oluşan ödemle bile ortaya çıkabilir.

3- Polisakkarid Molekül Değişiklikleri: Kollajen dokulardaki değişikliklerle polip oluşumu açıklanılmaya çalışılmış, ama analizlerde kollagen miktarının normal olduğu görülmüştür (17).

4- Kronik Enfeksiyon: Nazal poliplerde ortaya çıkan inflamasyonun sebebi belirsiz olabilir. Genellikle bir enfeksiyon vardır ve etken çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Staphylococcus aureus*'tur. Poliplerin bir kısmında eozinofillerden ziyade nötrofil infiltrasyonu olduğu görülür. Akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının poliplerin büyümesine yol açtığı bilinir. Ancak bakteriyel enfeksiyonların primer neden olduğu tartışmalıdır (18). Poliplerin büyük bölümünde aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır; ancak her olguda üreme olmamıştır (19). Bu nedenle nazal poliplerle birlikte bulunan bakteriyel enfeksiyonları, nedenden ziyade komplikasyon olarak görmek mümkündür (20). Enfeksiyöz ajanlardan bağımsız olarak tüm sinüzit gruplarında polip bulunmuş ve poliplerin oluşumunun belirli bir bakteriyel suja bağlı olmadığı tespit edilmiştir (21). Viruslerin de etkili olabileceği söylenmiş, ancak bir viral etioloji gösterilememiştir (22).

5- Allerji: Allerji öyküsü ve nazal polip bulgusu olan hastaların nazal mukozalarında genellikle eozinofil ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonu

bulunmaktadır. Polip içinde ve nazal mukoza yaymasında baskın hücrenin eozinofil olması allerjinin nazal polip etyolojisinde önemli yer tuttuğunu göstermektedir. Kern ve Schenck (23) allerjisi olan hastaların % 25.6'sında nazal polip tespit etmiş, allerjisi olmayan kontrol grubunda ise bu oranın % 3.9 olduğunu bildirmişlerdir. Bunun tersine olan saptamalar da vardır. Nazal polipli hastalar içerisindeki allerji prevalansı % 10'dan % 54'e, hatta % 64 'e kadar değişmektedir (24).

6- ASA İntoleransı: Aspirin duyarlılığı, nazal poliplilerin % 8-22'sinde varken, aspirin duyarlılığı olan hastaların % 36-96' sında nazal polipozis bulunur. Bunlar genellikle tedavide sorunlar yaşayan ağır polipozisli hastalardır (25).

7- Astım: Burnunda polip olan hastaların % 6.7 kadarında astım var iken astması olan hastaların % 10-15'inde ise polip saptanmıştır (25). Astma ve polipi olan olguların % 10'unda aspirin intoleransı görülmektedir. Aspirin intoleransı oranı, sadece nazal polipli olgularda % 2'dir (26).

8- Nazal Mastositozis: Nazal mastositozis perennial rinite benzer bir klinik durumdur. Çok sayıda mast hücresi nazal mukozayı infiltre etmekte ve hücrelerde bulunan kimyasal mediatörler mukoza içine salınarak semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda sonuçta nazal polip oluşabilir (27).

9- Kistik Fibrozis: Kistik fibrozisli hastaların % 1-29'unda ve sıklıkla 4-12 yaş arasındaki çocuklarda nazal poliplerin bulunduğu bildirilmiştir (2). Kistik fibrozisli hastalardaki polipler yapısal olarak, kistik fibrozisi olmayan hastalardaki poliplerden farklı değildir (28). Kistik fibrozis orta yaşlarda kendini nazal polipozisle gösterebilir.

10- Primer Silier Diskinezi: Primer silier diskinezi esas olarak Kartagener sendromunda görülür. Bu hastalık otozomal resesif geçiş gösterir.

11- Young Sendromu: Mukus viskozitesinin artması sonucu belirtiler ortaya çıkar. Sinüzit ve nazal polip yanında bronşektazi ve infertilite de görülür. Silier yapılar normaldir.

12- Churg-Strauss Sendromu: Allerjik bir vaskülitir. Hastaların % 50'sinde polip vardır.

2.8.1. AYIRICI TANI

Çocuklarda meningösel ve meningomiyösel, anjiofibrom ve tümörler ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Yetişkinlerde inverted papillom, epidermoid karsinom ve spesifik enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. Antrokoanal polipler tek taraflı olup yaygın burun poliplerinden her yönüyle ayrıdır (15).

2.8.2. POLİPLERİN YAPISI

Nazal polipler, büyüme hızına ve süresine, inflamasyon ve ödemin derecesine ve diğer pek çok faktöre bağlı olarak değişik boyutlarda olabilir. Polip çeşitli kalınlıkta ve uzunlukta olabilen bir sap ile köken aldığı mukoza tabanına bağlıdır. Polibin şekli genellikle meatusun anatomisine, genişleyebileceği alana ve varsa diğer poliplerin sayı ve boyutuna bağlı olarak değişebilir.

Normal nazal mukoza ve nazal polip arasında dört ana fark vardır: Eozinofili, ödem, epitel büyümesindeki değişiklik ve yeni gland formasyonu. Nazal polipler, genel olarak respiratuvar epitel ile çevrelenmiş ödemli bağ dokusu ve subepitelyal bölgede eozinofilik inflamasyonla karakterize oluşumlardır. Tüm yüzey, zor farkedilen bir bazal membran üzerine yerleşen epitelle kaplıdır. Bazen bazal membranda da kalınlaşmalar olabilir. Asıl epitel tipi siliyalı yalancı çok katlı kolumnar silindirik epiteldir. Ama aynı polip üzerinde veya farklı poliplerde transizyonel, skuamöz veya keratinize olmayan epitele de rastlanabilir (29). Transizyonel epitel genellikle kalın olup, önde yerleşen poliplerin en ön kısmında bulunur ve bu bölgede Goblet hücreleri daha azdır (29). Goblet hücrelerinin polip içinde ve polipler arasındaki sayısı çok değişkendir. Bazı poliplerde intraepitelyal bezler vardır. Mukoza bezlerinin yapıları geçen yüzyıldan beri tartışmalıdır. 1-8 mm. boyundaki tübüler bezler polibin orta veya distal bölümünde, birbirine paralel tarzda yerleşir. Polip içerisinde sonradan oluşan bu yapılar polip büyüdükçe uzarlar. Zamanla içlerinde mukus birikir, distansiyonla birlikte dejenerasyon başlar ve küçük psödokistler halini alır (30).

Submukoza ödemlidir ve az sayıda damar ve sinir içerir. Hücresel infiltrat: nötrofil, lenfosit ve alt grupları, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve eozinofillerden oluşur. Bu hücreler subepitelyal bölgede, daha çok perivasküler ve periglandüler alanlara yerleşir.

2.8.3. EVRELEME

Literatürde evrelemede kullanılan yöntemlerle ilgili olarak tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Poliplerin klasifikasyonu ve evrelemesi hastaların takibi ve sonuçların değerlendirilmesi için gereklidir. Tanımlanan klasifikasyonlar içerisinde Stammberger (1997) klasifikasyonu (31) ve Mackay & Naclerio (1996) evrelemesinin (32) birlikte kullanılmasının daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Stammberger (1997) Klasifikasyonu:

I=Antrokoanal polipler

II=Büyük izole polipler

III=Kronik rinosinüzitle birlikte olan polipler(non eozinofilik)

IV=Kronik rinosinüzitle birlikte olan polipler(eozinofilik)(aspirin intoleransındaki diffüz poliposis,allejik fungal rinosinüzit ve astımlı hastalardaki polipler)

V=Spesifik hastalıklarla birlikte olan polipler(kistik fibrosis,maligniteler)

Mackay & Naclerio (1996) Evrelemesi:

0=Polip yok (Endoskopik muayenede)

1=Orta meatusta sınırlı polip

2=Orta meatustan taşmış polip(Rinoskopi anterior ile görülebilen)

3=Tüm nazal kaviteyi dolduran massif polipozis olguları

2.9. ASA SENSİTİF ASTİM

Hipokrates'in söğüt kabuğundan elde ederek kullandığı salisilatların analjezik ve antipiretik etkilerinin olduğu uzun zamandır bilinmesine rağmen aspirin veya asetil salisilik asit ilk defa 1899'da Dresel tarafından Tıp Dünyası'na tanıtıldı. Üç yıl sonra Hirschberg aspirin alınmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan akut anjioödem / ürtiker tarzında bir anafaktik reaksiyon bildirdi. Aspirin alınması sonrası ortaya çıkan benzeri, akut ürtiker ve anjionörotik ödemli olgular 1911'de Gilbert ve 1914 de Reed tarafından yayınlanmıştır. Samter ve arkadaşları ise 1967'de bu triadın, hava yollarının özel tipte bir inflamatuvar hastalığının klinik bulgusu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Samter'in hastalığın klinik ve etiyolojisine yönelik katkısından dolayı bu triad "Samter sendromu"

olarak da isimlendirilmiştir. Bu triad burun polipleri, aspirin intoleransı ve astma üçlüsünden oluşur (1).

Önceleri bu durumun aspirin allerjisine bağlı olduğu düşünölmüş; fakat daha sonra aspirine spesifik IgE bulunmadığı için aspirin intoleransı veya aspirin hassasiyeti terimleri kullanılmaya başlanmıştır (33). Ancak birçok yazar “ASA Sensitif Astım” veya “ASA Triadı” terimini kullanmaktadır. Oysa rinosinüzitin de bu hastalığın önemli bir parçası olması nedeniyle triad yerine tetrad olarak adlandırmanın daha doğru olacağı şeklinde görüşler de vardır (33).

Aspirine karşı oluşan hipersensitive reaksiyonlarını 3 major grupta inceleyebiliriz. Tip A, astım ve rinit gibi respiratuvar semptomlar ile karakterizedir ve hastaların % 15’ini oluşturur. Tip B ise hastaların % 75 ini oluşturur ve ürtiker ve anjioödem ile karakterizedir Üçüncü kategoriye oluşturan Tip C de ise atipik semptomlar görölebilmektedir. Tip C içinde yer alan patolojiler arasında Eritema Multiforme, ksantomlar, Stevens-Johnson sendromu, Lyell’s sendromu sayılabilir .

2.9.1. EPİDEMİYOLOJİ

Toplam astımlı hastaların %3-5’inin hikayesinde ASA sensitivitesi vardır (34). Eğer bu hasta popülasyonunu aspirin ile indükleyip bir çalışma yapılsaydı bu oranın 2 hatta 3 katına çıktığı görölebilirdi. Daha önce yapılan çalışmalarda AİA, astımı olmayan popülasyonda % 0.3-0.9, astımı olan popülasyonda % 2-23, hafif astımı olan popülasyonda % 2-10, ağır astımı olan popülasyonda % 20, ağır astımla birlikte nazal polibi olan popülasyonda % 78, sadece nazal polibi olanlarda ise % 8-22 olarak bildirilmiştir (35). Ülkemizde sorgulama ile erişkin astımlıların % 11’inde aspirin ve diğer NSAİİ ‘a karşı duyarlılık tespit edilmiştir (36).

2.9.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

AİA (Aspirinin indüklediği astım) birbirini takip eden karakteristik semptomlar ile gelişmektedir; 30 yaş civarında ortaya çıkan persistan rinit, astım, ASA sensitivitesi ve nazal polip. Kadın erkek oranı 2.3/1’dir. Ancak erkeklerde semptomlar daha erken ortaya çıkmakta ve daha progressiv seyir izlemektedir (37).

Rinore ve nazal konjesyon genellikle AİA'ya bağlı rinosinüzitin ilk belirtileridir. Rinitin başlangıç döneminde tipik virus veya bakteri izole edilememişse de olayın persistan hale gelmesi ve tedaviye dirençli perennial rinit tablosunun gelişmesi sonucu bu zeminde rekürren ve sonra kronikleşen sinüzit, anosmi ve nazal polipozis görülebilir. Astım ve ASA duyarlılığı rinit semptomlarının başlamasından yaklaşık olarak 1 – 5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (38). Tipik olarak AİA'da; ASA ve diğer NSAİİ'nin alımını takip eden 3 saat içerisinde gelişen akut astım atağı ve buna eşlik eden şiddetli burun akıntısı mevcuttur. İlaveten konjonktival injeksiyon, baş ve boyunda eritem, periorbital ödem, abdominal ağrı ve ürtiker tablosu görülebilir. Bazı hastalarda astım semptomları sadece analjezik alımından sonra ortaya çıkarken, çoğunda kronik, idiyopatik ancak analjezik alımı ile şiddetlenen astım atakları vardır (39). AİA'sı olan hastaların nazal polip insidansı yapılan çeşitli çalışmalarda % 36-96 arasında değişmektedir (25). AİA'da aile öyküsü tartışmalı olup daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında ailevi gruplaşmalar bildirilmiştir (40). Aspirin AİA'lı hastalarda yaşamı tehdit eden çok şiddetli astım atakları görülebilir

2.9.3. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

AİA günümüzde üst ve alt solunum yollarının agresif mukozal inflamasyonu olarak kabul edilmektedir.

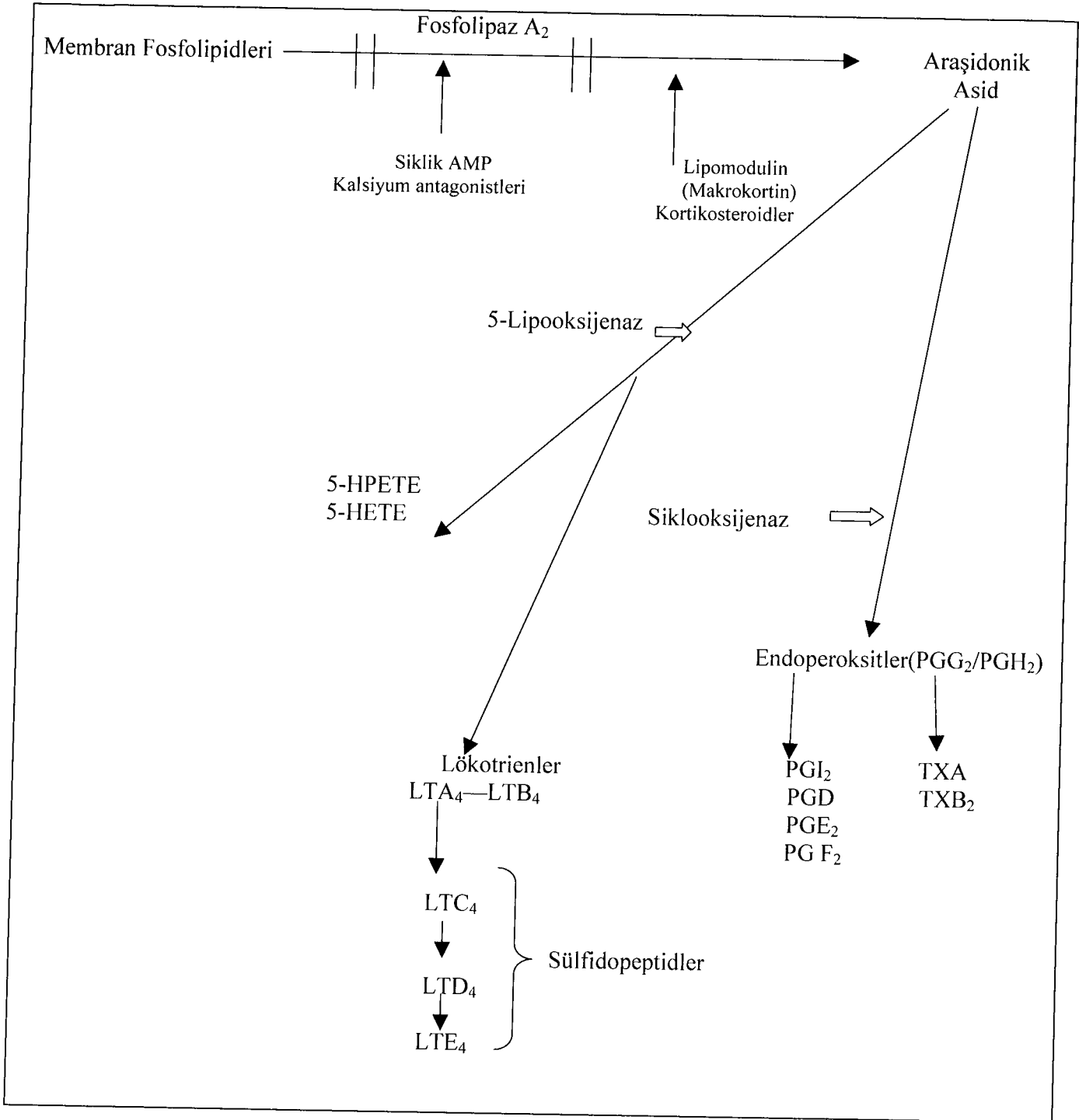
Aspirin İntolerans Mekanizması

Aspirine duyarlı astıma; NSAİİ'lerin komplet cross-reaksiyon ile COX₁'i inhibe etmeleri sebep olmaktadır. Aspirinin indüklediği respiratuvar reaksiyon klasik bir psödoallerjik reaksiyondur. Bu psödoallerjik reaksiyon, PGE₂ miktarındaki hızlı düşüşün tetiklediği ve böylece PGE₂'nin LT sentez ve mast hücre deşarjı üzerindeki parsiyel inhibitör etkisinin ortadan kalktığı görüntüde allerjik bir reaksiyondur (41). AİA ve diğer astımlı hastalarda, kronik persistan inflamasyon, belirgin eozinofili, epitelyal harabiyet, aşırı sitokin üretimi ve molekül regülasyonunda artış olmaktadır (37). Ancak bronşial biyopsi spesmenlerinde AİA'lı hastalarda aspirin-toleran astımlı hastalara göre 4 kat, normal-astımı olmayan kişilere göre ise 15 kat daha fazla eozinofil sayısında artış olabilmektedir (37). AİA'lı hastalardaki persistan havayolu inflamasyonu, endojen veya

ekzojen antijenlere, daha muhtemel olarak da otoantijen veya kronik viral infeksiyonlara bağlı olarak gelişen ve İgE' ye bağlı olmayan reaksiyonlarla oluşmaktadır (42). Bu olasılık, AİA da otoimmün markerlerin ortaya konulması (39), İgG₄ sentezinin artması (43) ve HLA çalışmaları (44) ile desteklenmiştir.

