

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. İbrahim ALADAĞ

**KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARINDAKİ NAZAL
POLİPLERDE MYELOPEROKSİDAZ, GLUTATYON
PEROKSİDAZ VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ ENZİM
AKTİVİTELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol TUNÇ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Seçil ARSLANOĞLU

İZMİR-2017

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. İbrahim ALADAĞ

**KRONİK RİNOSİNÜZİT HASTALARINDAKİ NAZAL
POLİPLERDE MYELOPEROKSİDAZ, GLUTATYON
PEROKSİDAZ VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ ENZİM
AKTİVİTELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol TUNÇ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Seçil ARSLANOĞLU

İZMİR-2017

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, tüm asistanların eğitimi için özveriyle çalışan, asistanı olarak yetişmekten her zaman gurur duyduğum sayın hocalarım;Doç. Dr. Seçil Arslanoğlu, Doç. Dr. Kazım Önal, Doç. Dr. Sedat Öztürkcan'a sonsuz teşekkürlerimi sunar vefayı borç bilirim. Yine desteğini esirgemeyen ve eğitimimde emekleri olan; Prof. Dr. İbrahim Aladağ, Prof.Dr. Semih Öncel, Prof.Dr. Ercan Pınar ve Doç. Dr. Hale Aslan'a her konuda emek ve sabırları için teşekkürlerimi sunarım. Yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm tüm değerli uzmanlarıma en içten dileklerle teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşirelerine ve servis personellerine teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan varlığım kadar bugünlerimi de borçlu olduğum sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr.Erol TUNÇ

İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür	I
İçindekiler	II
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	III
Şekiller Dizini	IV
Resimler Dizini	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1 Burun Lateral Duvar ve Paranasal Sinüs Embriyolojisi	3
2.2 Burun Lateral Duvar ve Paranasal Sinüs Anatomisi	6
2.3 Burun Lateral Duvar ve Paranasal Sinüs Histolojisi	11
2.4 Burun Lateral Duvar ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	12
2.5 Paranasal Sinüslerin Radyolojik İncelemesi	14
2.6 Rinosinüzit Tanımı	16
2.6.1 Kronik rinosinüzit epidemiyolojisi	17
2.6.2 NP'li KRS epidemiyolojisi	17
2.7NP'li KRS ile İlişkili Etkenler	19
2.8NP'li KRS Hastalarında Muayene	24
2.9NP'li KRS'de Medikal Tedavi	27
2.10NP'li KRS de Cerrahi Tedavi	31
2.11Nazal Polip Gelişim Teorileri ve Histopatolojisi	32
2.12 Nazal Polip Histopatolojisi	36
2.13 Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1 Spektrofotometrik Analiz	48
3.1.1 Myeloperoksidaz aktivite tayini	48
3.1.2 Süperoksit dismutaz aktivite tayini	49
3.1.3 Glutasyon peroksidaz aktivite tayini	49
3.2 İstatistiksel Verilerin Analizi	50
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	63
ÖZET	64
KAYNAKLAR	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AASH:** Aspirinle alevlenen solunum hastalığı
ABRS: Akut Bakteriyel Rinosinüzit
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAT: Katalaz
EKRS-NP: Eozinofilik Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit
ESC: Endoskopik Sinüs Cerrahisi
GPx: Glutasyon Peroksidaz
HOCl: Hipoklorik Asit
KF: Kistik Fibrozis
KRS: Kronik Rinosinüzit
LAS: İntranazal lizin asetil salisilik asit
LDL: Low Dansite Lipoprotein
LT: Lökotrien
MDA: Malondialdehit
ME: Mukozal eozinofili
MPO: Myeloperoksidaz
NO: Nitrik Oksit
NP: Nazal polip
NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar
OD: Optik Dansite
OMK: Osteomeatal Kompleks
OSI: Oksidatif Stress İndeksi
ROP: Reaktif Oksijen Partikülü
RS: Rinosinüzit
SOR: Serbest Oksijen Radikali
TAS: Total Antioksidan Statüsü
TOS: Total Oksidan Statüsü
XO: Ksantin Oksidaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyet dağılım grafiği

Şekil 2:NP-KRS hastalarında doku MPO düzeyleri ve hasta dağılımı

Şekil 3:Kontrol grubunda doku MPO düzeyleri ve hasta dağılımı

Şekil 4:NP-KRS hastalarında doku SOD düzeyleri ve hasta dağılımı

Şekil 5:Kontrol grubunda doku SOD düzeyleri ve hasta dağılımı

Şekil 6:NP-KRS hastalarında doku GPx düzeyleri ve hasta dağılımı

Şekil 7:Kontrol grubunda doku GPx düzeyleri ve hasta dağılımı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : MPO, SOD ve GPx düzeylerinin gruplar arasındaki sonuçları

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Burun ve paranasal sinüs anatomisinin görsel çizimi

Resim 2: Endoskopik nazal polip görüntüsü

Resim 3: NP- KRS hastasının BT görüntüsü

1.GİRİŞ

Nazal polipler nazal mukozadan köken alan, nazal kaviteye sarkan ve ödem özelliği öne çıkan düzgün yüzeyle, jelatinöz ve farklı boyutlarda, genellikle multipl olan, sık görülen benign intranasal kitlelerdir. Ayrıca sinüslerin veya nazal mukozanın inflamasyonu ile burun tıkanıklığının en önemlisebeplerindendir.

Polibin anlamı eski Yunancada çok ayaklı (poli=çok, pous=ayak) anlamına gelir. Nazal poliplerden M.Ö. 2500' lü yıllardan kalan Antik Mısır hiyelografik yazılarında bahsedilmektedir belki de hasta ve doktor adının bilindiği (Doktor:Ni-Ankh Sekhmet Hasta:Kral Sahura) en eski hastalıktır (1). İlk yazılı bilgiler M.Ö. 1000 yıllarında Hint kaynaklarında bulunmuştur.Polip ilk olarak (M.Ö. 460-370) Hipokrat tarafından tanımlanmıştır ve burundan nazofarenkse doğru ince bir tel sokularak yapılan polipektomiye tariflemiştir. Hipokrat zamanında daha detaylı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır (2).Polip tedavisinde koku ve yapraklar gibi çeşitli yöntemler kullanmıştır ayrıca cerrahi sonrasında nazal bölgede meydana gelen kanamalar için sünger yerleştirmiştir. Yine cerrahi tedavisine en büyük katkıyı bugün kullandığımız snarelere çok benzer aletler ile polipleri çıkarıp, polipleri kızgın demirler ile dağlayarak (koterizasyon) İbn-i Sina yapmıştır.