Hücre membranına bağlı fosfolipidler, fosfolipaz A₂ (PLA₂) ve gliserid lipaz enzimleri etkisi ile doymamış uzun zincirli yağ asitlerinden oluşan araşidonik asite dönüşürler. Araşidonik asitten, hücre tipine ve fizyolojik stimulusa göre, bir koldan 5-lipoksijenaz enzimi aracılığı ile 5-hidroperoksiieikosatetraenoik asid (5-HPETE) üzerinden, 5-hidroksiieikosatetraenoik asid (5-HETE) ve lökotrienler (LT); diğer koldan da siklooksijenaz (cylooxygenase: COX) enzimi aracılığı ile prostaglandinler (PG) ve tromboksan A₂ (TxA₂) oluşur. Bu metabolitlerin tümüne eikosanoidler denir. Araşidonik asid türevleri sentezlendikleri doku ve hücrelerde hormon gibi etki yaparlar ve fonksiyonları için gerekli spesifik mesajı hücreye iletirler.

Aspirin intoleransı olan kişilerde siklooksijenaz yolunun inhibe olması araşidonik asid metabolizmasının diğer yoldan, yani lipoksijenaz yolundan devam etmesi sonucunu doğurur. Şekil 1'de araşidonik asit metabolizması ve ürünleri görölmektedir.



Şekil 1: Araşidonik asit metabolizması (33).

Siklooksijenaz Yolu

Szczeklik ve arkadaşları (45); havayolu duyarlılığı olan hastalarda aspirin ve aspirin benzeri ilaçların, allerjik olmayan reaksiyon ile COX enzimini inhibe etmek suretiyle, astım atağına sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonra çeşitli gruplar tarafından yapılan çalışmalar ile bu görüşün doğrulanması COX teorisinin formülasyonuna sebep olmuştur (40,46). İki farklı gen tarafından kodlanan en az 2 COX enzimi olduğu (COX-1 ve COX-2) uzunca süredir bilinmektedir. Yakın tarihte COX-3 ve COX-1'e ait 2 küçük form olarak nitelendirilen daha başka COX enzimleri de bulunmuştur (47). Bunların hepsi COX-1 geni tarafından COX-1 mRNA tarafından üretilmekte, ancak oluşum fizyolojileri ve patolojileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır (48). Klinik çalışmalar göstermiştir ki, COX-2 enzim inhisionundan farklı olarak COX-1 enziminin inhibisyonu astım atağını tetiklemektedir (49,50). Bu bulgular, daha önce AİA'lı hastaların nazal poliplerinde COX-2 enziminin ve aktivitesinin azalmasını gösteren çalışmalarla (51) uyumlu olup, prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin, serbest sistenil lökotrien sentezini ve mast hücrelerinden mediatör salınımını frenlediği görüşünü desteklemektedir (52). AİA'da, aspirinin ve tüm COX-1 inhibitörlerinin PGE₂ seviyesini azaltması, zaten COX-2'nin fonksiyonel yetersizliğini göstermektedir (37).

Lipooksijenaz Yolu

Siklooksijenaz yolunun inhibe olması ve lipooksijenaz yolunun daha aktif hale geçmesi ile sistenil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ortama daha fazla çıkarlar. İlk kez 1981 yılında Green ve Lambert lökotrienlerin kimyasal yapılarını açıkladılar. Lökotrien ailesinde hemen dönüşüme uğradığı için LTA₄ bir yana bırakılırsa: LTB₄, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ bulunmaktadır. Araştırmalar, lökotrienlerin, gecikmeden ortaya çıkan (anafilaktik) aşırıduyarlılık reaksiyonları ve inflamasyonun potent mediyatörleri olduklarını göstermiştir. Lökotrienlerin hücre sel biyosentez mekanizması henüz iyi anlaşılmamış olmakla beraber, ilk enzimatik evre nükleer membrandan başlar. Sitosoldeki PLA₂, nükleer membran fosfolipidlerini selektif olarak hidrolize eder ve serbest araşidonat oluşmasını sağlar. Transfer proteini olan aktivator 5-lipooksijenaz (five-lipoxygenase activation protein) (FLAP) araşidonata bağlanır ve onu 5-

lipoksijenaz'a sunarak konversiyonunu sağlar. 5-lipoksijenaz, hücrelerine göre değişmek üzere, sitoplasmada (nötrofil) veya nükleusta (makrofaj) lokalize olur. Araşidonatın bu suretle katalize olması ile LTA₄ oluşur. LTA₄, bir yandan LTA₄-hidrolaz enzimi aracılığı ile LTB₄'e, diğer yandan da LTC₄-sentaz enzimi aracılığı ile LTC₄'e dönüşür. LTC₄ ise glutamil peptidaz aracılığı ile LTD₄'e; LTD₄ de bir peptidaz aracılığı ile LTE₄'e dönüşür. Sistenil lökotrienler (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) başlangıçta uzun etkili düz kas spazmojenleri olarak belirtilmişlerdir. 1979 yılında, bu üç lökotrienin topluca, anafilaksin yavaş etkili maddesini (SRS-A)(Slow Reacting Substance-A) oluşturdukları anlaşılmıştır (53). SRS-A, histamin, prostanooid ve PAF gibi diğer bronkokonstriktörlere göre, *in vitro*, 10-5000 kat daha potent bulunmuştur. IgE antijen ile bağlanınca, makrofaj, bazofil ve mast hücrelerinden lökotrien sekresyonunu şidetle stimüle eder. Cys-LT'ler: eozinofil, makrofaj, mast hücresi, bazofillerde ve daha az olarak da epitelyal hücrelerde ve T lenfositlerde üretilir (54). Cys-LT'ler, 'G proteinine bağlı reseptörler' üzerinden sinyal transdüksiyonu yoluyla hücrelerden Ca⁺⁺ salınımına yol açarak bronkokonstrüksiyona yol açarlar. İki tip G proteinine bağlı reseptör gösterilmiştir: CysLT₁ ve CysLT₂ (55). Cys-LT'lerin CysLT₁ reseptörüne affinitesi sırası ile: LTD₄ >> LTC₄ >LTE₄ >> LTB₄ ve CysLT₂ affinitesi sırası ile LTD₄ = LTC₄ >> LTE₄ >> LTB₄ şeklindedir (55). Lökotrienler çeşitli doku ve hücrelerde, spesifik reseptörleri aracılığı ile etkili olurlar. CysLT₁ reseptörü; havayolu düz kaslarında, makrofajlarda, monosit ve eozinofillerde (55); CysLT₂ reseptörü ise havayolu düz kaslarında ve makrofajlarda, kardiak purkinje hücrelerinde, adrenal medulla, periferik kan lökositlerinde ve beyin de gösterilmiştir (55). AİA'nın ortaya çıkmasındaki en önemli mediatör Cys-LT'dir. Lökotrienlerin daha fazla üretimi vücutta lökotienlerin neden olduğu belirtilerin görülmesine yol açar. Hava yolu reaktivitesi artar, bronkospazm oluşur, mukoza ödemlenir, mukus salgısı çoğalır, nötrofil ve eozinofil sayısı artar. Eozinofili bu hastalığın en önemli göstergelerinden birisidir. Araştırmalar, aspirin-sensitif astımlı hastalarda ani gelişen hipersensitive reaksiyonu oluştuğunu göstermiştir (IgE bağımlı değil) (37).

2.9.4 TANI

AİA bulunmasından şüphelenilmesi gereken durumları şöyle sıralayabiliriz:

- a) Öyküde aspirin veya NSAİİ alımı ile dispne (astım) atağı tarif edenler,
- b) Kronik, inatçı nazal konjesyon ve sulu burun akıntısı olanlar ve deri testlerinde negatiflik bulunanlar,
- c) Nazal polipozis,
- d) Bilgisayarlı tomografide pansinüzit tablosu olması
- e) Görünen hiçbir sebep olmadan, yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirecek ölçüde sık ve ağır astım atağı geçirenler.

Tamya aspirin provokasyon testi kesinlik kazandırabilir. Aspirinin uygulama şekline göre 4 tip provakasyon testi mevcuttur: oral, bronşial (inhale), nazal ve intravenöz (56,59). Ancak bu testler sırasında tehlikeli astım ve anafilaksi atakları tetiklenebileceğinden, testler bu konuda deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

Oral ASA Uyarı Testi

Hastaya 1.gün plasebo, 2. ve 3. gün ise artan dozlarda aspirin verilir. İlk gün plasebo verilmeden önce bazal solunum testi yapılır. Plasebo verildikten sonra aralıklarla solunum testi tekrarlanır. Buradaki amaç hastanın hastanın bazal volüm değerinin (Zorlu ekspiryum 1. saniye: FEV₁) ve FEV₁'deki gün içi değişimlerin saptanmasıdır. Plasebonun uygulandığı gün FEV₁ değerinde bir öncekine göre % 15'den fazla azalma bulunursa havayollarının stabil olmadığı düşünülür ve teste devam edilmez. İkinci gün hastanın duyarlılığına göre 15 mg veya 30 mg dozunda ASA ile teste başlanır. ASA artan dozlarda ve 3 saatte bir verilir. Üçüncü gün 650 mg ASA verilmesi ile test sonlandırılır. FEV₁ değerleri plasebo ve ASA alınan gün saat başı ölçülür. Test sırasında burun, göz, larinksde ve/veya solunum sisteminde oluşabilecek semptomlara göre hasta değerlendirilir. Ayrıca FEV₁ 'deki düşmeler gözlenir. Bu Stevenson ve Simon'un uyguladığı ve pek çok merkez tarafından uygulanan bir protokoldur (57).

Bronşial L-ASA Testi

Kristalize ASA lizin, (L-ASA) % 0.9 NaCl içerisinde çözdürülür ve doz kontrollü jet nebulizatörle inhalasyon yaptırılır. Hastanın bazal değerlerinin görülmesi

için öncelikle suda çözülmüş lizin solusyonu bronşlara uygulanır. Ardından 30 dakikada bir, giderek artan dozlarda L-ASA inhale ettirilir. Her bir dozun 10. 20. ve 30. dakikalarda FEV₁ ölçülür. FEV₁'de % 20'den fazla azalma oluşmuşsa veya ekstrasbronşial semptomlar meydana gelmişse teste devam edilmez. Hastada herhangi bir bulgu oluşmazsa total 182 mg'lık doza ulaşılarak test sonlandırılır (58).

Nazal ASA Uyarı Testi

Tarama testi olarak Aspirin buruna püskürtülerek ASA duyarlılığı saptanabilir. Uygulama sonrası nadiren sistemik semptomlar oluşur ve bu semptomları kontrol altına almak oral yolla uygulamaya göre daha kolaydır. Astımı kontrol altında olmayan, FEV₁ değerleri % 70'in altında olan, veya sadece burun semptomları gelişmiş olan hastalarda nazal yolla ASA testi yapılabilir (59).

Günümüzde oral yolla yapılan ASA uyarı testleri tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir.

Analjezikle İndüklenen Astmada *In Vitro* Tanı Yöntemleri

Analjezik intoleransında ilacın güvenli koşullarda verilmesi esasına dayanan yöntemlerle tanı konulmaya çalışılır. Ancak bu yöntemlerle tedavisi zor komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Aktive bazofillerin hücre yüzeyinde bulunan CD63 miktarını, ya da ortamdaki sistenil lökotrienlerin miktarını ölçen test, 'flow sitometrik allerjen sitümüstasyon testi' (FAST) olarak adlandırılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı metamizol ile % 40 ve aspirin ile % 56.3 olarak saptanmıştır, özgüllük ise her iki çalışmada % 100 bulunmuştur. Ancak analjezik duyarlılığı olan hastaların yarısında test pozitif çıkmaktadır (60).

2.9.5. ANALJEZİKLE İNDÜKLENEN ASTMADA TEDAVİ

AİA'nın tedavi prensipleri bronş astmasının genel tedavi prensiplerinden farklı değildir (37).

1. Kortikosteroidler

Steroidler rinosinüzit ve nazal polip tedavisinde en etkin ilaç grubudur. “Avrupa Aspirinle indüklenen Astma çalışma grubu“ nun 365 hastalı uzun dönem takip sonuçlarını gösteren çalışmasında, hastaların % 79’u uzun dönem oral ve inhale kortikosteroid tedavisi alırken, yarısına yakın kısmı sistemik kortikosteroid ile tedavi edilmiştir. Yüzde 32 hasta sadece inhale kortikosteroidle, % 20 ise intravenöz steroid ile tedavi edilmiştir (61).

Kortikosteroidlerin etki mekanizması steroid molekülünün hücre membranına penetre olarak sitoplazmadaki hormon reseptörüne bağlanması ile başlar. Steroid-reseptör kompleksi nukleusda, bağlantının spesifik olan tarafındaki DNA üzerine transfer edilir. Kortikosteroidlerin rinitteki klinik önemi özellikle nazal mukozanın yüzeyel tabakasında eozinofil ve mast hücre sayısını azaltarak hiperreaktiviteyi, vasküler permeabiliteyi ve mast hücrelerinden mediatör salınımını önlemesidir.

Kortikosteroidler buruna topikal uygulanabilirler, oral ya da parenteral olarak verilebilirler. 1973’te tanımlanan ‘Beclometasone dipropionate’ (BDP) in yüksek topikal etki ile beraber karaciğerde hızlı inaktivasyonu mevcuttur. Bunu takiben, flunisolide, budesonide, triamcinolone ve fluticasone propionate kullanıma sunuldu. Bu ilaçlar sistemik kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılabilirler. Bir defa semptomlar kontrol edildiğinde günlük dozlar azaltılabilir. BDP, flunisolide ve budesonide için önerilen doz frekansı günde 2 kez, fluticasone propionate ve triamcinolone için ise günde 1 kezdir. Topikal kortikosteroidler itici freon gazı, aerosol, su ya da glikol solüsyonunda ve mekanik pompalı sprey ya da kuru toz şeklinde tatbik edilirler. Kabuklanma, kuruma ve hafif kanama gibi yan etkiler görülebilir. Bu minör problemler kullanılan formu değiştirmekle çözümlenebilir. Topikal kortikosteroidler, allerjik, non-allerjik ve non-enfeksiyöz rinitlerde burun tıkanıklığı, kaşıntı, aksırık ve burun akıntısını azaltmada etkilidirler. Non-allerjik rinitlerdeki etkileri ve burun tıkanıklığını azaltmadaki kabiliyeti sistemik antihistaminik kullanımına karşı bir avantaj sağlar. Allerjik rinit semptomlarını kontrol etmede Na kromoglikat, antihistaminik ve dekonjestanlardan daha etkilidir. Minör sistemik etkiden dolayı çok uzun süreli kullanımları önerilmez. Rinitin acil veya şiddetli olgularında kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı mümkündür. Ancak gerektiğinde ve hiçbir kontrendikasyon bulunmadığında kullanılmalıdır. Herpes

enfeksiyonu, ilerlemiş osteoporoz, şiddetli hipertansiyon, DM, gastrik ülser ve kronik enfeksiyon kontrendikasyon teşkil eder. Sistemik steroidler çocuklarda ve hamilelerdeki rinitler için kullanılmamalıdır. Sistemik steroidler oral olarak ya da depo enjeksiyon olarak verilebilirler (62).

2.ASA Desentizasyonu

Sık nüks ve ilaçlarla kontrol altına alınmayan AİA'da alternatif bir tedavi olarak, aspirin desentizasyonu yapılabilir. Aspirinin giderek artan dozlarda verilmesi ile bu ilaca karşı tolerans gelişir. Bu işleme desentizasyon ya da duyarsızlaştırma denir. ASA desentizasyonunun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Desentizasyon sonrası yapılan ve yapılacak çalışmalar bu konuya kısmen ışık tutmaktadır. ASA desentizasyonundan hemen sonra burun sıvısındaki histamin ve LTC₄'ün normal düzeylere indiği ve ayrıca LTE₄'e karşı bronş hiperreaktivitesinin 20 kat azaldığı saptanmıştır (63). Uzun süreli takiplerde monositlerde LTB₄ sentezinin azalarak normal sınırlara geldiği, LTE₄ seviyesinin ise yine azaldığı ancak hiçbir zaman normal sınırlara inmediği bulunmuştur (64).

3-COX₁ Enzimini Zayıf İnhibe Eden İlaçların Kullanımı

COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak bronkospastik tip reaksiyon görülen hastalarda, mecbur kalındığında bu enzimi zayıf olarak inhibe eden ilaçların kullanılması önerilebilir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları farklıdır. Bavbek, aspirine duyarlı astımı olan hastalarda yaptığı çalışmada 20 hastanın sadece birinde 100 mg nimesulide karşı hafif bir bronkospastik reaksiyon bildirmiştir (65). Quiralte ve arkadaşları ASA ya bağımlı astımı olan hastalarda 500 mg parasetamolle herhangi bir semptom oluşmadığını saptamışlardır (66). Ancak Delaney 1000 mg dozunda parasetamolün hastaların % 28'inde solunum semptomları oluşturduğunu bildirmiştir (67).

4-COX₂ İnhibitörlerinin Kullanımı

Selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanılması ile siklooksijenaz yol ağının 5-LO yönüne kayması önlenecektir. Sonuçta bronkospazm, mukus sekresyon artışı, vasküler permeabilite artışına neden olan LT'lerin sentezi engellenecektir. Selektif COX-2

inhibisyonu yapan iki etken madde bulunmaktadır. Rofekoksib ve Selekoksib. Bu ilaçlarla çok az oranda da olsa COX-1 enzim inhibisyonu gelişebilir. Stevenson ve arkadaşlarının (50) ASA ya bağımlı astımı olan hastalarda oral refekoksib vererek yaptıkları çalışmada hastaların hiçbirinde solunum semptomları oluşmamıştır. Pacor (68) oral olarak rofekoksib verilmesi ile reaksiyon oluşmadığını belirtirken, Sanchez-Borges (69) ise serilerinde analjeziklere karşı ürtiker-anjioödem öyküsü olan hastalarda nimesulidle % 21.3, meloksikamla % 17.3, selekoksible % 33.3 ve refekoksible % 3 oranında ürtiker-anjioödem saptadıklarını ifade etmiştir.

5- Lökotrien Antagonistlerinin kullanımı

Anti-Lökotrien ilaçlar AİA tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar etkilerini 5-LO'ı (zileuton) bloke ederek, LT sentezini inhibe etmek veya spesifik LT reseptörlerini (zafirlukast, montelukast ve pranlukast) bloke etmek suretiyle göstermektedirler. Stevenson ise montelukast kullanımı ile astım kontrol değerlerinde iyileşmeler gözlemlemiştir (haftalık FEV1 değerlerinde, β -agonist kullanım sıklığında) (70). Ancak zafirlukast kullanımı sonucu 2 hastada Churg-Strauss Sendromu bildirilmiştir (71).

6-Cerrahi tedavi

1960'lı yılların sonunda ve 70'li yılların başında Messerklinger lateral nazal duvarın endoskopik incelemesini ve bu yolla paranazal sinüs enfeksiyonlarına nazal yaklaşımı ortaya koydu (72). Ostiomeatal kompleks olarak tarif edilen bölge tüm paranazal sinüs fizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Embriyolojik olarak frontal ve maksiller sinüsler anterior etmoidden geliştiği ve kompleks bir boru sistemi ile etmoid hücrelere bağlı olduğu içindir ki birtakım anatomik varyantlar lateral nazal duvardaki bu odacıkları daraltmakta ve rekürrent enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadırlar.

Paranasal sinüslerin ventilasyon ve direnaj olmak üzere iki önemli fonksiyonu vardır. Endojen ve eksojen nedenlerle ventilasyon ve direnaj fonksiyonlarının durması sinüziti öngören semptomlara neden olur. Maksiller ve frontal sinüs gibi majör sinüslerde silier hareket tabii ostiuma doğru aktif transport yolu ile nakledilir ve nihayetinde lateral nazal duvarda etmoidal infundibulumu ulaştırılır. Sadece ostiumlar çevresindeki etmoidal odacıkları etkileyen patolojilerin ortadan kaldırılması ile rekürrent ve kronik sinüzitte iyileşme sağlanması ostiomeatal kompleks olarak tarif edilen bu

sahaya ait anatomik çalışmaların önemini arttırdı. Sinüs operasyonları başlangıçta sublabial antrostomi ve alt meatusa ağızlaştırma, ektranazal etmoidektomi gibi yöntemlerle opere edilmekteydi. Ancak lateral nazal duvar anatomisinin Messerklinger (72) tarafından endoskopik olarak ayrıntılı bir biçimde ortaya konması tekniğin diagnostik ve cerrahi olanaklarının geliştirilmesi ile radikal endonazal ve ektranazal seçeneklerin endikasyonları daraldı. Messerklinger'i takiben Wigand (73) ve Kennedy'nin (74) çalışmaları aynı amaca yönelik benzer disseksiyon yöntemleri geliştirdi. Son yıllarda Stammberger (75) ve arkadaşlarının tekniğin endikasyonlarını, avantajlarını, sonuçlarını ve uygulama alanlarını yayınlamaları ve bu konu ile ilgili eğitsel seminerler ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) tüm Dünya'da kısa sürede çokca uygulanan bir yöntem haline geldi. Klinik tabloya eşlik eden nazal polip ve perennial rinosinüzit için mutlaka ek olarak cerrahi tedaviye ihtiyaç vardır. Ancak cerrahi tedavi sonrası nüks yüksektir (76).

Öncelikle bu cerrahinin fonksiyonel bir cerrahi olmadığını esas amacının mümkün olduğunca polipleri temizlemek ve marsupializasyon sağlamak olduğunu vurgulamak gerekir. Wigand tekniği yani arkadan öne yaklaşım yaygın polipozisde kullanılabilecek uygun bir tekniktir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim dalında Haziran 1998 ile Mayıs 2003 yılları arasında endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmış 52 hasta dahil edildi. Öyküsünde NSAİİ'a karşı sensitivitesi olan ve kronik astım bronşiale ve nazal polip tanısı ile endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmış 22 hasta ile, aspirin sensitivitesi ve/veya astım semptomları olmayan nazal polipli 15 hasta ve aspirin sensitivitesi ve/veya astım semptomları olmayan kronik rinosinüzitli 15 hastadan alınan biyopsi spesmenleri üzerinde çalışılarak olgular 3 grup halinde incelendi. Bu 52 olgunun 30'u (% 48) erkek, 22'si (% 42) kadındır. Vakaların en genci 17, en yaşlısı 68 yaşında olup; yaş ortalaması 39'dur.

Aspirin sensitivitesi bulunan birinci gruptaki (Aspirin Duyarlı Grup – ADG) toplam 22 hastanın, 15'i kadın, 7'si erkek olup yaşları 20-68 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 42 idi. İkinci gruptaki randomize seçilmiş, ancak evre 3 (Mackay & Naclerio (1996) Evrelemesi) nazal polipozisi bulunan 15 nazal polipli hastanın (Nazal Polip Grubu – NPG) 4'ü kadın, 11'i erkek idi, yaşları 17-53 arasında değişiyordu ve ortalama yaş 36 olarak tespit edildi. Üçüncü grupta ise randomize seçilmiş, en az 6 aydır devam eden şikayetleri ve ostiomeatal komplekste tıkanıklığı olan kronik rinosinüzitli 15 hasta yer aldı (Kronik Rinosinüzit Grubu – KRG). Bunların 3'ü kadın, 12'si erkek olup yaşları 23-60 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 34 idi. Çalışmamızda hastalara daha önceden aspirin veya başka bir NSAİİ ile provokasyon testi uygulanmadı. AİA tanısı, öykü ile konuldu.

Kronik rinosinüzit tanısı, öykü, fizik ve endoskopik muayene bulguları ve tomografik paranazal sinüs görüntülemesi bulguları ile konuldu. Bu amaçla; başağrısı, konjesyon, dolgunluk, burun tıkanıklığı gibi semptomatik kriterler yanında mukozal ödem, hiperemi, pürülan akıntı gibi endoskopik bulgulardan yararlanıldı. Endoskopi ile kronik rinosinüzit ve/veya nazal polip tespit edilen olgularda koronal ve gerekirse aksiyal planda paranazal sinüs tomografileri alındı.

3.1. CERRAHİ TEKNİK

Olguların tümüne endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Operasyonların büyük çoğunluğu dolantin-atropin ile diazepam veya midazolam premedikasyonu ile lokal anestezi altında uygulandı. Riskli hastalarda monitörizasyon yanında bazı olgularda ilave anestezi maddelerle destek yapıldı. Bazı astmalı hastalarda ve lokal anesteziye uygun olmadığı düşünülen olgularda genel anestezi kullanıldı.

Lokal anestezili operasyondan önce 1/1000 adrenalin (Biosel) + % 2 lik pantokain veya % 1 lik oksimetazolin + % 2 lik pantokain topikal anestezisini takiben birçok olguda 200 mg topikal kokain ilave edildi. Genel anestezili bazı olgularda ve Hipertansiyonu olan lokal anestezili olgularda sadece dikkatli kokain topikal anestezisi ile yetinildi. Operasyona diagnostik endoskopi ile başladı. Septal ve lateral nazal duvar incelendi. Alt ve orta konkanın yapısı, orta meatus ve burada görülebilen yapılar, unsinat çıkıntının (UP) konumu, anatomik varyasyonlar, polip ve sineşi gibi durumlar, üst konka, üst meatus ve koana incelenerek mukozanın yapısı, rengi, akıntılar ve aktif enfeksiyon olup olmadığı kontrol edildi.

İşlem rutin olarak 0° endoskopi uygulandı. Zaman zaman 30° ve gerektiğinde 70° endoskoplardan da yararlandı. Daha sonra 0,125 mg/ml adrenalin (Biosel) + 2 g lidokain içeren, 3-4 ml infiltrasyon anestezisi orta meatus ön kısmında orta konka yapıma yerinden aşağıya doğru 3-4 noktadan yapıldı. İki dakikalık beklemeden sonra UP rezeksiyonu ile infundibulum açığa çıkarıldı. Bundan sonra gerekirse anterior etmoidektomi, posterior etmoidektomi, maksiller ostium bulunması ve genişletilmesi, maksiller sinüs içi müdahale ve sfenoidotomi uygulandı. Nazal polipli olgularda operasyon sırasında endoskopik olarak polipler de temizlendi. Gerektiğinde alt konkayı küçültücü türbinoplasti, endoskopik septoplasti yapıldı. Septum deviasyonu sadece küçük bir kret değil de septumun tamamını ilgilendiriyorsa, klasik septoplasti işlemi olarak uygulandı. Konka bülloza halinde operasyona lateral yaprağın rezeksiyonu ile başlandı. Frontal resese müdahale her zaman sona bırakıldı.

Operasyon sonrası kanama kontrolü için merosel, sadece antibiyotikli pomad, antibiyotikli ekstrafor, spongostan gibi olguya göre değişen maddeler kullanıldı. Hastalar aynı gün veya ertesi gün taburcu edildiler. Tampon uygulanan olgularda tamponlar 48 saat sonrası boşaltıldı.

3.2. MATERYALLERİN ELDE EDİLMESİ

Arşiv taraması sonrası olguların dosyaları ve patoloji raporları temin edildikten sonra parafin blok ve preparatlar Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı arşivinden çıkarıldı. Hematoksilen eozin boyalı preparatlar incelenerek uygun parafin blok seçimi yapıldı.

3.3. BOYASIZ KESİTLER VE DEPARAFİNİZASYON

İmmünohistokimyasal çalışma için uygun blok seçiminden sonra, yeterli sayıda daha önceden boyanmamış olan kesitler elde edildi. “Leica RM 2145” model mikrotomla, 4 mikron kalınlığında, her olgu için biri yedek olmak üzere toplam 52 olgu için, 104 boyasız kesit elde edildi. Tüm boyasız kesitler “polysine” kaplı (Menzel-Glaser marka) adezivli lamlara alındı. Adezivli lam kullanılarak doku kesitlerinin boyama esnasında dökülmeleri engellendi. Lamlar 65°C’de 15 dakika etüvde bekletilerek dokuların lamlara yapışması sağlandı. Daha sonra lamlar yaklaşık 5 dakika sıcak ksilolde bekletilerek deparafinizasyon işlemi gerçekleştirildi.

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA

Günümüzde İmmünohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikörler, enzim ve kromojen maddeler çok sayıda farklı ticari kuruluş tarafından hazırlanarak pazarlanmaktadır. Bu maddeler kullanıma hazır veya konsantre formlarda piyasaya sürülmektedir (78). Bu çalışmada kullanılan tüm primer antikörler “Santa-Cruz” marka olup kullanıma hazır formdadır. Cys-LT₁ reseptörleri için selektif ve spesifik olan Poliklonal rabbit antibody (CysLT₁ Receptor (N-20): sc-16946) (Santa Cruz Biotechnology Inc. Heidelberg, Almanya) ile Santa Cruz-primer tavşan antikörleri için ABC boyama sistemi (cat # sc-2018) kullanılarak immünohistokimyasal analizler yapıldı (1:100).

İmmünohistokimyasal boyama, aşağıdaki sıralama içerisinde yapıldı (78):

1. İlk olarak adezivli lamlara alınan dokulardaki antijenite daha belirgin hale getirildi. Bunun için konsantre “Citrat buffer 9003” solüsyonu 1/10 oranında distile su ile sulandırıldı. Kontrol ve çalışma lamları, hazırlanan bu solüsyonun içerisine konularak

mikrodalga fırında 5'er dakikalık periyotlarla toplam 20 dakika yüksek ısıya tabi tutuldu. Periyodlar arasında solüsyonun eksilmemesine özen gösterildi.

2. Bundan sonra tatbik edilecek maddeleri (özellikle primer antikorları)

dokuların üzerinde dağıtmadan tutmak amacı ile dokuların etrafı antikor kalemi ile işaretlendi. Bu işlem sırasında oda ısısı 22°C olacak şekilde ayarlandı.

3. Daha sonra lamlar boyama işleminin yapılacağı plastik kaplar üzerine dizilerek üzerine pH 7,2 olan PBS damlatıldı ve 5 dakika bekletildi. Daha sonra PBS uzaklaştırılarak 5 dakika pepsin ile muamele edildi ve bu süre bitiminde tekrar PBS ile yıkandı.

4. Pepsin tatbik edildikten sonra dokular üzerine primer antikor damlatıldı.

Kullanılan reseptör belirleyicisi için de süre 30 dakikadır. Bu süre sonunda da dokular yine PBS ile yıkandı

5. Bu aşamada preparatlara LSAB-2 HRP sistemi uygulandı. İlk olarak "Large volume biotinylated rabbit anti-polyvalent" 10 dakika uygulandı ve bu süre sonunda tekrar PBS ile yıkandı. Daha sonra "Large volume streptavidin peroxidase" yine 10 dakika uygulanarak preparatlar PBS ile yıkandı.

6. Bu aşamada ise 1 ml "DAB substrate" içerisine 2 damla "DAB chromogen" olacak şekilde hazırlanan kromojen 20 dakika süre ile uygulandı. Bu aşamadan sonra preparatlar çeşme suyunda yıkandı.

7. Preparatlar yaklaşık 60 sn hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra tekrar çeşme suyunda yıkandı. Normal histokimyada olduğu gibi alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entellan ile kapatıldı.

3.5. DEĞERLENDİRME

Her olgunun immünohistokimyasal boyama için seçilen HE boyalı kesitinde Nikon Eclipse 600 marka mikroskopta, 10 büyük büyüme (x400) alanında inflamatuvar

hücreler (makrofaj hücreleri, plazma hücreleri, lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve nötrofiller) sayılarak yüzde oranları saptandı.

Daha sonra her olgunun immünohistokimyasal boyama için seçilen HE boyalı kesitinde ayrıca inflamatuvar hücrelerin yoğunluğuna göre yarı-kantitatif olarak, az yoğun (Grade 1 inflamasyon), orta yoğunlukta (Grade 2 inflamasyon) ve çok yoğun (Grade 3 inflamasyon) olarak derecelendirme yapıldı.

Nihayet; immünohistokimyasal boyamalar sonucunda olgularda:

- a) Her inflamatuvar hücre tipindeki boyanma oranı yüzdelerik değer olarak saptandı.
- b) İmmunreaktivitenin kuvveti (1+, 2+, 3+) olarak derecelendirildi. *Bu amaçla* immunreaktivite kuvveti (+) olan Grade 1, (++) olan Grade 2, (+++) ise Grade 3 olarak nitelendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 12.0 for Windows programı kullanıldı. Üç grubun verileri Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p < 0.05$) için Mann-Whitney U testi ile ikili kıyaslamalar yapıldı ve ($p < 0.05$) değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. SAYISAL VERİLER İÇİN TANIMLAYICI GRAFİKLER (BOKSÖR TORBASİ GRAFİĞİ - BOX-PLOT)

Bu tez çalışmasında boksör torbası grafiği (box-plot) kullanılmıştır. Bu tür grafikte tek tek değerler yerine dağılımla ilgili bazı istatistikler yer alır. Şekillerde: kutular değerlerin dağılımını, yatay çizgiler ortancayı, asterisk (*) ile işaretli değerler uç değerlerini (extreme values), daire (o) ile işaretli değerler taşan değerleri (outliers), kutuların alt ve üst kenarlarının ortasından çizilen dikey çizgiler ise, -taşan değer- olmayan, en büyük ve en küçük değer aralığını göstermektedir. Ortanca, kutunun ortasında değilse, dağılımın basık (skewed) olduğu söylenebilir. Eğer ortanca, kutunun

alt kenarına yakınsa, sağdan basık (skewed to right=positively skewed), üst kenarına yakınsa soldan basık (skewed to left=negatively skewed) dağılım olduğu söylenebilir.