Günümüzde hala nazal polipozisin patogenezi açıklayabilecek tek bir etyolojik faktör bulunmamaktadır. Bunun yanında inflamasyon halen tüm nazal poliplerde major factor olarak kabul edilmektedir. Özellikle kronik persistan inflamasyonun patogenezi en büyük etken olduğu düşünülmektedir.

Histolojik olarak nazal polip dokuları nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir.Nazal epitel ve mukus glandlarındaki değişimin muhtemel sorumlusu bu inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ile nazal mukozada oluşan hasar olabilir.

İlk larenjektomiye yapan cerrahlardan olan Billroth, 19.yy.ortalarında poliplerin histolojilerini inceleyip polipleri neoplastik bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1882’ de Zuckerlandl, poliplerin lateral nazal duvardan ve ethmoid yapılardan kaynaklandığını söylemiş ve yapılarına ilişkin bilgi vermiştir (3). 1954 yılında Berdal, nasal polipozisin neoplastik değil inflamatuvar bir proces olduğunu iddia etmiş ve sinüs mukozasındaki inflamatuvar değişikliklerle poliplerdekinin aynı olduğunu göstermiştir. 1930’ lu yıllarda nazal poliplerin alerji ile sıkı ilişkisinin olduğu düşünülmüş ancak daha sonra yapılan çalışmalar poliplerin atopik kişilerde atopik olmayan bireylere oranla daha fazla görülmediğini ortaya çıkarmıştır.1970’ lerden sonra alerji sonucu oluştuğu fikri terk edilmiştir. Günümüzde nazal polipozis inflamatuvar bir süreç olarak kabul görmektedir.

Bu çalışmada, nötrofil lökosit infiltrasyonun bir göstergesi olan ve serbest oksijen radikallerin (SOR) oluşumunda görevli myeloperoksidaz(MPO) enzimi ile artan oksidan partikülleri ortadan kaldırmakla görevli antioksidan sistemde görevli süperoksid dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim düzeylerinin kronik rinosinüzite bağlı geliştiği düşünülen nasal polip dokularındaki aktiviteleri araştırılmıştır.

2)GENEL BİLGİLER

2.1.Burun Lateral Duvar ve Paranasal Sinüs Embriyolojisi

Lateral nazal duvarda paranasal sinüslerin gelişimine yönelik değişiklikler, damağın gelişimine eş zamanlı olarak erken fetal hayatta başlar (4). Klasik anatomik incelemeler, “*ethmotürbinalis*” denen lateral nazal duvar çıkıntılarını paranasal sinüs gelişiminin başlangıcı olarak gösterirler (5). Embriyolojik gelişimin 8.haftasında 5-6 çıkıntıdan oluşan bu yapılar ortaya çıkar.Daha sonra regresyon ve füzyon yoluyla 3 veya 4 çıkıntı kalır. Gelişim aşamasındaki ilk ethmotürbinal regresyonda agger nasi’yi bu oluşumun çıkan bölümü oluştururken, unsinat proçes’iinen bölümü oluşturur. Orta konkayı ikinci ethmotürbinal çıkıntı oluşturur.Süperior konkayı üçüncü ethmotürbinal, Dördüncü ve beşinci ethmotürbinal çıkıntılar ise birleşerek “*supreme*” konkayı oluştururlar. Embriyolojik olarak bu oluşumların tamamının ethmoid kaynaklı olduğu kabul edilir. Bu oluşumların inferiorundan ise diğer bir çıkıntı olan maksilloturbinal çıkıntı gelişir ve sonucunda bu çıkıntı da alt konkayı oluşturur. Ancak embriyolojik açıdan bu oluşum etmoid kökenli olarak kabul görmez.

Etmoidoturbinal çıkıntılar arasında uzanan primer oluk ise muhtelif nazal meatus ve resesleri oluşturur.İlk primer oluk birinci ve ikinci etmotürbinaller arasında yer alır.Bu oluşun inen kolu orta meatus, etmoidal infundibulum ve hiatus semilunaris oluştururken çıkan bölümüde frontal resesin oluşumuna katkıda bulunur.Primordial maksiller sinüs ise etmoid infundibulumun inferior bölümünden gelişir. Süperior meatusu ikinci primer oluk, supreme meatusu ise üçüncü primer oluk teşkil eder (6).

Bu oluşumlar sagittal düzelmeden bakıldığında basitçe çıkıntı ve oluklar olarak görünürler.Ancak seri koronal kesitlere bakıldığında etmotürbinallerin kafa tabanı ve lamina paprisea ile ilişkileri görülebilir. Etmotürbinaller lateral duvardan gelişimleri sırasında, etmoid kompleksi geçerek, orbitanın lamina papriseasına ve kafa tabanına yapışan kemiksel oluşumları yaparlar. Oluklar ise muhtelif prosesler ve reseslere dönüşerek etmoid kemiğin yaygın ve karmaşık pnömatisasyonunu meydana getirirler.Bu dönüşüm süresince maksilla ve etmotürbinaller arasından, lateral nazal duvardan sekonder girinti ve çıkıntılar ortaya çıkmaya başlar.Girintiler sekonder oluk, aksesuar veya orta nazal meatus, çıkıntılar ise sekonder konkaya da

orta nazal meatusun aksesuar konkası olarak adlandırılırlar. Primordial supra ve retrobullar reseslerin etmoid bullanın üst-arkasında oluşan sekonder oluktan, primordial etmoid bullanın ise sekonder lateral nazal duvar çıkıntısından meydana geldikleri genel kabul görür(6,7).