4. BULGULAR

4.1. HEMATOKSİLEN EOZİN BOYAMA İLE ELDE EDİLEN BULGULAR

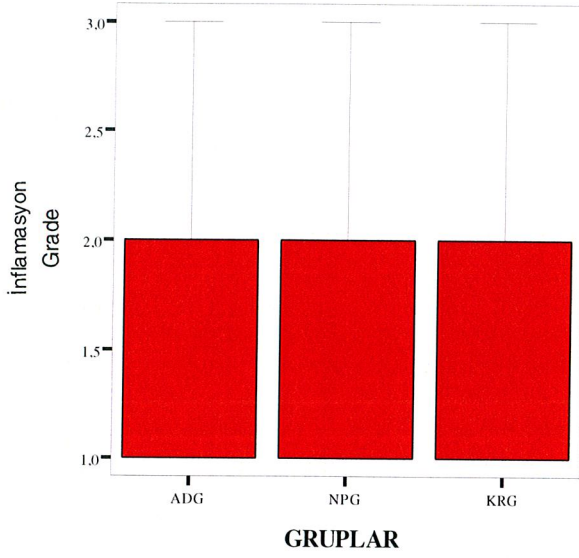
Tablo 1'de inflamasyon evrelemesi ve inflamatuvar hücre yüzdelere ait ortalama değerler verilmektedir. ADG ile NPG ($p<0,002$) ve KRG ($p<0,0001$) arasında mast hücre yüzdesi açısından anlamlı fark görüldü. Eozinofil hücre yüzdeleri açısından ise ADG ile KRG ($p<0,013$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 1: Hematoksilen eozin boyama yapılmış inflamatuvar hücrelerin yüzdelerinin ve inflamasyon grade ortalaması

	Aspirin Duyarlı Grup (n=22)	Nazal Polip Grubu (n=15)	Kronik Sinüzit Grubu (n=15)	Toplam (n=52)	
				Ortalama	Standart sapma
İnflamasyon Grade	1,95	1,67	1,67	1,79	0,696
Makrofaj hücreleri	15,45	15,67	15,60	15,56	6,611
Plazma hücreleri	18,45	23,00	26,67	22,13	12,219
Lenfosit hücreleri	29,14	31,33	38,27	32,40	15,844
Eozinofil hücreleri	27,68	21,67	14,40	22,12	17,297
Mast hücreleri	8,41	5,27	4,27	6,31	4,492
Nötrofil hücreleri	0,86	2,47	0,80	1,31	4,273

4.1.1. İNFLAMASYON EVRELEMESİ

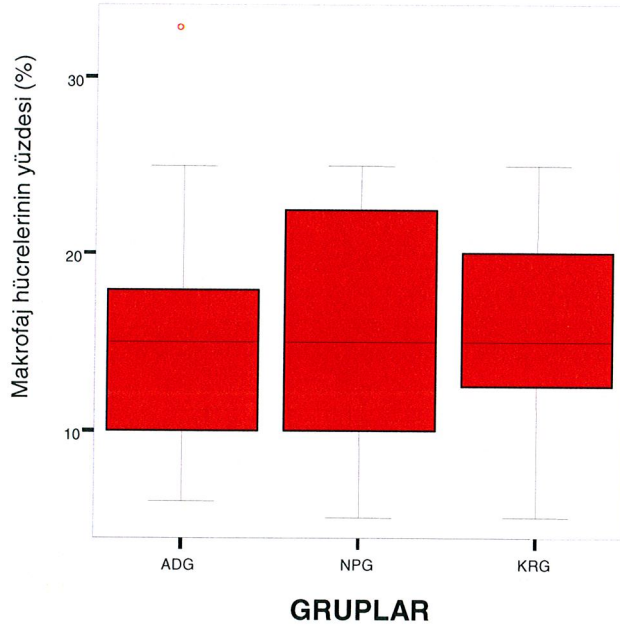
İnflamasyon ortalaması; ADG: 1,95 (standart sapma: 0,722), NPG: 1,65 (standart sapma: 0,724), KRG: 1,65 (standart sapma: 0,617) olarak tespit edildi. İnflamasyon açısından her üç grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,350$). Şekil 2'de inflamasyonun gruplar arası şematik görünümü ve Resim 1'de ise aspirin duyarlı grupta (ADG) inflamatuvar hücreler görülmektedir.



Şekil 2: İnflamasyonun gruplar arası şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.1.2. MAKROFAJ HÜCRELERİNİN YÜZDESİ

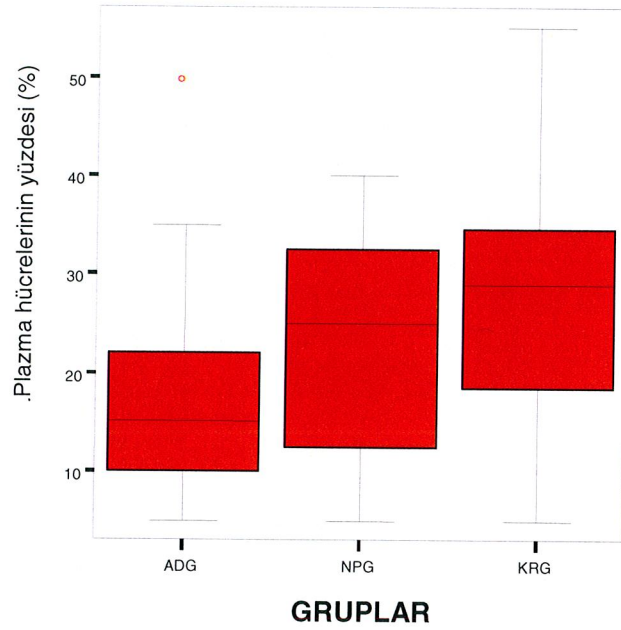
Makrofaj hücreleri sayılma yüzdesi ortalaması; ADG: 15,45 (standart sapma: 6,933), NPG: 15,67 (standart sapma: 7.037), KRG: 15,60 (standart sapma: 6,127) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,966$). Şekil 3’de makrofaj hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 3: Makrofaj hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.1.3. PLAZMA HÜCRELERİNİN YÜZDESİ

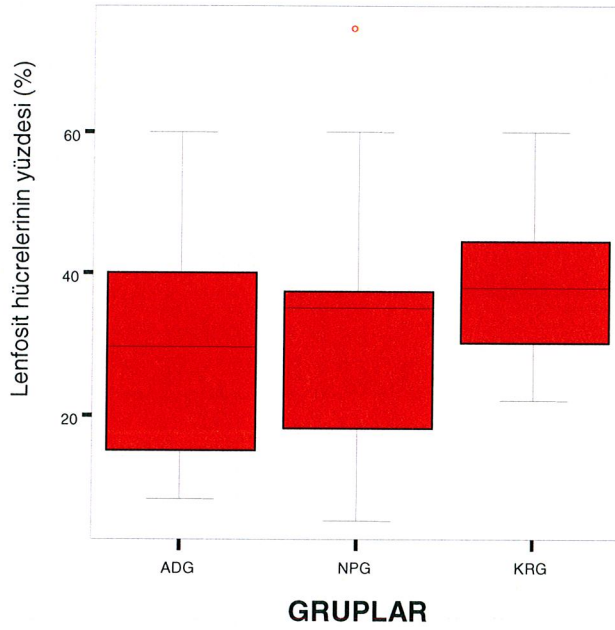
Plazma hücreleri sayılma yüzdesi ortalaması; ADG: 18,45 (standart sapma: 10,905), NPG: 23,00 (standart sapma: 12,071), KRG: 26,67(standart sapma: 13,254) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,126$). Şekil 4'de plazma hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 4: Plazma hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.1.4. LENFOSİT HÜCRELERİNİN YÜZDESİ

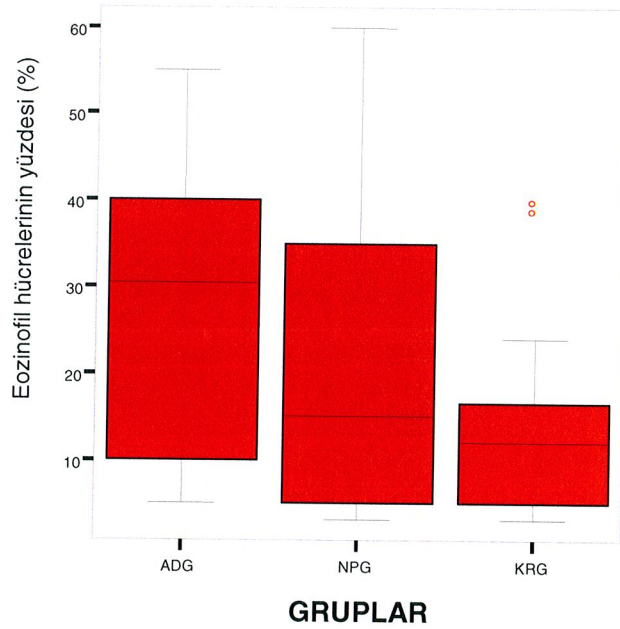
Lenfosit hücreleri sayılma yüzdesi ortalaması; ADG: 29,14 (standart sapma: 15,422), NPG: 31,33 (standart sapma: 18,779), KRG: 38,27 (standart sapma: 12,256) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,140$). Şekil 5’de lenfosit hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 5: Lenfosit hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.1.5. EOZİNOFİL HÜCRELERİNİN YÜZDESİ

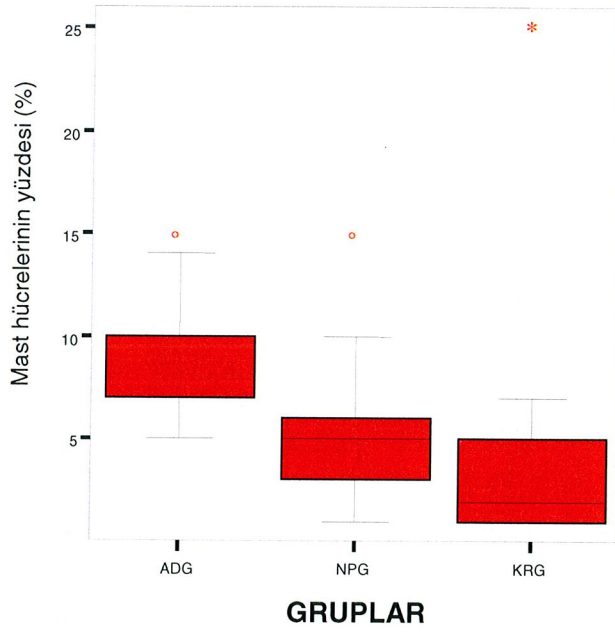
Eozinofil hücreleri sayılma yüzdesi ortalaması; ADG: 27,68 (standart sapma: 16,447), NPG: 21,67 (standart sapma: 20,797), KRG: 14,40 (standart sapma: 11,789) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak sınırda bir anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,055$). Akabinde yapılan Mann-Whitney U ikili karşılaştırma testinde ise; ADG ile KRG ($p < 0,013$) arasında anlamlı fark mevcuttu. ADG ile NPG ($p < 0,181$) ve NPG ile KRG ($p < 0,624$) arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Şekil 6'da eozinofil hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 6: Eozinofil hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.1.6. MAST HÜCRELERİNİN YÜZDESİ

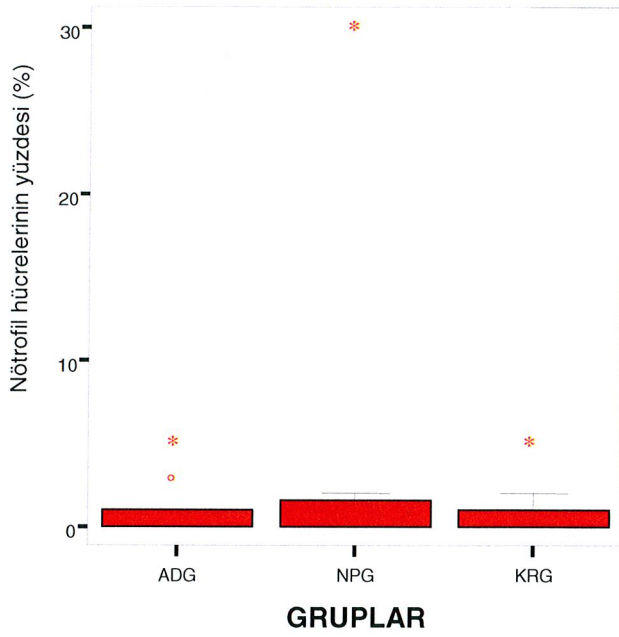
Mast hücreleri sayılma yüzdesi ortalaması; ADG: 8,41 (standart sapma: 2,482), NPG: 5,27 (standart sapma: 3,900), KRG: 4,27 (standart sapma: 6,041) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,0001$). Akabinde yapılan Mann-Whitney U ikili karşılaştırma testinde ise; ADG ile NPG ($p < 0,002$) ve KRG ($p < 0,0001$) arasında anlamlı fark mevcuttu. NPG ile KRG ($p < 0,148$) arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Şekil 7'de mast hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 7: Mast hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.1.7. NÖTROFİL HÜCRELERİNİN YÜZDESİ

Nötrofil hücreleri sayılma yüzdesi ortalaması; ADG: 0,86 (standart sapma: 1,612), NPG: 2,47 (standart sapma: 7,661), KRG: 0,80 (standart sapma: 1,373) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,954$). Şekil 8’de nötrofil hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 8: Nötrofil hücrelerinin gruplar arası sayılma yüzdesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Tablo 2’de inflamatuvar hücrelerde ortalama Cys-LT₁ reseptör yüzde değerleri verilmiştir. Mast hücreleri CysLT₁ reseptör yüzde ortalamaları arasında [ADG ile KRG (p<0,0001) ve NPG (p<0,0001)] anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 3’de inflamatuvar hücrelerde Cys-LT₁ reseptör immünreaktivite (grade) ortalama değerleri verilmiştir. Eozinofil hücreleri [ADG ile NPG (p<0,005) ve KRG (p< 0,011)] ile mast hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivite ortalamaları arasında [ADG ile KRG (p<0,017) ve NPG (p<0,001)] anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 2. İmmünohistokimyasal olarak inflamatuvar hücrelerin Cys-LT₁ reseptör yüzdelерinin ortalaması

	Aspirin Duyarlı Grup (n=22)	Nazal Polip Grubu (n=15)	Kronik Rinosinüzit Grubu (n=15)	Toplam (n=52)	
				Ortalama	Standart sapma
Makrofaj hücreleri	28,55	28,13	25,53	27,56	5,263
Plazma hücreleri	26,14	25,53	26,27	26,00	4,644
Lenfosit hücreleri	28,68	28,20	29,27	28,71	4,968
Eozinofil hücreleri	29,45	29,27	25,73	28,33	6,629
Mast hücreleri	12,73	6,53	6,67	9,19	3,424
Nötrofil hücreleri	0,32	0,33	0,40	0,35	0,520

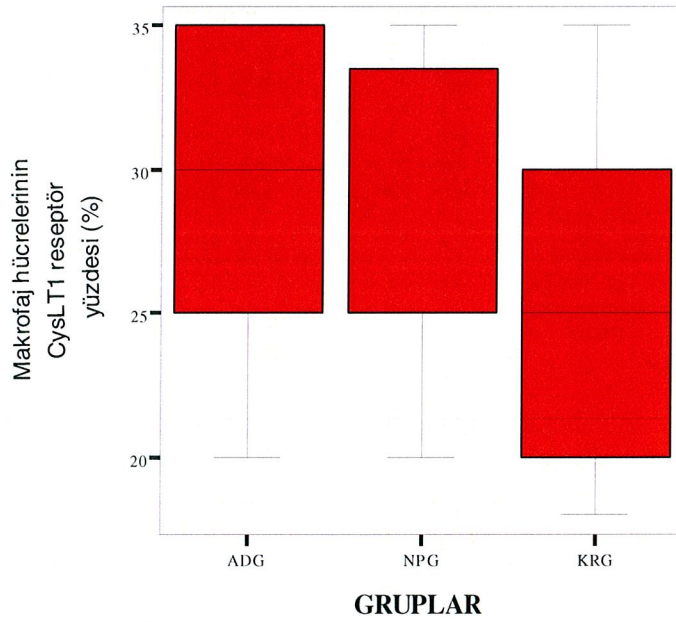
Tablo 3. İmmünohistokimyasal olarak inflamatuvar hücrelerin Cys-LT₁ reseptör immünreaktivitesinin (Grade) ortalaması

	Aspirin Duyarlı Grup (n=22)	Nazal Polip Grubu (n=15)	Kronik Rinosinüzit Grubu (n=15)	Toplam (n=52)	
				Ortalama	Standart sapma
Makrofaj hücreleri	2,09	1,93	2,00	2,02	0,727
Plazma hücreleri	1,73	1,73	1,73	1,73	0,528
Lenfosit hücreleri	1,41	1,33	1,40	1,38	0,491
Eozinofil hücreleri	2,18	1,53	1,60	1,83	0,585
Mast hücreleri	2,50	1,73	1,93	2,12	0,646
Nötrofil hücreleri	0,32	0,40	0,80	0,48	0,727

4.2.1. MAKROFAJ HÜCRELERİ

Makrofaj hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CysLT₁ reseptör yüzdesi

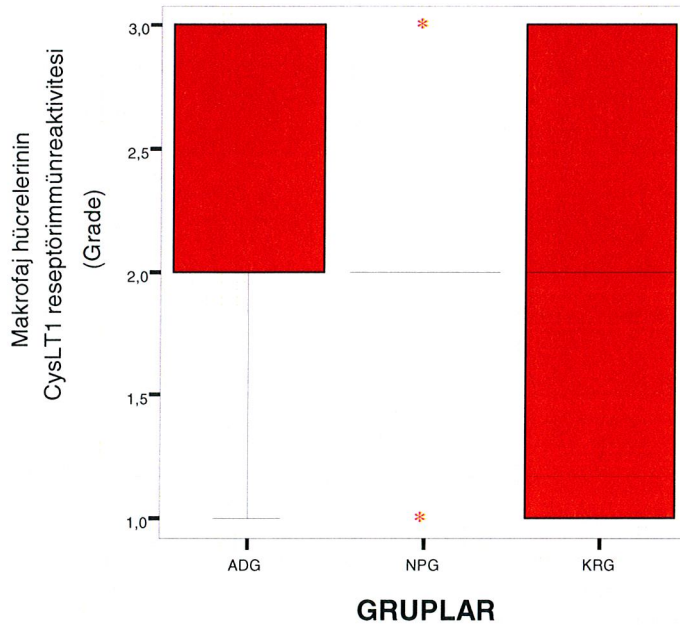
Her üç grubun immünohistokimyasal olarak makrofaj hücreleri CysLT₁ reseptör yüzdeleri ortalaması; ADG: 28,55 (standart sapma: 5,096), NPG: 28,13 (standart sapma: 5,357), KRG: 25,53 (standart sapma: 5,194) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,235$). Şekil 9'da makrofaj hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 9: Makrofaj hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

Makrofaj hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi

Her üç grubun immünohistokimyasal olarak makrofaj hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi ortalaması; ADG: 2,09 (standart sapma: 0,750), NPG: 1,93 (standart sapma: 0,594), KRG: 2,00 (standart sapma: 0,845) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,800$). Şekil 10'da makrofaj hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü ve Resim 2'de ise ADG'da CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren makrofaj hücreleri (CysLT₁x 200) görülmektedir.

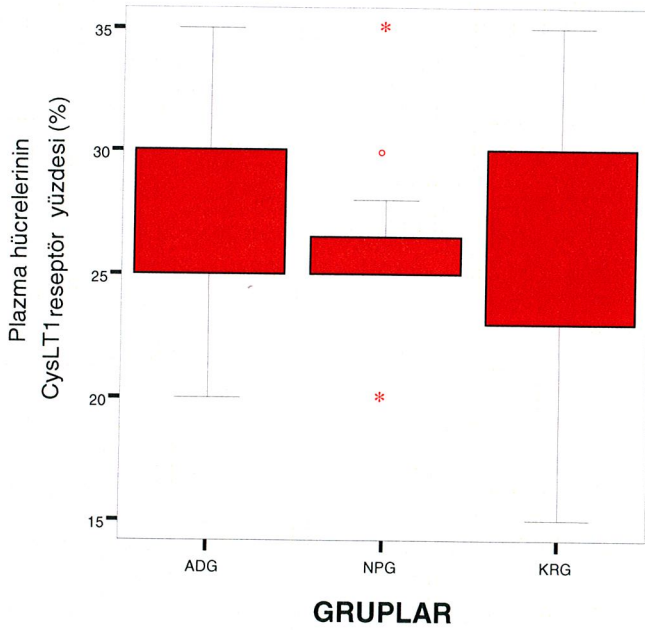


Şekil 10: Makrofaj hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.2.2. PLAZMA HÜCRELERİ

Plazma hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CysLT₁ reseptör yüzdesi

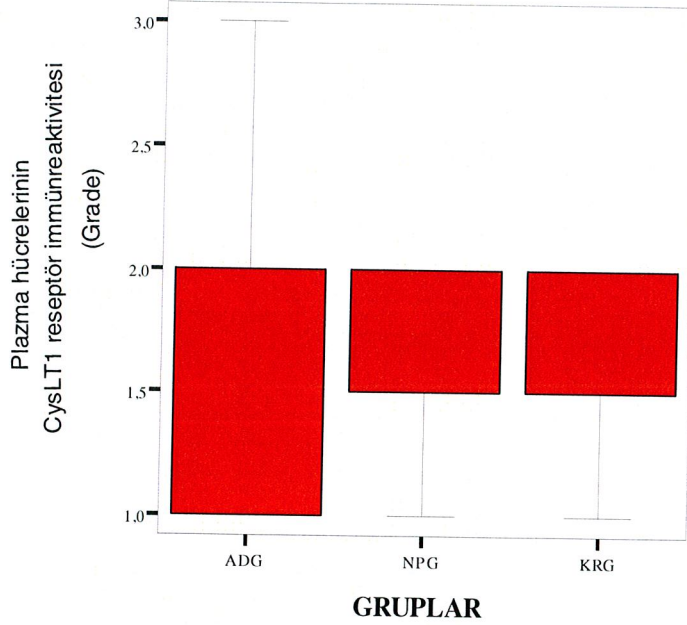
Her üç grubun immünohistokimyasal olarak plazma hücreleri CysLT₁ reseptör yüzdeleri ortalaması; ADG: 26,14 (standart sapma: 4,167), NPG: 25,53 (standart sapma: 4,051), KRG: 26,27 (standart sapma: 5,982) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p < 0,607$). Şekil 11'da plazma hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 11: Plazma hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

Plazma hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi

Her üç grubun immünohistokimyasal olarak plazma hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi ortalaması; ADG: 1,73 (standart sapma: 0,631), NPG: 1,73 (standart sapma: 0,458), KRG: 1,73 (standart sapma: 0,458) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,976$). Şekil 12'de plazma hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü ve Resim 3'de ise ADG'da CysLT₁ ile Grade (+++) boyanma gösteren plazma hücreleri (CysLT₁x 600) görülmektedir.

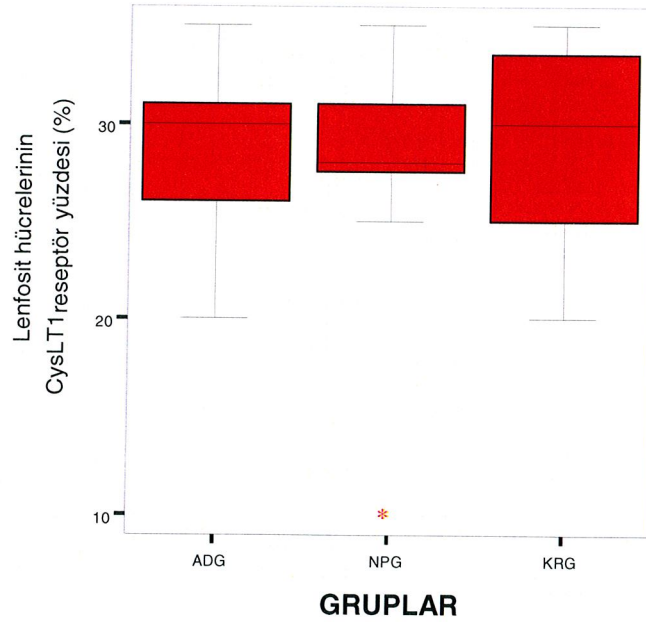


Şekil 12: Plazma hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.2.3. LENFOSİT HÜCRELERİ

Lenfosit hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CysLT₁ reseptör yüzdesi

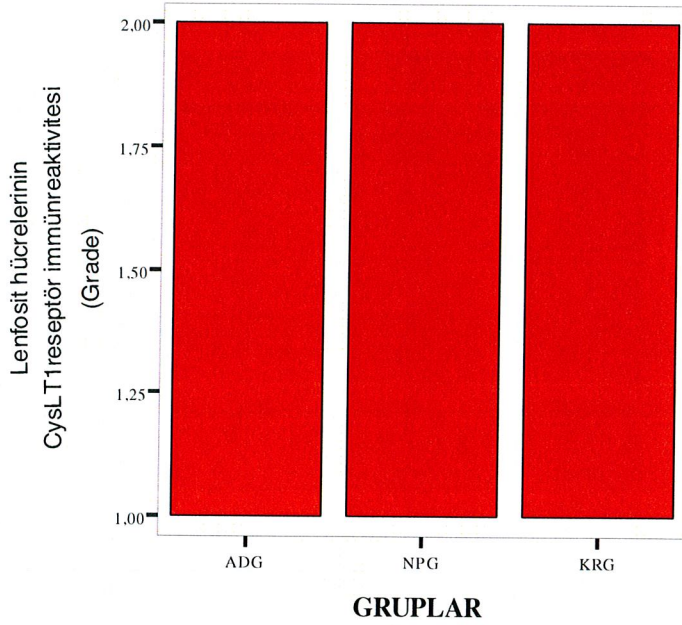
Her üç grubun immünohistokimyasal olarak lenfosit hücreleri CysLT₁ reseptör yüzdeleri ortalaması; ADG: 28,68 (standart sapma: 4,269), NPG: 28,20 (standart sapma: 5,882), KRG: 29,27 (standart sapma: 5,230) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,825$). Şekil 13'de lenfosit hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 13: Lenfosit hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

Lenfosit hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi

Her üç grubun immünohistokimyasal olarak lenfosit hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi ortalaması; ADG: 1,41 (standart sapma: 0,503), NPG: 1,33 (standart sapma: 0,488), KRG: 1,40 (standart sapma: 0, 507) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,890$). Şekil 14'de lenfosit hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü görülmektedir.

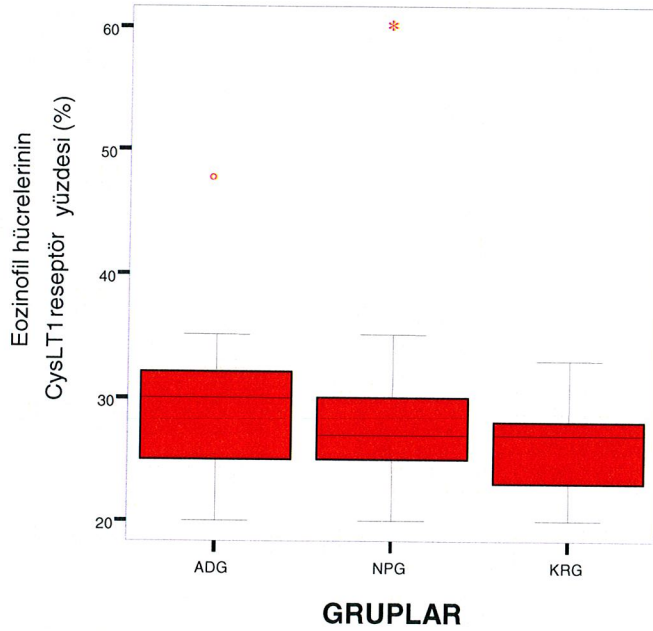


Şekil 14: Lenfosit hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.2.4. EOZİNOFİL HÜCRELERİ

Eozinofil hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CysLT₁ reseptör yüzdesi

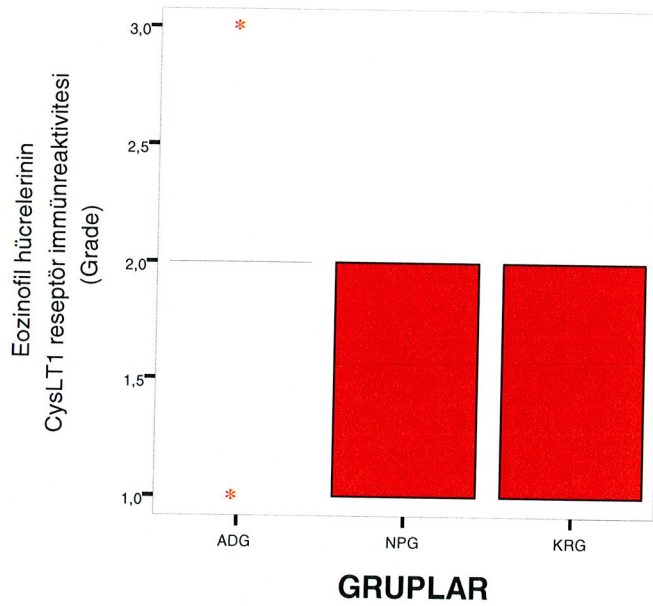
Her üç grubun immünohistokimyasal olarak eozinofil hücreleri CysLT₁ reseptör yüzdeleri ortalaması; ADG: 29,45 (standart sapma: 5,604), NPG: 29,27 (standart sapma: 9,453), KRG: 25,73 (standart sapma: 3,674) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,089$). Şekil 15’de eozinofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 15: Eozinofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

Eozinofil hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi

Her üç grubun immünohistokimyasal olarak eozinofil hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi ortalaması ; ADG: 2,18 (standart sapma: 0, 501), NPG: 1,53 (standart sapma: 0, 516), KRG: 1,60 (standart sapma: 0, 507) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Akabinde yapılan Mann-Whitney U ikili karşılaştırma testinde ise; ADG ile NPG ($p < 0,005$) ve KRG ($p < 0,011$) arasında anlamlı fark mevcuttu. NPG ile KRG arasında ise ($p < 0,775$) anlamlı bir fark bulunamadı. Şekil 16'da eozinofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü, Resim 4'de ADG'da, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren eozinofil hücreleri (CysLT₁x 600), Resim 5'de ADG'da CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren eozinofil hücreleri (CysLT₁x 640) görülmektedir.

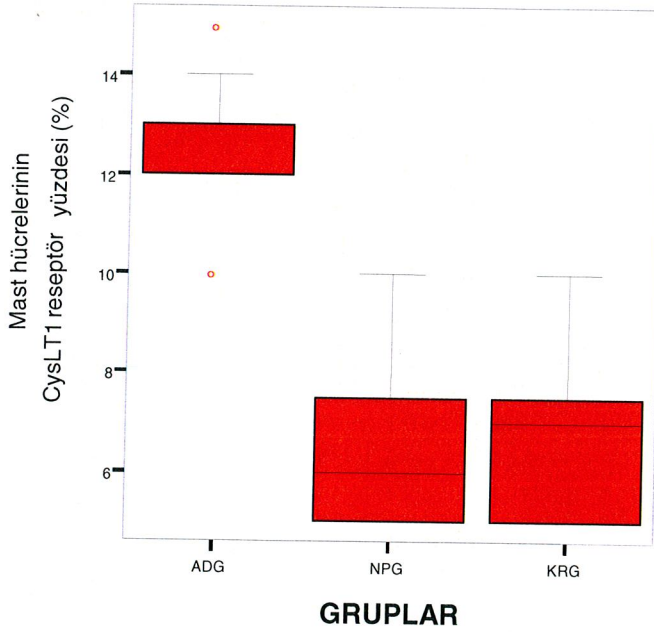


Şekil 16: Eozinofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.2.5. MAST HÜCRELERİ

Mast hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CysLT₁ reseptör yüzdesi

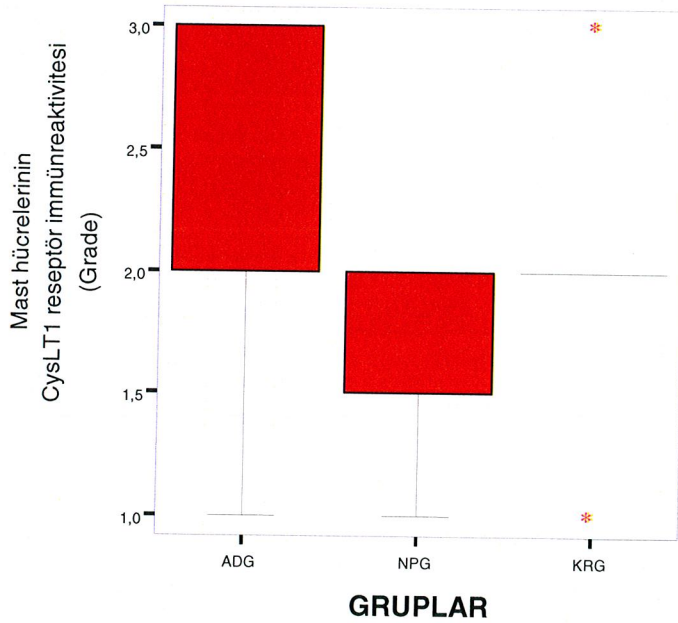
Her üç grubun immünohistokimyasal olarak mast hücreleri CysLT₁ reseptör yüzdeleri ortalaması; ADG: 12,73 (standart sapma: 1,386), NPG: 6,53 (standart sapma: 1,642), KRG: 6,67 (standart sapma: 1,759) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,0001$). Akabinde yapılan Mann-Whitney U ikili karşılaştırma testinde ise; ADG ile KRG ($p < 0,0001$) ve NPG ($p < 0,0001$) arasında anlamlı fark mevcuttu. ADG ile NPG arasında ($p < 0,902$) anlamlı bir fark bulunamadı. Şekil 17’de mast hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümünü görülmektedir.