Frontal sinüs ve frontal resesin gelişimi oldukça karmaşıktır ve kişiden kişiye farklılık gösterir. Frontal sinüsün, potansiyel olarak frontal resesten, bir ya da daha fazla etmoid hücreden hatta bazen de etmoid infundibulumunun anterior süperior bölümünden bir uzantı şeklinde gelişebileceği ileri sürülmüştür. Stammberger, frontal resesin primer ve sekonder etmotürbinal çıkıntılar arasındaki oluğun çıkan kolunun bir devamı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu resesin frontal kemiğin içine doğru pnömatizasyonundan frontal sinüsün kaynaklandığını savunmaktadır (5). Schaeffer ise fetal hayatın erken evrelerinde sayıları dörde kadar çıkabilen oluk ve kıvrımların, orta meatusun ventral ve kaudal bölümünden meydana geldiğini ve bu sekonder oluk ve kıvrımlardan da frontal resesin oluştuğunu ileri sürmüştür. Oluklar gelişerek çıkıntı halini aldıkça, frontal sinüsün ve bazı anterior etmoidal hücrelerin nüvesini oluşturacaktır. Kasper, primer frontal oluğun çoğunlukla ager nazı hücreleri olmak üzere en anteriorda yer alan etmoid hücrelerini; sekonder frontal oluğun sıklıkla frontal sinüsü oluşturduğunu, üçüncü ve dördüncü olukların ise geri kalan anterior etmoidal hücreleri oluşturduğunu ileri sürmektedir. Ancak nazofrontal bağlantının çeşitli varyasyonlar göstermesi nedeni ile bu oluklar herhangi biri frontal sinüsü oluşturabilir işte bu nedenle frontal sinus, frontal resesin bir etmoid hücreden orijin alarak ve bir bütün halinde frontal kemiğin içinde uzanması ya da nadiren etmoid infundibulumun ventral uzanımı ile oluşturulabilir(6).

Çıkıntı ve olukların oluşumuna ek olarak kıkırdak bir kapsül de gelişmekte olan nazal kaviteyi çevreler ve sinonazal gelişimde önemli bir rol oynar. Gelecekte alt, orta ve üst konkalar haline dönüşecek olan üç yumuşak doku çıkıntısı ya da preturbinate yaklaşık olarak 8. haftada ortaya çıkar. 9. ve 10. haftalarda ise yumuşak dokudan oluşan preturbinatların içini 2 adet kartilaj çıkıntı işgal etmeye başlar. Bu haftalarda, geleceğin unsinat süreci olan bir yumuşak doku yükseltisi altında bir kartilajinöz nüve ile birlikte ortaya çıkar. 13-14. haftalarda bu yapı gelişir ve

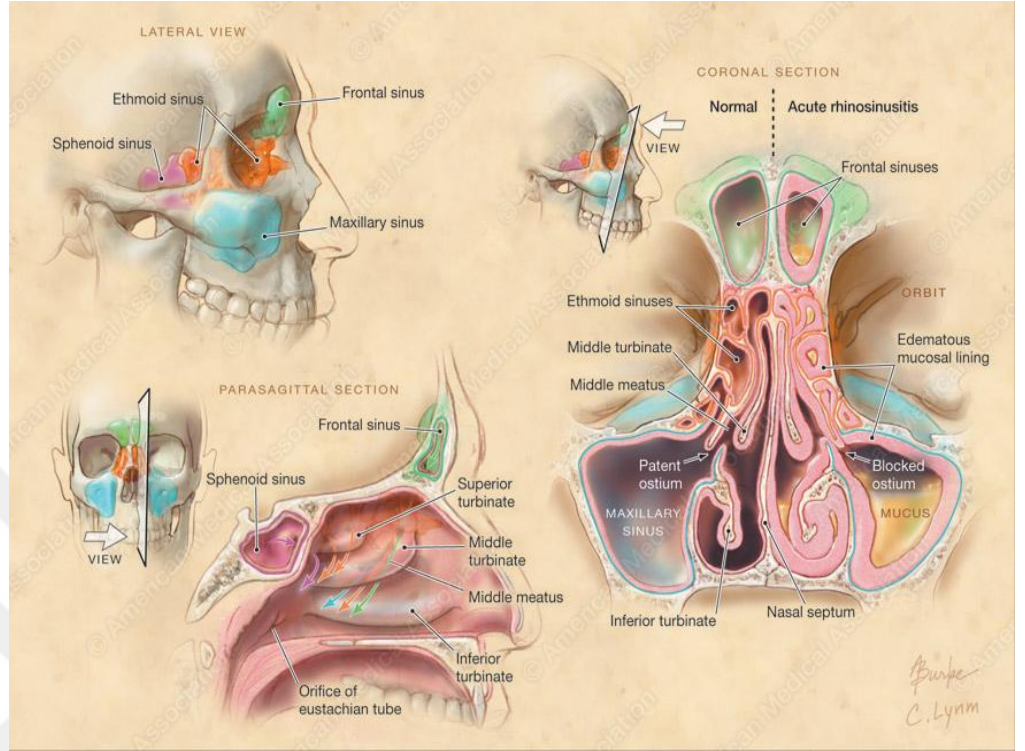
lateralinde etmoidal infundibulumuna denk gelen bir boşluk gelişir. 16. haftaya kadar, geleceğin maksiller sinüsü infundibulumun inferiorundan gelişmeye başlar. Kartilajinöz yapılar bu gelişimsel süreç devam ettikçe ya ossifiye ya da rezorbe olurlar. Böylelikle sinonazal gelişimde kartilaj kapsül önemli bir rol oynar.

Wang ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçlarına göre dört paranasal sinüs çiftinin tamamı kartilajinöz nazal kapsülden kaynaklanmaktadır (8).

Araştırmacılar arasında paranasal sinüslerin embriyolojisinin ayrıntıları konusunda fikir birliği sağlanmasa da büyük sinüslerin etmoid bölgeden kaynaklandıkları açıktır (7). Belli etmoid hücreler, büyük sinüsleri oluşturacakları yüz kemikleri içine doğru pnömatize olarak sonuçta bu sinüsleri oluştururlar.

Diğer paranasal sinüslere göre sfenoid sinüsün gelişimi özellik arzeder. Fötal hayatın 3. ayında, nazal mukoza kartilajinöz nazal kapsülün posterior bölümüne invajine olur ve nazal kavitenin kartilajinöz kupolar reses'i olarak adlandırılan cep benzeri bir yapı oluşturur. Fötal gelişimin ilerleyen aylarında bu kartilajı çevreleyen duvar ossifiye olur ve bu oluşum ossiculum Bertini olarak isimlendirilir. Araya giren kartilaj 2. ve 3. yaşlarda resorbe olur, ossiculum Bertini sfenoid gövdelerine tutunur ve kavite de sfenoide dönüşür. Pnömatizasyon posteriora, lateral ve inferiora doğru devam eder. Yaklaşık 6-7. yıllarda pterigoid kanal sinirine (vidian sinir) kadar ulaşır. Gelişimin devamı ile anterior klinoid ve pterigoid süreç de pnömatize olabilir. Sinüslerin pnömatizasyonu insanların çoğunda 9-12 yaşları arasında tamamlanır (6, 9).