Şekil 17: Mast hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

Mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi

Her üç grubun immünohistokimyasal olarak mast hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi ortalaması; ADG: 2,50 (standart sapma: 0,598), NPG: 1,73 (standart sapma: 0,458), KRG: 1,93 (standart sapma: 0,594) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Akabinde yapılan Mann-Whitney U ikili karşılaştırma testinde ise; ADG ile KRG ($p < 0,017$) ve NPG ($p < 0,001$) arasında anlamlı fark mevcuttu. NPG ile KRG arasında ($p < 0,461$) ise anlamlı bir fark bulunamadı. Şekil 18'de mast hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü ve Resim 6'da ise ADG'de CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren mast hücreleri (CysLT₁ x 400) görülmektedir.

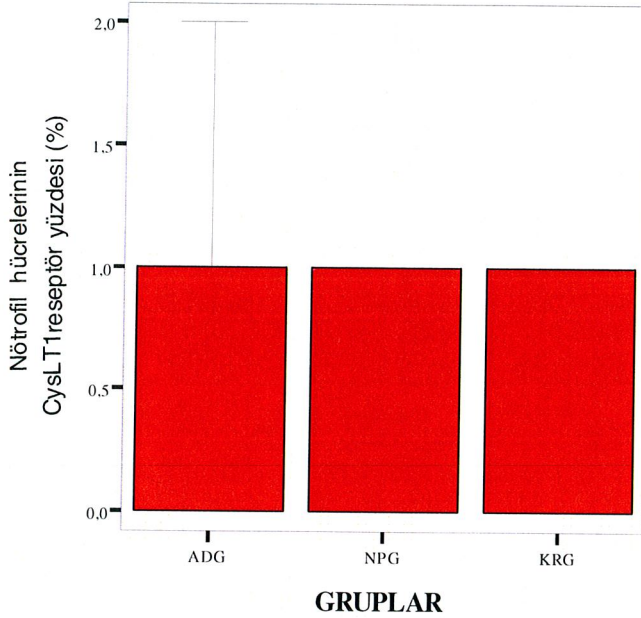


Şekil 18: Mast hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

4.2.6. NÖTROFİL HÜCRELERİ

Nötrofil hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CysLT₁ reseptör yüzdesi

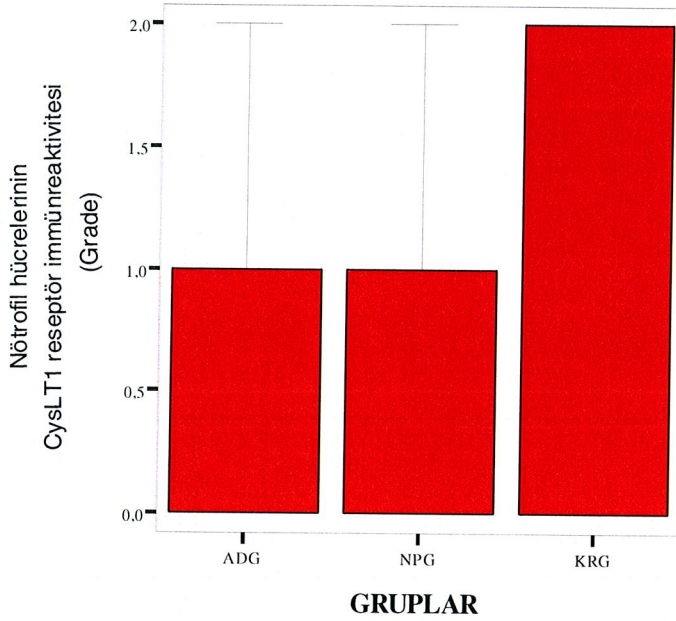
Her üç grubun immünohistokimyasal olarak nötrofil hücreleri CysLT₁ reseptör yüzdeleri ortalaması; ADG: 0,32 (standart sapma: 0,568), NPG: 0,33 (standart sapma: 0,488), KRG: 0,40 (standart sapma: 0,507) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,788$). Şekil 19'de nötrofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü görülmektedir.



Şekil 19: Nötrofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör yüzdelерinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

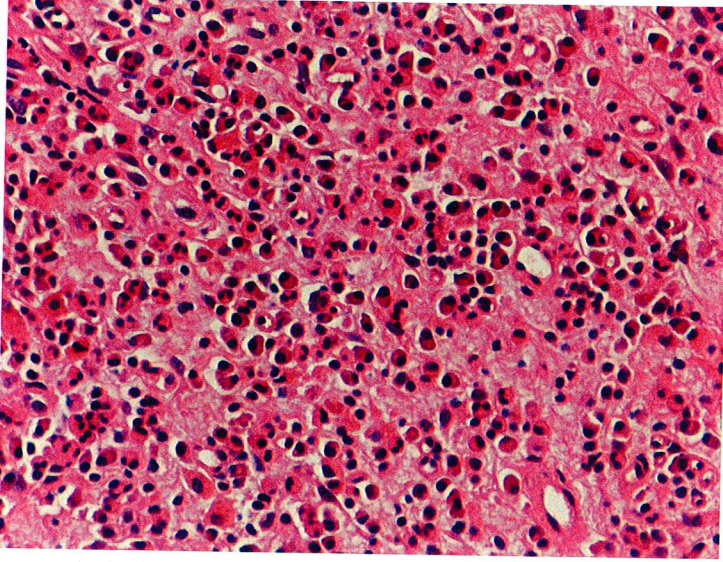
Nötrofil hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi

Her üç grubun immünohistokimyasal olarak nötrofil hücreleri CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi ortalaması; ADG: 0,32 (standart sapma: 0,568), NPG: 0,40 (standart sapma: 0,632), KRG: 0,80 (standart sapma: 0,941) olarak tespit edildi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p < 0,252$). Şekil 20'de nötrofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü görülmektedir.

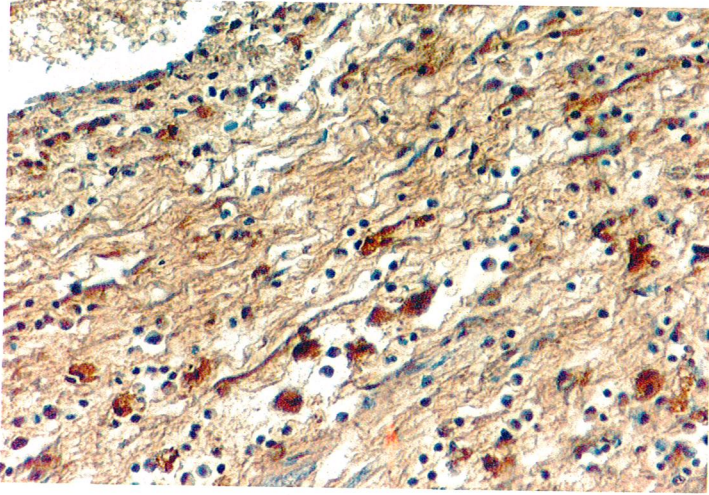


Şekil 20: Nötrofil hücrelerinin gruplar arası CysLT₁ reseptör immünreaktivitesinin şematik görünümü (ADG; Aspirin duyarlı grup, NPG; Nazal polip grubu, KRG; Kronik rinosinüzit grubu)

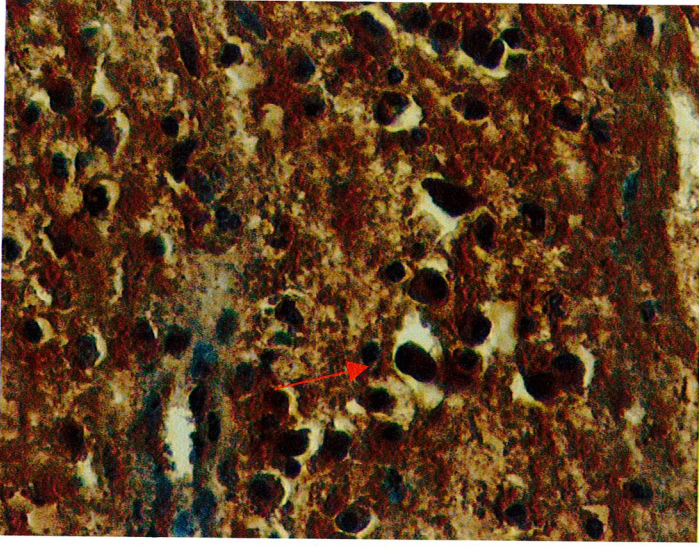
4.3. RESİMLER



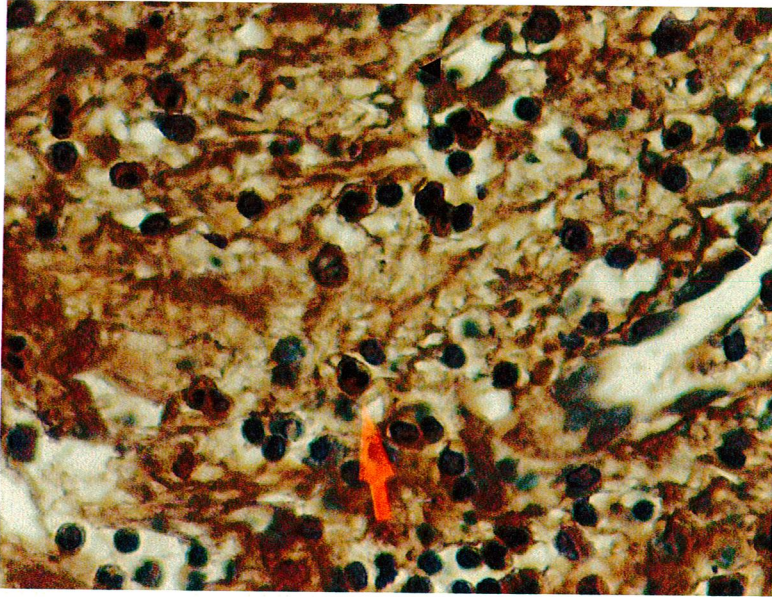
Resim 1 : Aspirin duyarlı grupta inflamatuvar hücreler (H+Ex 200)



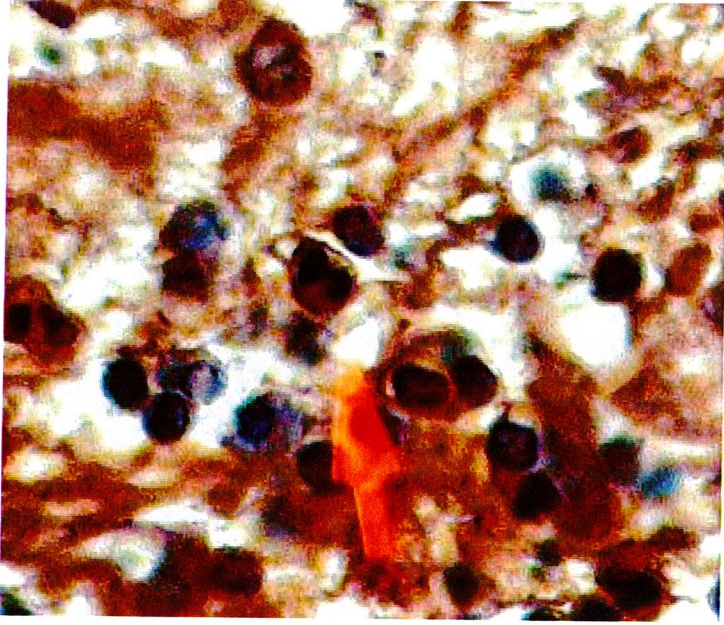
Resim 2 : “Aspirin duyarlı grupta”, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren makrofaj hücreleri (CysLT₁x 200)



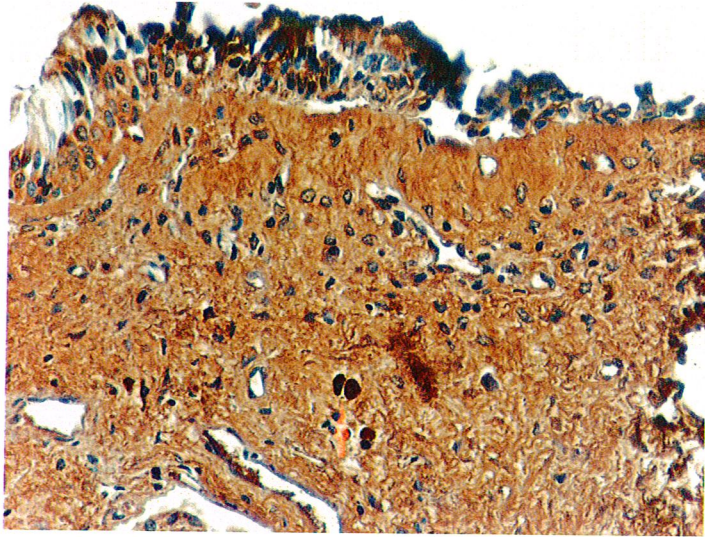
Resim 3 :” Aspirin duyarlı grupta” , CysLT₁ ile Grade (+++) boyanma gösteren plazma hücreleri (CysLT₁x 600)



Resim 4 :” Aspirin duyarlı grupta “, CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren eozinofil hücreleri (CysLT₁x 600)



Resim 5: "Aspirin duyarlı grupta", CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren eozinofil hücreleri (CysLT₁x 640)



Resim 6 : "Aspirin duyarlı grupta", CysLT₁ ile Grade 3 (+++) boyanma gösteren mast hücreleri (CysLT₁x 400)

5. TARTIŞMA

Stamberger nazal polipozis nedeniyle fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan 200 hastanın bulgularını değerlendirmiş ve poliplerin % 80' inin orta meza mukozasından, unsinat prosesden ve infundibulumdan geliştiğini bildirmiştir. Hastaların % 65'inde poliplerin etmoid bulla ve hiatus semilunaristen, % 48'inde ise frontal resesten köken aldığı bulunurken, % 30 oranında etmoid bulla içinde polip olduğu tespit edilmiştir (2).

Sinonazal polipleri histolojik yapılarına göre dört grup altında toplayabiliriz: 1- Ödematöz-eozinofilik (allerjik) polipler, 2-Kronik inflamatuvar polipler (fibroinflamatuvar) 3-Serömusinöz bezlerin hiperplazisi ile birlikte olan polipler 4-Stromal atipi ile birlikte olan polipler (79). Ödematöz polipler en sık görülen tiptir ve tüm nazal poliplerin % 80'inden fazlasını oluşturmakta olup genellikle bilateraldir. Bu poliplerin histolojik yapısında ödematöz stroma, goblet hücrelerinde hiperplazi, stromada eozinofil ve mast hücrelerinin sayısında artış ve kalınlaşma dikkati çekmektedir. Kronik inflamatuvar polipler ise sinonazal poliplerin % 10 'undan az (% 8.4) bir kısmını oluşturmaktadır. Ödematöz stroma ve goblet hücrelerinde hiperplazi olmaması, epitelde ise skuamöz ve kuboidal metaplazi görülmesi tipiktir. Bu poliplerin inflamatuvar infiltrat içeriklerinde lenfositler hakim olduğu halde eozinofiller de bulunmaktadır. Üçüncü gruptaki polipler ise oldukça gevşek ve ödemli stroma içerisinde serömusinöz bezlerdeki artış ile karakterizedir. Glandüler yapılarıdaki hiperplazi nedeniyle benign glandüler neoplazma benzemektedirler. Birçok yazar literatürde "tubulokistik adenoma" olarak bildirilen olguların gerçek neoplastik lezyonlardan ziyade poliplerdeki hiperplastik reaksiyonlar olduğuna inanmaktadır. Bu polipler tüm sinonazal poliplerin % 5'inden az bir kısmını oluşturmaktadır. Dördüncü gruptaki polipler ise makroskopik olarak diğer poliplere benzemelerine rağmen histolojik olarak biçimsiz ve atipik stromal hücreler ile karakterizedir (80). Davidsson ve Hellquist yaptıkları çalışmada 107 polipten sadece birinde atipik stroma bildirmişlerdir (81).

Nazal poliplerin etyolojisi multifaktöriyeldir. Polip oluşumuna birden fazla sebebin katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Nazal polip bir hastalık değil, birçok nedenden dolayı ortaya çıkabilen bir bulgudur. Sıklıkla bildirilen nazal polip sebepleri: enfeksiyon, allerji, immünolojik faktörler, metabolik ve herediter hastalıklar (kistik fibrosis) ve otonomik disfonksiyon olarak sıralanabilir (30). Hipervisköz mukus oluşumuna sebep olan Young sendromu ve siliyer anomali ile seyreden Kartagener sendromunda da nazal polip görülebilmektedir (82). English, nazal polipleri değişik etyolojik faktörlere karşı oluşan uniform bir cevap olarak tanımlamıştır (83).

Nazal poliplerde ortaya çıkan inflamasyonun sebebi belirsiz olabilir. Genellikle bir enfeksiyon vardır ve etken çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Staphylococcus aureus*'tur. Poliplerin bir kısmında eozinofillerden ziyade nötrofil infiltrasyonu olduğu görülür. Akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının poliplerin büyümesine yol açtığı bilinmektedir. Ancak bakteriyel enfeksiyonların primer neden olduğu tartışmalıdır (18). Poliplerin büyük bölümünde aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır; ancak her olguda üreme olmamıştır (19). Bu nedenle nazal poliplerle birlikte bulunan bakteriyel enfeksiyonları, nedenden ziyade komplikasyon olarak görmek mümkündür (20). Enfeksiyöz ajanlarından bağımsız olarak tüm sinüzit gruplarında polip bulunmuş ve poliplerin oluşumunun belirli bir bakteriyel suşa bağlı olmadığı tespit edilmiştir (21). Viruslerin de etkili olabileceği söylenmiş ancak bir viral etyoloji gösterilememiştir (22).

Polip oluşumunda tanımlanan ilk mediatörler vasoaktif veya spazmogenik olarak lokal doku etkilerine sahiptirler. Bu mediatörler histamin, trombosit aktive edici faktör (PAF), prostaglandinler, lökotrienler, nor-epinefrin, nöropeptid Y (NPY), substans-P ve vazoaktif intestinal peptid (VIP)'dir (80).

Mediatörler, nazal poliplerin gelişimi sırasında eozinofil ve mast hücrelerinden salgılanmaktadır. Farklı klinik durumların ortaya çıkmasında bazı özel mediatörler değişik roller oynamaktadır. Aspirin sensitif hastalarda, histamin ve prostaglandin seviyesi düşük iken bu hastaların nazal poliplerinde LTC₄ ve LTD₄ miktarları yükselmektedir. İnterlökinler, sitokinler ve büyüme faktörleri, nazal polip gelişim sürecinde düzenleyici roller oynamaktadır (80).

Aspirin duyarlılığı, nazal poliplilerin % 8-22'sinde var iken, aspirin duyarlılığı olan hastaların % 36-96'sında nazal polipozis bulunur. Bunlar genellikle tedavide sorunlar yaşayan ağır polipozisli hastalardır (25).

Burnunda polip olan hastaların % 6.7 kadarında astım var iken astması olan hastaların % 10-15'inde ise polip saptanmıştır (25). Astma ve polipi olan olguların % 10'unda aspirin intoleransı görülmektedir. Aspirin intoleransı oranı, sadece nazal polipli olgularda % 2'dir (26).

Nazal polip içinde birçok inflamatuvar hücre ve mediatör tanımlanmıştır. Eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bunların alt grupları, plazma hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar polip dokusu içerisinde gösterilmiştir. Bu hücreler genellikle subepitelial, perivasküler ve periglandular yerleşimlidir (30).

Aspirine duyarlı astıma, NSAİİ'lerin komplet cross-reaksiyon ile COX₁'i inhibe etmeleri sebep olmaktadır. Aspirinin indüklediği respiratuvar reaksiyon klasik bir psödöallerjik reaksiyondur. Bu psödöallerjik reaksiyon PGE₂ miktarındaki hızlı düşüşün tetiklediği ve böylece PGE₂'nin lökotrien sentezi ve mast hücre deşarjı üzerindeki parsiyel inhibitör etkisinin ortadan kalktığı, görüntüde allerjik bir reaksiyondur (41). Aslında non-allerjik astım olarak da adlandırılan aspirin intoleransı, genellikle negatif deri testleri ve normal serum IgE düzeyi ile birlikte dir. Kan ve nazal sekresyonlarda eozinofil düzeyinde artış karakteristiktir (33).

Yoshimi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, aspirin-sensitif astımlılarda periferik kan eozinofili düzeyinde ve nazal poliplerindeki aktive eozinofil sayısında artış olduğu görülmektedir (84). Aspirin-duyarlı hastaların nazal poliplerinde immünohistokimyasal olarak yapılan başka bir çalışmada eozinofil sayısında ve degranüle mast hücre sayısında artış görülmüştür (85).

Aspirin-sensitif astımlılarda Cys-LT biyosentezi, aspirin veya NSAİİ 'lara maruz kalmaya gerek olmadan yüksek olarak regüle olmaktadır (86) ve AİA'nın ortaya çıkmasındaki en önemli mediatör Cys-LT'dir. Lökotrienlerin daha fazla üretimi vücutta lökotienlerin neden olduğu belirtilerin görülmesine yol açar. Hava yolu reaktivitesi artar, bronkospazm oluşur, mukoza ödemlenir, mukus salgısı çoğalır, nötrofil ve eozinofil sayısı artar. Eozinofili bu hastalığın en önemli göstergelerinden birisidir (37).

Çalışmamızda aspirine duyarlı grubun (ADG) nazal poliplerinde eozinofil hücre sayılma yüzdesinde sınırda bir anlamlılık mevcuttu ($p<0.055$). Akabinde yapılan ikili karşılaştırma testlerinde ise ADG ile KRG arasında anlamlı fark tespit ettik ($p<0,013$).

Mast hücrelerinin hematoksilen eozin boyama altında yapılan sayılma yüzdesi ADG lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Akabinde yapılan ikili karşılaştırma testlerinde ise ADG ile NPG ve KRG grupları arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p<0,002$ ve $p<0,0001$).

Bu bulgular aspirin-duyarlı hastaların nazal poliplerinde eozinofil sayısında ve degranüle mast hücre sayısında artış olduğu (84,85) görüşünü desteklemektedir. Aspirin duyarlılığı olmayan nazal poliplerdeki inflamatuvar hücrelerin dağılımını gösteren bazı çalışmalarda da eozinofil sayısında, T hücre ve monosit sayısında artış olduğu gösterilmiştir (87).

Allerji öyküsü ve nazal polip bulgusu olan hastaların nazal mukozalarında genellikle eozinofil içeren infiltrat bulunmaktadır. Polip içinde ve nazal mukoza yaymasında baskın hücrenin eozinofil olması allerjinin, nazal polip etyolojisinde önemli yer tuttuğunu göstermektedir. Nazal polipli hastalar arasındaki allerji prevalansı % 10'dan % 54'e hatta % 64'e kadar değişmektedir (24,88). Kern ve Schenck (23) allerjisi olan hastaların % 25.6'sında nazal polip tespit etmiş, allerjisi olmayan kontrol grubunda ise bu oranın % 3.9 olduğunu bildirmişlerdir. Jankowski ve arkadaşları, medikal tedavi almış diffüz veya bilateral nazal polipozisli 263, bilateral polipozisi olan kistik fibrosisli 15 ve nazal polipi olmayan kronik sinüzitli 31 hastada (18 bilateral, 13 unilateral) eozinofilik infiltrasyon derecelerini araştırdılar. Eozinofil infiltrasyonunun kronik sinüzitli olgularda % 10'dan az iken nazal polipozisli olguların % 88 inde % 10 dan fazla ve kistik fibrosisli olguların % 40 ında % 10 dan fazla olduğu görüldü. İdiopatik nazal polipozisli olgularda astım ve Samter sendromu varlığında eozinofil miktarında artış görülürken atopili hastalarda artma olmadığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca operasyondan 2 ay önce sistemik steroid tedavisi alanlarda lokal steroid tedavisi alanlara göre eozinofil hücre azalmasının daha fazla olduğu belirtilmiştir (89).

Bazı yazarlar tarafından nazal polip dokusu içerisindeki eozinofillerin varlık sebebinin allerji veya immünoglobulin E (IgE)-bağımlı hipersensitiviteyle ilgili olmadığı iddia edilmiştir Ancak eozinofilleri özel olarak cezbeden bazı sitokinlerin ve büyüme

faktörlerinin üretimini artmasına bağlı olarak bu hücrelerin mikrovasküler yapılardan doku içine çekildikleri öne sürülmüştür (90). Eozinofillerin nazal polip içerisinde intersitisyel boşluğa geçtikleri anda aktive olduğu, degranülasyonun başladığı ve inflamatuvar mediatörlerle birlikte İL-3 ve İL-5 sitokinlerinin salgılandığı gösterilmiş ve bu iki sitokinin eozinofillerin migrasyonunu artırdığı ve apoptozisi azaltarak ömürlerini uzattığı ileri sürülmüştür (91,92).

Perez-Novo ve arkadaşlarının çalışmasında, nazal polip dokusundaki eozinofilik inflamasyonda stafilokokküs aureus enterotoxinine (SAEs) karşı oluşmuş IgE yapısındaki antikorlar araştırılmış ve aspirin sensitivitesinin SAEs'e karşı bir immün yetmezlik tablosu oluşturduğu ve her iki sebepten dolayı eozinofilik inflamasyonun meydana geldiği öne sürülmüştür (93). Bernstein ve arkadaşları ise (94), 13 diffüz nazal polipozisli hastada polipleri çevreleyen mukusta bakteri ve mantar türleri aradıkları çalışmada, nazal poliplerdeki lenfositlerde T-hücre reseptörü, özellikle de bu reseptörlerdeki beta bölgesi değişikliklerini değerlendirmiş, bakteri enterotoksinleri (süperantijenler) araştırmışlardır . Olguların % 55'inde poliplerin bitişiğindeki mukus tabakasında stafilokokus aureus toksin üretimi saptanmıştır. Bu süperantijenlere karşı nazal polip lenfositlerindeki T-hücre reseptörlerinde oluşmuş spesifik beta bölgesi değişiklikleri tanımlanmış ve süperantijenlerin (enterotoksinlerin) lenfositlerden sitokin üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Nazal poliplerde lenfosit, eozinofil ve makrofaj sentezinin ve pek çok inflamatuvar hücrenin buna bağlı olarak arttığı iddia edilmiştir (94).

Günümüzde immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikorlar, enzim ve kromojen maddeler çok sayıda farklı ticari kuruluşlar tarafından hazırlanarak pazarlanmaktadır. Bu maddeler kullanıma hazır veya konsantre formlarda piyasaya sürülmektedir (78). Bu çalışmada kullanılan tüm primer antikorlar kullanıma hazır formdadır ve Cys-LT₁ reseptörleri için selektif ve spesifik özelliklere sahiptir.

Lökotrienler çeşitli doku ve hücrelerde, spesifik reseptörleri aracılığı ile etkili olurlar. CysLT₁ reseptörü havayolu düz kaslarında, makrofajlarda, monosit ve eozinofillerde (55); CysLT₂ reseptörü ise havayolu düz kaslarında ve makrofajlarda, kardiak purkinje hücrelerinde, adrenal medulla, periferik kan lökositlerinde ve beyinde gösterilmiştir (55).

AİA'nın meydana çıkmasında bazı kritik moleküllerin aşırı ya da az üretilmesi ile ilgili pek çok önemli nokta rol oynamaktadır. Eozinofil ve mast hücrelerinden lökotrienlerin aşırı miktarda üretilmesi, özellikle bazı AİA'lı hastalarda genetik olarak LTC₄S' in aşırı miktarda sentezi, mediator salınımı ve sonuçta mast hücrelerinden COX ürünlerinin fazla miktarda sentezi tabloyu oluşturmaktadır. İlave olarak kritik bir prostanoide olan, vazodilatasyona ve bronkospazma sebep olan PGD₂'nin rolünün artması, inflamasyon ile lökotrien reseptör regülasyonunun bozulması sonucunu ortaya çıkarmaktadır. AİA 'daki respiratuvar reaksiyonlarda, bir inhibitör prostaglandin olan PGE₂ sentezinin baskılanması, lökotrienlerin antienflamatuvar antagonistleri olan 5-LO ve 15-LO ürünü olan lipoxin ve 15-epimer 'lipoxin'in sentezinin azalması rol oynamaktadır (37).

Bir anahtar enzim olan LTC₄ sentaz (LTC₄S), aspirin sensitif astımlı hastaların bronş mukozalarında yüksek olarak bulunmuştur (95). Dolaşımdaki eozinofiller bu enzim için daha fazla mRNA taşımaktadırlar (96). Ancak, LTC₄S gen transkripsiyonunun aktive edilmesini, genin promotor bölgesindeki değişiklik kısmen açıklamaktadır. DNA, Cys-LT₁ ve Cys-LT₂ reseptörlerini sırası ile tanımlamaktadır. Aspirine duyarlı astımlı hastalarda, inhale Cys-LTE₄'e karşı aşırı sensitivite görülürken C₄ veya D₄'e çok az bir duyarlılık tespit edilmiştir (37,58). Normal insanda bu iki reseptörün oldukça benzer agonist özellikte olduğu ve LTE₄'den ziyade LTD₄ ve LTC₄'e affinite gösterdiği görülmüştür (97). AİA sürekli devam eden bir süreçtir. AİA'lı hastaların kan düzeylerinde yapılan çalışmalarda, stabil prostaglandin D₂ (PGD₂) metabolitleri ve triptaz bulunduğu bildirilmiştir (98). Sürekli ve artan miktarda PGD₂ salınımı, AİA 'daki rinit ve astım septomlarının bir kısmına sebep olmaktadır; çünkü PGD₂ bronş düz kaslarında kontraksiyon ve nazal vasküler konjesyona sebep olmaktadır. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, COX-2 enzim inhisyonundan farklı olarak COX-1 enziminin inhibisyonu astım atağını tetiklemektedir (49,50). Bu bulgular, daha önce AİA'lı hastaların nazal poliplerinde COX-2 enziminin ve aktivitesinin azalmasını gösteren çalışmalarla (51) uyumlu olup, prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin, serbest sistenil lökotrien sentezini ve mast hücrelerinden mediator salınımını frenlediği görüşünü desteklemektedir (52). AİA'da, aspirinin ve tüm COX-1 inhibitörlerinin PGE₂ seviyesini azaltması, zaten COX-2'nin fonksiyonel yetersizliğini göstermektedir (37).

İmmünokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki AİA'lı ve rinosinüziti olan hastaların inflamatuvar lökositlerinde Cys-LT₁ reseptör düzeylerinde artış olmaktadır. Böylece inflamatuvar lökositlerin (makrofaj, T-hücre, eozinofil, nötrofil ve mast hücresi) genelinde Cys-LT₁ düzeyinde artış olduğu, Cys-LT varlığına cevap olarak bu yeteneklerini artırdıkları görülmüştür (99).

Çalışmamızda, mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör yüzdeleri arasında ADG lehine istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p < 0.0001$). İkili karşılaştırma testlerinde de ADG ile KRG ($p < 0,0001$) ve NPG ($p < 0,0001$) arasında anlamlı fark mevcuttu.

Mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünoreaktiviteleri arasında ADG lehine anlamlılık mevcuttu ($p < 0.001$). Karşılaştırma testinde ise ADG ile KRG ($p < 0,017$) ve NPG ($p < 0,001$) arasında anlamlı fark görüldü. Bu sonuçlar, AİA'lı hastalarda prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin seviyesinin azalmasına bağlı olarak mast hücrelerinden mediatör salınımının artması (52) ve Cys-LT varlığına cevap olarak mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör yüzdelерinde ve mast hücrelerindeki Cys-LT₁ düzeylerinde artış olduğu (99) görüşünü desteklemektedir. Mast hücrelerinden lökotrienlerin aşırı miktarda üretilmesi AİA tablosunu oluşturmaktadır.

Bu hastalarda Aspirin veya başka NSAİİ' in verilmesi ile idrar, nazal ve bronşial lavaj sıvılarındaki Cys-LT miktarında aspirin intoleransı olmayan hastalara göre bir hayli anlamlı artış olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (100). Sisteinil lökotrienlerin potent bronkokonstrüktör etkileri, bronşial mukus sekresyonunu stimüle edici etkileri, venopermeabilite artırıcı etkisi ve astımlı hastalarda havayolu aşırı duyarlılığında artışa yolaçıcı tesirleri bilinmektedir (37). Sistenil lökotrienlerin son derece yüksek üretimi miyokardial iskemiye de neden olabilir (101). ASA desentizasyonundan hemen sonra burun sıvısındaki histamin ve LTC₄'ün normal düzeylere indiği ve ayrıca LTE₄'e karşı bronş hiperreaktivitesinin 20 kat azaldığı saptanmıştır (63). Uzun süreli takiplerde monositlerde LTB₄ sentezinin azalarak normal sınırlara geldiği, LTE₄ seviyesinin ise yine azaldığı, ancak hiçbir zaman normal sınırlara inmediği bulunmuştur (64).