2.2.Burun Lateral Duvar ve Paranasal Sinüs Anatomisi



Resim 1: Burun ve paranasal sinüs anatomisinin görsel çizimi

Etmoid sinüs, kişiden kişiye farklılıklar göstermesi ve karmaık yapısı nedeniyle sıklıkla "labirent" olarak da isimlendirilir.Etmoid labirent yapısının, embriyolojik yapıları esas alarak bir takım lamellerle ayrılması anatomik yapının anlaşılmasını kolaylaştırmıştır.Bu lameller obliktir ve birbirlerine paralel olarak yerleşmişlerdir.

Bu lamellerin ilkini unsinat process oluşturur.İkinci lamel etmoid bullaya denk gelir.Üçüncü lamel ise orta konkanın bazal lamellası tarafından oluşturulur.Üçüncü lamel anterior ve posterior etmoidleri birbirinden ayırdığı için ayrı bir öneme sahiptir.Frontal sinüs, maksiler sinüs ve ön etmoidler arka meatustan kaynaklanır ve dolayısıyla da drenajları buraya olur.Arka etmoid hücreler süperior ve supreme meatuslardan kaynaklanır ve buralara açılırlar.Sfenoid sinüs drenajı ise sfenoetmoidal resese olur.Bu lameller kişiden kişiye çok değişiklik göstermeyen oluşumlar olduklarından, cerrahi sırasında cerrahın oryantasyonu açısından önemli yapılarıdır(6).

Agger nazi: İnfundibulum süperior bölümünden veya frontal reses bölgesinden kaynaklanan ön etmoid hücre olarak adlandırılmaktadır (5). Orta konkanın lateral

nazal duvara yapışma yerinin hemen lateralindeki çıkıntı olarak göze çarpar. Latince kabartı anlamındaki “*agger*” ile burun anlamındaki “*nasi*” kelimelerinden türetilmiştir. Süperiorde frontal sinüs/reses, anteriorde maksillanın frontal proçesi, inferolateralde lakrimal kemik ve anterolateralde nazal kemikler ile çevrilmiştir. Agger nazal hücreyi inferomediale doğru pnömatize olarak unsinat proçesi pnömatize eder(6).

Unsinat proçesi: Bu etmoidal yapı sagittal planda yerleşmiştir. Hemen hemen etmoid bullaya paraleldir. Yaklaşık olarak 3-4 mm genişliğinde ve 1,5-2 cm uzunluğundadır. Arka kenarı serbesttir. Unsinatın posterior kenarının hemen arkasında hiatus semilunaris yer alır. Anteriorde ve süperiorde orta konka ve agger nazinin anterior bölümünün lateral tutunma yerinin hemen altında maksillanın etmoid krestine (*christa ethmoidalis*) tutunur. Bu noktanın hemen altında ise lakrimal kemiğin posterioru ile birleşir. Unsinat proçesinin anterior inferiorde herhangi bir tutunma yeri yoktur. Posteroinferiorde, inferior konka kemiğinin etmoidal proçesine tutunur. Posterior ve süperior sınırlarında palatin kemiğinin lamina perpendikularisine tutunmak için küçük kemik çıkıntılar oluşturur (5,10).

Unsinat alt konka kemiğine tutunma yerinin anterior ve posteriorunda başka bir tutunma yerine sahip değildir. Burada lateral nazal duvar sadece kemikten değil, daha çok, araya giren ince bir bağ dokusu tabakası olan orta meza mukozası ve sinüs mukozasından ibarettir. Bu alanlar anterior ve posterior “*fontaneller*” olarak adlandırılırlar. Posterior fontanel, anterior fontanelle göre daha büyük ve belirgin bir oluşumdur. Posterior fontanelde aksesuar maksiller ostium hastaların %20-25’ inde görülürler (6).

Unsinat proçesinin orta konkanın tutunduğu yerin posterior ve süperioruna uzandığı ve sıklıkla laterale doğru dönerek orbitanın lamina papriseasına yapıştığı görülür. Unsinatın bu bölümünün lateralinde ve inferiorunda infundibular boşluğun süperior bölümü olan resesus terminalis yer alır. Yine aynı bölümün medialinde ve süperiorunda ise genellikle frontal resesinin tabanı bulunur. Alternatif olarak unsinat, santralde direk kafa tabanına veya medialde cribriform plate insersiyonunun komşuluğunda, konkanın vertikal lamelinin süperioruna tutunur(5,6).

Unsinat proçesi, etmoidal infundibulumun anteromedial sınırını

oluşturur.Seyrinin büyük kısmında üç tabakadan oluşan bir yapıdır.Bu tabakalar anteromedialde nazal veya orta meatal mukoza, etmoid kemik ve daha posterolateralde de infundibular mukozadır. Lateral nazal duvara ve lamina papriseaya göre unsinat proçesin konumu sıklıkla 140 derecelik bir açı ile ifade edilir. Ancak bu açıda da kişiden kişiye önemli farklar vardır.Yaygın polipoid hastalıkta unsinat proçes mediale itilebilir. Nadirde olsa bazı vakalarda unsinat proçes pnömatize de olabilir (6).

Etmoid bulla: Pnömatize etmoid hücrelerinin en büyük ve en az değişkenlik gösterenlerinden biridir. Orta meada unsinat proçesin hemen posteriorunda ve orta konkanın bazal lamelinin anteriorunda yer alır.Hücre lamina papriseanın üzerine yerleşir ve orta konkaya doğru bir kabarıklık oluşturur.İnce duvarlı, içi boş, yuvarlak bir kemiksel çıkıntıdır.Süperiorda, etmoid bullanın anterior duvarı kafa tabanına uzanır ve frontal resesin posterior sınırını oluşturur.Posteriorda, etmoid bulla taban lameli ile kaynaşır ve birleşir (6).

Hiatus semilunaris: Hiatus, *aralık* ya da *geçiş yeri*; semilunaris ise *yarım ay şeklinde* anlamına gelen kelimelerden oluşur. Adı üzerinde bu yapı, etmoid bullanın anterior duvarı ile unsinat proçesin posterior serbest kenarı arasında yer alan yarım ay şeklinde bir aralıktır. Bu yarık ile orta meatusla etmoid infundibulum birbirine bağlanır(6).

Etmoid infundibulum: Latince “*huni*” ya da “*huni şeklinde geçiş*” anlamına gelmektedir. Etmoid infundibulum, muhtelif etmoid hücrelerden, maksiller sinüsten ve bazı olgularda da frontal sinüsten drene edilen sekresyonun orta meaya kanalize olduğu ve iletildiği bir huni vazifesi görmektedir. Anterior etmoid bölgesinde yer alan üç boyutlu bir boşluktur. Anterior ve süperiorda maksillanın frontal proçesi, süperiolateralde lakrimal kemikle, medialde mukoza ile kaplı unsinat process ve lateralde lamina paprisea ile sınırlandırılmıştır (10). Etmoid infundibulumun posterior sınırını etmoid bullanın anterior duvarı oluşturur. Hiatus semilunaris aracılığı ile orta meayla bağlantılıdır.Maksiler sinüsün doğal ostiumu büyük çoğunlukla etmoid infundibulumun posteroinferior bölümünün 1/3 üne açılır (6).

Sinüs lateralis (suprabullar ve retrobullar resesler): Suprabullar ve retrobullar resesler olarak da adlandırılan sinüs lateralis, etmoid bullanın postero süperiorunda

yer alan ve kişiden kişiye değişiklik gösteren bir hava boşluğudur (5). Sinüs lateralis orta konkanın bazal lamellasının anteriorunda yer aldığında, yerleşim olarak anterior etmoid bölgede bulunur ancak drenaj ve ventilasyon için ostiumu olmadığından yerleşim olarak anterior etmoid hücre olarak kabul görmez. Bu nedenle daha çok hiatus semilunaris süperior aracılığıyla orta meaya açılan bir boşluk veya reses olarak kabul edilir. Etmoid bulla, sıklıkla posteriorda sinüs lateralise açılır(6).

Orta konka: İkinci etmotürbinalden kaynaklanan etmoid kemiğin orta konkasının göze çarpan bazı önemli özellikleri vardır. Anteriorda konka, lateralde agger nazi bölgesine ve burada maksillanın krista etmoidalisine tutunur. Buradan süperior ve mediale doğru seyrederek vertikal düzlemde lamina kribrosanın lateraline tutunur. Bu insersiyon, horizontal olarak kafa tabanında ve inferiorda da lamina paprisea ve/veya maksiler sinüsün medial duvarında belli bir süre devam eder (5). Bu segment, anteriorunda hemen hemen koronal düzlemde iken daha posteriorda neredeyse tamamen horizontal düzlemde yer alır.Bu bölüm, etmoid labirenti anterior ve posterior olarak bölümlere ayırır ve orta konkanın bazal (temel) laminası adını alır.Orta konkanın şekli değişiklik gösterebilir.Paradoksal olarak kıvrık veya pnömatize olabilir(6).

Osteomeatal ünite: Bu oluşum belirli bir anatomik yapı olmayıp, birkaç adet orta meya oluşumunu ortak olarak ifade etmekte kullanılan ifadedir. Bu oluşumlar; unsinat proçes, hiatus semilunaris,etmoid bulla, etmoid infundibulum ,frontal reses ve maksiler sinüslerin ostiumlarıdır. Osteomeatal ünite, anatomik olmaktan çok fonksiyonel bir yapıdır (6).

Frontal reses ve sinüs: Frontal reses, anterior etmoid sinüsün anterosüperiorunda yer alır. Anterior etmoid sinüs ve frontal sinüsün bağlantısını sağlayan bölümdür. Frontal resesin sınırları; medialde orta konka,lateralde lamina paprisea, posteriorda etmoid bullanın postero anterior duvarı ve anteriorunda da agger nazi hücrelerinin (eğer mevcutsa) süperior duvarıdır. Agger nazi hücresi aşırı pnömatize ise frontal reses nispeten daralır.

Frontal sinüs kemik içine uzanan bir çift sinüstür. Yetişkinlerde frontal sinüs ortalama olarak 3 cm yüksekliğinde, 2,5 cm genişliğinde, 2 cm derinliğinde ve 6-7

ml hacmindedir. Her iki frontal sinüs yaklaşık olarak orta hatta lokalize kemik septum tarafından ikiye ayrılır. Ancak kemik septumun bir tarafa deviasyonu sonucu bilateral asimetrik görünümlü frontal sinüslere sık rastlanır (6).

Maksiller sinüs: Genellikle, paranasal sinüslerin en büyük olanıdır. Maksiller kemik gövdesi içinde yerleşmiştir. Yetişkinlerde maksiller sinüsün ortalama olarak uzunluğu 25 mm, yüksekliği 33 mm, derinliği 34 mm ve hacmi 15 ml olup tabanı nazal kavitenin laterali, tepesi zigomatik çıkıntıya doğru olan üçgen piramid şekilli bir kavitedir. Sinüsün tavan orbita ile komşudur. Sinüs tavanı ile orbita arasında çoğunlukla kemik bir duvar bulunur. Bu kemik duvarda infraorbital yapılar ile sinüs mukozası arasında direkt temasa neden olan dehisanslar olabilir.

Maksiller sinüs altta maksillanın alveolar ve palatin çıkıntısı ile komşudur. İkinci üst biküspid, 1. ve 2. molar dişlerin apikalleri sinüs tabanı ile yakın ilişkide olabilir. Bu dişlerin kökleri sinüs mukozasından genellikle kompakt bir kemik tabaka ile ayrılırlar. Kemik tabakanın mevcut olmadığı durumlarda kökler direkt olarak sinüs mukozası ile temastadırlar. Dental enfeksiyonların kolaylıkla sinüse yayılabilmesi bu şekilde açıklanabilir. Molar diş çekiminden sonra oroantral fistül ve maksiller sinüzit oluşabilir.