AİA'lı hastalardaki persistan havayolu inflamasyonu, endojen veya ekzojen antijenlere, daha muhtemel olarak da otoantijen veya kronik viral infeksiyonlara bağlı olarak gelişen ve İgE'ye bağlı olmayan reaksiyonlarla oluşmaktadır (42). Bu olasılık,

AİA' da otoimmün markerlerin ortaya konulması (41), IgG₄ sentezinin artması (43) ve HLA çalışmaları (44) ile desteklenmiştir.

AİA ve diğer astımlı hastalarda, kronik persistan inflamasyon sonucunda belirgin eozinofili, epiteliyal harabiyet, aşırı sitokin üretimi ve molekül regülasyonda artış olmaktadır (37). Ancak bronşial biyopsi spesmenlerinde AİA'lı hastalarda aspirin-toleran astımlı hastalara göre 4 kat, normal-astımı olmayan kişilere göre ise 15 kat daha fazla eozinofil olabilmektedir (37).

Bizim çalışmamızda eozinofil hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünoreaktiviteleri arasında ise ADG lehine anlamlılık mevcuttu ($p<0.001$). Akabinde yapılan ikili karşılaştırma testlerinde ise ADG ile NPG ($p<0,005$) ve KRG ($p<0,011$) arasında anlamlı fark mevcuttu. Bu bulgular AİA'lı hastalarda Cys-LT varlığına cevap olarak eozinofil hücrelerinde CysLT₁ reseptör düzeyinde artış olduğu görüşünü desteklemektedir (97).

Eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler nazal poliplerdeki inflamatuvar hücre infiltrasyonunu oluşturan başlıca lökosit türleridir. T-lenfositler B-hücreli lenfositlerden, T suppressor (CD8+) hücreleri ise T helper (CD4+) hücrelerinden daha fazla görülmektedir (79).

Daha önce AİA'lı hastaların bronş biyopsilerinden yapılan bir çalışmada, makrofajların AİA patogeneğinde pek önemli rollerininin olmadığı sonucuna varılmıştı (102). Bizim çalışma sonuçlarımızda da makrofaj hücreleri sayılma yüzdesi arasında her üç grup arasında farklılık mevcut değildi ($p<0,966$). Her üç grubun immünohistokimyasal olarak, makrofaj hücreleri, CysLT₁ reseptör yüzdeleri ($p<0,235$) ve CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi arasında istastiksel olarak fark bulunmamıştır ($p<0,800$). Ayrıca diğer inflamatuvar hücrelerin hematoksilen eozin ile sayım yüzdeleri [lenfosit hücreleri ($p<0,140$), plazma hücreleri ($p<0,126$) ve nötrofil hücreleri ($p<0,954$)] arasında istastiksel olarak fark yoktu. Bu sonuçlar aspirin-duyarlı hastaların nazal poliplerinde inflamatuvar hücre infiltratını oluşturan başlıca lökosit türlerinin eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler olduğu görüşünü desteklemektedir. Her ne kadar lenfosit sayısı istastiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak bulunmasa da bunun sebebinin teknik yetersizliklerden dolayı üçlü boyama yapılamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İmmünohistokimyasal olarak diğer inflamatuvar hücrelerin CysLT₁ reseptör yüzdeleri arasında [(lenfosit hücreleri [(p<0,825), plazma hücreleri (p<0,607), nötrofil hücreleri (p<0,788)] ve CysLT₁ reseptör immünreaktivitesi arasında [(lenfosit hücreleri (p<0,890), plazma hücreleri (p<0,976), nötrofil hücreleri (p<0,252)] istatistiksel olarak fark mevcut değildi. Bu bulgular AİA etyopatolojisinde eozinofil ve mast hücrelerinden LT'lerin aşırı miktarda üretilmesi, özellikle bazı AİA'lı hastalarda genetik olarak LTC₄S'in aşırı miktarda sentezi, mediator salınımı ve sonuçta mast hücrelerinden COX ürünlerinin fazla miktarda sentezi görüşünü desteklemektedir (37).

Tos ve Larsen'in bildirdiğine göre, polip stromasının değişken histolojik görünümü ve inflamatuvar hücrelerin farklı yer, dağılım ve yoğunluk göstermesi, bu hücrelerin daha detaylı araştırılmasını gerektirmektedir (30). Örnekleme hatasını en aza indirmek amacıyla çalışmalarda poliplerden rastgele alınan kesitlerin genel hücre yoğunluğunun doğru tespit edilebilmesi için ne kadar güvenli olduğu araştırılmalıdır. Bu konunun önemi aynı polipten alınan farklı kesitlerde farklı hücre yoğunluklarının bulunduğunu gösteren çalışma ile desteklenmektedir. Bu değişkenlik farklı klinik gruplar arasında veya aynı gruptaki değişik hastalar arasında görülmekle kalmayıp, aynı polipin farklı kesitlerinde de karşımıza çıkmaktadır (30). Çalışmamızda her ne kadar hematoksilen eozin boyalı preparatlar incelenerek uygun parafin blok seçimi yapılmış ise de, Tos ve arkadaşlarının belirttiği noktalara yönelik daha çok ve ayrıntılı çalışma yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Aspirin intoleransının patogenezi hakkında pek çok yayın bulunmasına rağmen bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle kortikosteroid ve antilökotrien tedavilerine hücresel düzeyde cevap ve bunun semptomatoloji ve etyopatogeneze etkileri; superantijenler ve ASA, fungus ve ASA ilişkileri ve bunun immünohistokimyasal etkileri daha fazla inceleme gerektiren noktalardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada aspirine duyarlı astımlı hastaların nazal poliplerinde:

- 1-Eozinofil ve mast hücresi infiltrasyonu olduğu,
- 2-Mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör yüzdelisinde artış olduğu,
- 3-Eozinofil ve mast hücrelerinin CysLT₁ reseptör immünreaktivitelerinde artma olduğu tespit edilmiştir.

Bu farklılığın aspirin-sensitif astımlı hastalarda siklooksijenaz yolunun inhibe olması ile araşidonik asit metabolizmasının diğer yoldan, lipoksijenaz yolundan çalışması sonucu, sistenil lökotrienlerin (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ortama daha fazla çıkması nedeniyle olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçtan hareketle aspirine duyarlı hastaların tedavisinde ileride, antilökotrien, kortikosteroid veya diğer ilaçların etki mekanizmalarını, dolayısıyla AIA' nın etyopatogenezini ortaya çıkaracak yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede AIA'nın tedavisinde bilinen tedavi yöntemlerine eşlik eden antilökotrien veya benzeri yeni ilaçların bulunması mümkün olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968 ; 68(5): 975-83.
2. Stammberger H. *Functional Endoscopic Sinus Surgery.* Philadelphia: B. C. Decker, 1991: 216.
3. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha Bullosa: CT Evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12(5);778-784.
4. Kaliner MA. Human nasal host defence and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:424-30.
5. Coombs RR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P.G., Coombs R.R., Eds, *Clinical Aspects of Immunology*, Blackwell, Oxford, 1963.
6. Ishizaka K, Ishizaka T. Mechanism of reaginic hypersensitivity. *Clin Allergy* 1971;1:9-16.
7. Buchanan KL, Murphy JW. Kinetics of cellular infiltration and cytokine production during the efferent phase of a delayed-type hypersensitivity reaction. *Immunology* 1997;90:189-197.
8. Barnes PJ. Inflammatory mechanism and nocturnal asthma. *Am J Med* 1988;85 (suppl B):64-70.
9. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-1600.
10. Adkinson NF. Immunotherapy for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1999;338:522-524.
11. Önerci M. Allerjik Rinitte Muayene Bulguları. Önerci M. (ed) *Allerjik Rinosinüzitler.* 2002, Rekmay Ltd, Ankara, Türkiye, s.57-60.
12. Şahin F, Şahin A. Allerjik Rinitte Tanı. Önerci M. (ed) *Allerjik Rinosinüzitler.* 2002, Rekmay Ltd, Ankara, Türkiye, s.62-107.
13. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:478-518.

14. Fairbanks DNF, Kaliner M. Nonallergic rhinitis and infection. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schufler DE, eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 3rd ed, St.Louis: Mosby, 1998:910-20.
15. Lee KJ. *Essential Otolaryngology*, 7th ed. Stanford: Appleton&Lange, 1999:770-5.
16. Settipane GA, Valerie JL, Joel MB, Mirko T. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. (Chap II). Settipane GA(ed). OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1997;7-16.
17. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Mackay IS, Bull TR, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*, Vol:4, 5th ed. London: Butterworths, 1987: 142-53.
18. Settipane GA. Aspirin intolerance presenting as chronic rhinitis. *RI Med J* 1980; 63: 65-5.
19. Dunette SL, Hall M, Washinton JA, Kern EB, McDonald TJ, Facer GW, et al. Microbiologic analysis of nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 102-8.
20. Norlander T, Brönnegard M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am J Rhinol* 1999; 13: 349-55.
21. Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsoo B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109 (3 Pt 1): 522-9.
22. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hitch DA, et al. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization. *J Otolaryngol.* 1991; 20 (6): 404-7.
23. Kern RA, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1933; 4: 483.
24. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis. Its importance and value. *Am J Med Sci* 1957; 234: 269-80.
25. Settipane GA, Valerie JL, Joel MB, Mirko T. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. (Chap XII). Settipane GA(ed). OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1997;97-104.
26. Chafee F, Settipane GA. Aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 193-199.
27. McKenna EL. Nasal mastocytosis. *Laryngoscope* 1974; 84: 112-25.
28. Tos M. Cystic fibrosis (mucoviscidosis). In: English CM, editor. *Otolaryngology*, Vol. 2. Philadelphia: Harper and Row; 1985. p. 1-23.

29. Larsen PL, Tos M. Nasal polyps: epithelium and goblet cell density. *Laryngoscope* 1989;12:1274-80.
30. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Orijin, etiology, pathogenesis, and structure. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. *Disease of the Sinuses, Diagnoses and Management*. Hamilton: B.C. Decker. 2001:57-68.
31. Settipane GA, Valerie JL, Joel MB, Mirko T. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. (Chap XX). Settipane GA(ed). OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1997;165-176.
32. Naclerio R.M, Mackay I.S.: Guidelines for the management of nasal polyposis. *Nasal Polyposis. An Inflammatory Disease and Its Treatment*. Munksgaard, Copenhagen 1997,177.
33. Settipane GA, Valerie JL, Joel MB, Mirko T. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. (Chap XIV) .Settipane GA(ed). OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island,1997;111-118.
34. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatuar drugs. *Immunol Allergy Clin North America* 1998;18:773-97.
35. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 1977; 91(10):837-46.
36. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel YS and et al. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 134-9.
37. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):913-21.
38. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, on behalf of the AIANE investigators: Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
39. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-84.
40. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973;78(1):57-63.
41. Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1753-6.

42. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20.
43. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Nizankowska E, Milewski M, Roehlig F, Virchow C. Altered distribution of IgG subclasses in aspirin induced asthma: high IgG4, low IgG1. *Clin Exp Allergy* 1992;22:283-7.
44. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, et al. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLADPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997;27:574-7.
45. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1:67-9.
46. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
47. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:13926-31.
48. Bazen NG, Flower RJ. Lipid signals in pain control. *Nature* 2002;420:136-8.
49. Yoshida S, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa A, Amaysu H. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1201-2.
50. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:47-51.
51. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Debinska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: The effect of aspirin on the release of prostaglandin from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun* 1977;9:415-25.
52. Szczeklik A. Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1995;345:1056.
53. Sirois P, Moore EG, Orange RP. Further evidence on the structure of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A). *Agent Actions*. 1979; 9 (4):337-43.
54. Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP, Holgate ST. The anti-inflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001;119:1533-46.

55. Maekawa, A, Kanaoka, Y, Lam, BK, Austen, KF. Identification in mice of two isoforms of the cysteinyl leukotriene₁ receptor that result from alternative splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2256-2261.
56. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
57. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton EJ, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Buse WW (eds): *Allergy: Principles and Practice*, Vol 2. St Louis: Mosby:1998,1225-1234.
58. Arm JP, Austen KF. Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1493-9.
59. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:562-5.
60. De Weck AL, Sanz ML. Flow cytometric cellular allergen stimulation test (FAST/Flow-CAST). *ACI International* 2002;14:204-215.
61. Nizankowska E, Duplaga M, Bochenek G, Szczeklik A, on behalf of the AIANE project. Clinical course of aspirin-induced asthma: results of AIANE. In: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane JR, eds. *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1998. p. 451-71.
62. Lund VJ and working group: International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994; 19(49):5-34.
63. Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ, Fong CY, Crea AE, Spur BW, et al: Asthmatic airway have a disproportionate hyperresponsiveness to LTE₄, as compared with normal airways, but not to LTC₄, LTD₄, methacholine and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1112-8.
64. Stevenson DD, Hankammer MA, Matkison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis- asthma: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
65. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Mısırlıgil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999;36:657-63.
66. Quiralte J, Bianco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:678-85.
67. Delaney JC: The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976;6(2):177-81.

68. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal antiinflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002;32:397-400.
69. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 Inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-204.
70. Kuna P, Malmstrom K, Dahlen S-E, Nizankowska E, Kowalski M, Stevenson D, et al. Montelukast (MK-0476) a CysLT1 receptor antagonist improves asthma control in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A975.
71. Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-6.
72. Messerkinger W. Endoscopy of the nose. Urban and Schwarzenberg. Munic Baltimore. 1978.
73. Wigand ME. Endoscopic surgery of the paranasal sinuses and the anterior skull base. New York: Thiema medical publishers Inc.,1990.
74. Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery: technique. *Arch Otolaryngol*. 1985; 111: 643-649.
75. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery- new concepts in treatment of recurrent sinusitis.II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94: 147-156.
76. Kalyoncu AF. Aspirinle indüklenen astma (Editör Kalyoncu AF.) Bronş astması 2001. Atlas Kitapçılık, Ankara 2001, Sayfa:93-100.
77. Önerci M, Haberal İ. Sinüzit 1999. Kutsan Ofset, Ankara 1999. Sayfa :127-138.
78. Küpeliöğlü A, Pabuççuoğlü U. Patoloji ve Sitopatoloji Laboratuar Teknikleri (1. Baskı). İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası, 1995: 93-105.
79. Settipane GA, Valerie JL, Joel MB, Mirko T. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. (Chap V). Settipane GA(ed). OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1997;31-40.
80. Settipane GA, Valerie JL, Joel MB, Mirko T. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. (ChapIII). Settipane GA(ed). OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1997;17-24.

81. Davidsson A, Hellquist HB. The so-called "allergic" nasal polyp. *ORL J Relat Spec* 1993;55:30-35.
82. Drake-Lee AB. Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 1994;32:1-4.
83. English GM. Nasal polyps and sinusitis. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Eds. *Allergy and Immunology; Principles & Practice*, Vol.2. St. Louis: CV Mosby; 1983. p.1215-20.
84. Yoshimi R, Takamura H, Takasaki K, Tsurumoto H, Kumagami H. Immunohistological study of eosinophilic infiltration of nasal polyps in aspirin-induced asthma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1993;96(11):1922-5.
85. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol Suppl*. 1989;8:15-24.
86. Nasser SM, Lee TH. Leukotriens in aspirin-sensitive asthma. In: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J, Eds. *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker; 1998, p.317-36.
87. Kong H, Yang J, Dong Z, Yang Z, Pu G. Cell infiltration in nasal polyps and its pathological significance. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1999;13(8):339-40.
88. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91(10):837-46.
89. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology* 2002;40(4):173-8.
90. Sriramarao P, Butcher EC, Boeurdon MA, Brodie DH. L-selectin and very late antigen-4 integrin promote eosinophil rolling at physiological shear rates in vivo. *J Immunol* 1994;153:4238-46.
91. Allen JS, Leonard G, Kreutzer D. Interleukin-3, interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in nasal polyps. *Am J Otolaryngol* 1997;18:239-46.
92. Morita M, Lamkhioued B, Soussi GA, Aldebert D, Delaporte E, Capron A, et al. Induction by interferons of human eosinophil apoptosis and regulation by interleukin-3, granulocytes-macrophage-colony stimulating factor and interleukin-5. *Eur Cytokine Netw* 1996;7:725-32.
93. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 ;133(3):255-60.

94. Bernstein JM, Ballou M, Schlievert PM, Rich G, Allen C, Dryja D. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Am J Rhinol*, 2003; 17(161): 321-6.
95. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest*. 1998 15;101(4):834-46.
96. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000 ;23(3):273-6.
97. Takasaki J, Kamohara M, Matsumoto M, Saito T, Sugimoto T, Ohishi T, et al. The molecular characterization and tissue distribution of the human cysteinyl leukotriene CysLT(2) receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274(2):316-22.
98. Bochenek G, Nagraba K, Nizankowska E, Szczeklik A. A controlled study of 9alpha,11beta-PGF2 (a prostaglandin D2 metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):743-9.
99. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1493-9.
100. Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, et al. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4 Pt 1):940-6.
101. Szczeklik A, Nizankowska E, Mastalerz L, Bochenek G. Myocardial ischemia possibly mediated by cysteinyl leukotrienes. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:572-3.
102. Nasser S, Christie PE, Pfister R, Sousa AR, Walls A, Schmitz-Schumann M, et al. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1996;51(1):64-70.