Popülasyonun %25-30' unda aksesuar ostiumlara rastlanır. Bu aksesuar ostiumların konjenital mi, yoksa akkiz olarak mı meydana geldiği bilinmemektedir. Maksiller sinüs enfeksiyonu sırasında doğal ostiumun tıkanması nedeniyle enfeksiyon materyalinin fontaneldeki zayıf bir noktadan çıkması sonucu aksesuar ostiumun oluşabileceği öne sürülmüştür (6).

Posterior etmoid sinüs: Posterior etmoid sinüs, embriyolojik olarak ikinci ve üçüncü primer oluktan kaynaklandığı için meatus süperior ve meatus supremaya açılan, bir ile beş arasındaki sayıda hücreden oluşur. Anteriorda orta konkanın bazal lamellası, posteriorda sfenoid sinüsün anterior duvarı, lateralde lamina paprisea, medialde konka süperior ve konka supremanın vertikal bölümü ve bunlara eşlik eden meatuslar, süperiorda da etmoid tavanı ile sınırlandırılır. Posterior etmoidler kafa tabanına ve optik sinire yakınlıkları nedeniyle cerrahi açıdan özel bir öneme sahiptirler.

Onodi, posterior etmoid anatomisinin değişkenliği üzerine ayrıntılı araştırmalar yapmış, özellikle en arkadaki etmoid hücrenin optik sinirle ilişkisinin altını

çizmiştir. En arkadaki bu hücrenin ileri derecede pnömatische olduğunda lamina paprisea boyunca arkaya, sfenoid sinüsün anterior duvarının içine doğru uzanacağını vurgulamıştır. Bu durumda sfenoid sinüsün lateral ve süperioru ile komşu olduğu kabul edilen optik sinir, posterior etmoid hücreye bitişik hale gelecektir. Posterior etmoid hücrelerin diseksiyonunda optik sinir travması ve körlük komplikasyonu bu nedenle gelişebilir. Günümüzde bu anatomik varyasyon “*Onodi hücresi*” olarak adlandırılmakta ise de “*sfenoetmoidal hücre*” terimi anatomik bir ifade olması nedeniyle daha tanımlayıcıdır(10).

Sfenoid sinüs:Sfenoid sinüs, sfenoid kemik içinde lokalize bir çift sinüstdür. Sfenoid sinüs, orta hatta yer alan 0,6 mm kalınlığında tam bir kemik septum tarafından ikiye ayrılır. İki sinüs birbirleriyle nadiren bağlantılıdır. Yetişkinlerde sinüs ortalama olarak 20 mm uzunluğunda, 22 mm derinliğinde, 17 mm genişliğinde ve 7,5 ml hacminde dir.

Sfenoid sinüs lateralde optik sinir, internal karotis arter, kavernöz sinüs ve hatta abduzens siniri ile komşudur.Optik sinir, sinüs üst duvarı lateralinde arkaya ve mediale doğru seyreder.Optik sinir, olguların %6'sında sinüs içine girer.%65 vakada optik sinirin altında internal karotis arterin kabarıklığı görülür.Karotis arter üzerinde %25 olguda açıklık bulunduğu bildirilmiştir.Optik sinir ve karotis arter iyi havalanmış sfenoid sinüslerde daha belirgindir.Birçok olguda maksiller sinir, sinüs içinde kabarıklık oluşturabilir.Sfenoid sinüs ostiumu 2-3 mm çapında olup, sinüs ön duvarının üst bölümünde yer alır.Sinüsün taban seviyesinin 11-14 mm yukarısında, nazal septumun ise 4-5 mm lateralindedir.Ostium burun tabanından 30 derece yukarda aranmalıdır (6).

2.3 Burun ve Paranasal Sinüs Histolojisi

Nazal kavite histolojik olarak; olfaktör bölge , respiratör bölge,vestibül ve atrium olmak üzere dört farklı bölgede değerlendirilir. Vestibül, nazal kavitenin ilk 1-2 cm'lik bölümünü oluşturur ve keratinize çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezlerinden zengindir. Vestibül ile orta konka ön kenarı arasında kalan bölge ise atrium olarak adlandırılır. Atriuma gelindiğinde, vestibülün çok katlı yassı epiteli burada transizyonel epitele dönüşür. Olfaktör bölge, nazal kavitelerin üst arka kısmında yerleşmiş, yaklaşık 1 cm'lik bir bölgedir ve bu bölge

olfaktör epitel ile döşelidir. Olfaktör epitel lamina propria üzerine yerleşmiştir ve submukozası bulunmaz. Respiratör bölge ise olfaktör bölge ile atrium arasında uzanan kısımdır. Respiratör mukoza yalancı çok katlı silialı silindirik epitel ile döşelidir. Epitel bazal membran üzerine oturmuş bazal, kolumnar ve goblet hücrelerinden meydana gelir. Bazal hücreler yüzeye kadar uzanmazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyumlar bulunur. İstirahat halindeyken goblet hücrelerinin yüzeyinde mikrovilluslar bulunur. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça ve yavaş yavaş hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur. Mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır, mukus granülü dışarıya atılır, hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir ve yeni evre döngüsü başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğuna yerleşmiştir. Posterior etmoid hücrelerde nerdeyse hiç goblet hücresi yoktur. Sinüsler içinde goblet hücreleri en yoğun olarak ön etmoid sinüste bulunurlar. Bununla beraber ön etmoidlerdeki goblet hücresi yoğunluğu burundakinden tam 15 kez daha azdır (11).

Bazal membran altında submukozada serömüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koana yakınında mevcuttur. Sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar azdır. Hemen sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Bu bezler tüp şeklinde veya birkaç dallı olabilir. Goblet hücrelerinin de yer aldığı kısa bir boşalma kanalıyla yüzeye açılırlar (11) Sinüs mukozası nazal kavite mukozasına göre daha incedir. Epitel daha kısa boyludur. Bazal membran oldukça incedir. Lamina propria yok denecek kadar azdır ve alttaki periostiuma sıkı sıkıya yapışmıştır. Bu şekilde gerçek bir mukoperiosteum oluşturur. Sinüslerdeki submukozada bulunan kılcal damarların fenestraları daha az olup daha az sıvı transüstasyonu olur. (11).

2.4 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Burun fonksiyonları; koku alma, solunum ve savunmadır. Dört çift paranasal sinüsün fonksiyonları net olarak ortaya konulamamış olmakla beraber üzerinde hemfikir olunan görevleri arasında; hava yolu sağlamak, solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak, koku alma, içeri giren havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, kafatasının ağırlığının azaltılması, travma sırasında oluşan şokun absorpsiyonu ile önemli yapıları korumak (orbita, beyin gibi) ses rezonansı , yüz gelişiminde rol oynamak, nazal pasajı nemli tutmak

amacıyla mukus salgılanmasıdır (12). Epitelyal goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler sekretuar bir örtü oluştururlar. Seröz sıvıların iç katmanı havayolu yüzeyindeki elastik viskoz mukusun altını sarar. Bu perisilier sıvı, albümin, IgM, IgG, kompleman faktörlerinden zengindir. Laktoferrin, lizozim, sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve sekretuar IgA (s-IgA) seröz hücre ürünleridir. Mukus hücrelerinden salgılanan glikoproteinler de ayrıca lokal antimikrobiyal savunma için önemlidirler. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında erken sekretuar cevap çoğunlukla ekstravaze olmuş plazma proteinleri ve inflamatuvar mediatörler iken geç dönem cevabında glandular proteinler çoğunluktadır. IgA ve IgG sekresyonlardaki ana immünglobulinlerdir. Plazma proteini IgG mukoza boyunca en çok da bazal membran boyunca bulunur. Diğer taraftan IgA, çoğunlukla submukozal bezlere komşu plazma hücrelerince üretilir. IgA'nın ana görevi havayolunda antijenlerine bağlanarak dokudan mikroorganizmaları uzaklaştırmaktır. Bunun tersine, IgG'nin görevi bakteriyel antijenlerle karşılaştığında inflamasyon oluşturmaktır. (13).Respiratuvar epitel üzerindeki silialar mukus, solunan maddeler ve bakterilerin taşınması için yaklaşık 3-25 mm/dakika hızla çalışır. Bu yolla sinüsler steril olarak tutulur. Bunun dışında NO (nitrik oksit) olarak adlandırılan ve özellikle maksiller sinüs epitelinden üretilen bir madde silier vuruş hızını arttırır ve bakteriostatik etki oluşturur. NO alerjik rinitte artarken kronik rinosinüzit ve Kartagener sendromunda azalır. Bunun dışında pek çok enflamatuvar madde silier motiliteyi etkilemektedir. Bir sinüsün drenajı daima mukosilier aktivite tarafından o sinüsün doğal ostiumuna doğru olmaktadır. Maksiller sinüs sekresyonu da daima sinüsün doğal ostiumu yoluyla boşaltılır. Aksesuar ostium veya cerrahi olarak antral pencere açılmış olsa da sekresyon yine de doğal ostium yolu ile drene olur. Bu nedenle maksiller sinüsteki sekresyon sinüs tabanından başlar ve spiral hareket ile anterior, medial, posterior ve lateral duvarlar boyunca sinüsün süperomedialinde yer alan doğal ostiumuna doğru transport edilir.Ostiumu geçen mukus orta meatusa ulaşmak için oldukça dar ve komplike başka yollardan geçer. Maksiller sinüs ostiumu etmoid infindubulumunun 1/3 arka bölümünün tabanına açılır. Bu yapının medial duvarını unsinat proçes, lateral duvarını lamina paprisea yapar. İnfindubulum da daha önce belirtildiği gibi hiatus semilunaris vasıtasıyla orta meatusa açılır (14). Frontal sinüs aktif olarak iç kısım

mukus transportunun olduğu tek sinüstür. Mukus interfrontal septum boyunca yukarı, sonra frontal sinüs tavanı boyunca laterale, oradan da frontal sinüs tabanı boyunca mediale transporte olur ve frontal sinüsü, ostiumunun lateral yüzü boyunca terkeder. Ancak bir siklusta mukusun tümü sinüsten drene olamaz . Nazal kavitenin lateral duvarında majör iki mukosilier transport yolu vardır. Bu yollardan ilki frontal sinüsün, maksiller sinüsün ve anterior etmoidlerin sekresyonunu etmoid infundibulumunda veya yakınında toplanır. Buradan da unsinat proçesin serbest arka kenarı ve alt konkanın medial yüzü boyunca nazofarinkse doğru taşınır. Bu noktada sekresyonlar östaki tüpü orifisinin anteriorundan ve inferiorundan geçer. İkinci yol ise posterior etmoidlerin ve sfenoid sinüslerin sekresyonlarını drene eder. Sekresyon nazofarinkste östaki tüpü orifisinin posterior ve süperiorundan geçer. Bazen orta konkanın posterior ucunda bu yoldan gelen bir miktar mukus ilk drenaj yoluna katılabilir (15). Normal mukosilier drenajın olabilmesi için ostiumların açık olması gereklidir. Karşılıklı duran iki mukoza birbiri ile temas ederse mukosilier aktivite durur bu da mukusun birikmesine ve sinüzit gelişmesine neden olur(15).Nazal konkaların ritmik konjesyon ve dekonjesyon dönemleri nazal siklus olarak adlandırılır. Nazal kavitenin bir tarafında konjesyon olurken, diğer tarafında dekonjesyon meydana gelir. Nazal siklusta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 2-6 saatte bir yinelenir. Normal populasyonun % 80“inde bu siklus sağlıklı ve aktif olarak çalışır (16).

2.5 Paranasal Sinüslerin Radyolojik İncelemesi

Standart radyografik sinüs grafisi; lateral grafi, Caldwell grafisi,Waters grafisi ve submentoverteks ya da bazal grafi olmak üzere dört yönlügrafiden oluşmaktadır. Ancak günümüzde standart sinüs grafileri sinüzit tanive tedavisinde yeterli olmamaktadır. Standart radyografiler frontal, maksiller,sfenoid sinüslerde hava-sıvı seviyelerini doğru olarak gösterir. Bununla birlikte kronik inflamatuvar hastalığın derecesini göstermede başarılı değildir(17).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT paranasal sinüs anatomisi ve patolojisini en yüksek düzeyde gösteren inceleme yöntemidir. BT mukozal patolojileri göstermedeki başarısı yanında, kronik rinosinüzite predispozisyon oluşturabilen anatomik varyasyonları tespit etmesi 18 açısından önemlidir. Paranasal sinüslerin incelenmesinde aksiyal ve koronal planda kesitler alınır. Daha ziyade koronal plan çekim tercih edilir. Hastanın prone ya da supin pozisyonda yatırıldığı koronal plan çekimde; orbitomeatal hatta dik olarak, frontal sinüs ön kenarından sfenoid sinüs arka kenarı dahil olacak şekilde kesitler elde edilir. Koronal plan osteomeatal kompleksi, kafa tabanı ve etmoid çatı arasındaki ilişkiyi ve orbitalar ile paranasal sinüs ilişkisini optimal şekilde gösterir. BT; endoskopik sinüs cerrahisi öncesi hastanın değerlendirilmesinde altın standard olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir (18). Aksiyal plan orbitomeatal hatta veya sert damağa paralel alınır. Sert damaktan başlar, superiorda frontal sinüs üst düzeyinde sonlandırılır. Aksiyal planda çekilen radyogramlarda; sfenoetmoidal reses, bazal lamella, sfenoid sinüs varyasyonları ve sfenoid sinüs – orbita ilişkisi, eşlik eden subperiostal abse gibi orbital ve intrakranyal patolojiler ve pterigopalatin fossa invazyonu değerlendirilir (13). BT'nin etkin bir şekilde kullanıma girmesi, endoskopik sinüs cerrahisinin gelişimi ve kadavra çalışmaları yapılması, sinonazal kaviteyi detaylı tanımlama olanağı sağlamıştır. Bu bilgiler ışığında tanı ve tedavi protokolleri değişmiş ve tedavide başarı oranları yükselmiştir. Sinonazal incelemede rutin BT inceleme kontrastsızdır. Ancak sinüs kavitesi içeriğini, tümöral dokuya karşı normal doku vaskülaritesini tanımlamada, yumuşak doku lezyonlarının yapısını ortaya koymada, malign neoplazik patolojilerin çevre yumuşak doku ilişkilerinin değerlendirilmesinde kontrast madde kullanılması gerekebilir (19).

Manyetik rezonans (MR)

Manyetik rezonans temelde bir yumuşak doku inceleme tekniğidir. Sinonazal hastalıkların orbita, kavernöz sinüs, karotid arter ve optik sinirler ile ilişkisini değerlendirmede aksiyal kesitler yararlıdır. Ayrıca radyasyona maruz bırakmaması diğer bir avantajıdır. MR'ın en büyük dezavantajı, kemik yapıları net olarak gösterememesidir. MR, mantar enfeksiyonların tanısında çok yararlı

olmaktadır. T1 ağırlıklı pencerelerde hiperdens görüntü mikotik kitle, T2 ağırlıklı MR'dahipodens görüntü vermektedir (19).

2.6 Rinosinüzit Tanımı:

Burun ve paranazal sinüslerin aynı zamanda enflamatuar ve enfeksiyöz süreçlerden etkilenmesi sonucu rinosinüzit(RS) ortaya çıkar (20).Genellikle rinosinüzitler semptomların süresine görealt gruplara ayrıştırılmaktadır. 4 haftadan kısa sürerse akut RS, 4-12 hafta arası sürerse subakut RS, 12 haftadan uzun sürmesi durumunda ve/veya akut alevlenmelerle birlikte olması durumunda kronik RS olarak adlandırılmaktadırlar(21).Bir yıl içerisinde 4 veya daha fazla (her biri 7 günden uzun süren) akut rinosinüzit atağı geçirilmesi rekürren akut rinosinüzit olarak tanımlanır. Akut RS'ler, akut bakteriyel RS ve akut viral RS olarak gruplara ayrılmaktadır.

Nazal poliplerin eşlik ettiği ve etmediği KRS'ler erişkinlerde şu şekilde tanımlanmıştır :

- Burun ve paranazal sinüslerin, biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olan, iki veya daha fazla semptomla karakterize inflamasyonu :
- Yüze ağrı/basınç
- Koku almada azalma veya kayıp

Bu gösterilebilir hastalıkla desteklenmelidir. Endoksojik/radyolojik olarak ;

- Nazal polipler ve/veya
- Başlıca orta meadan olmak üzere mukopürülan akıntı ve/veya
- Başlıca orta meada ödem /mukozal obstruksiyon
- BT değişiklikleri
- Osteomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişiklikler

Meltzer et al. klinik araştırmalarakılavuzluk amacıyla farklı bir sınıflama ortaya koymuşlardır.RS'leri akut bakteriyel varsayılan rinosinüzit, NP'nin eşlik ettiği ve etmediği KRS ve klasik alerjik fungal rinosinüzit olarak 4 kategoride sınıflandırmışlardır.

Bu sınıflama sistemi sayesinde hem hastalar daha kolay kategorize edilmekte hemde enfeksiyonun türü(bakteriyel, viral, fungal)komplikasyonları, radyolojik bulguları ve inflamatuvar markerlerini içeren bilgilerinikapsamaktadır(21). Ayrıca daha ayrıntılı alt grupların oluşturmasından dolayı yeni tedavi ve ilaç çalışmalarınıngelişmesine imkan sağlamaktadır. Yine bu sınıflamada KRS ise nazal polipli(NP) ve NP'siz alt sınıflara ayrılmaktadır. KRS'de NP varlığı uzun süreli medikal tedaviye ve başarılı bir cerrahiye rağmen tedaviye cevap vermeyen, tekrarlayan hastalığın varlığını göstermektedir(22). KRS 'de mukozal eozonifili(ME) varlığı da sıklıkla bir enflamatuvar marker olarak kabul edilir ve hastalığın ciddiyeti ve polip cerrahisi sonrası nükslerden sorumlu tutulmaktadır(23). Bu nedenle KRS histolojik olarak eozinofilik, nötrofilik veya karma olarak da alt sınıflara ayrılabilir. NP'li KRS nazal polipli eozinofilik KRS (EKRS-NP) ve eozinofilik olmayan genellikle nötrofilik veya non-eozinofolik KRS-NP olarak ayrılır(24).

2.6.1 Kronik rinosinüzit epidemiyoloji:

KRS dünya genelinde en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir. Prevalansı %5-15 arasında değişmektedir. ABD'de tahmini olarak yılda 18 milyonun üzerinde hasta hastanelere başvurmakta ve her yedi kişiden biri KRS tanısı almaktadır(25). Buun yanında KRS ; ABD'de antibiyotik reçete edilmiş hastalıklar arasında 5. Sıradadır(26). Toplumda sık görülmesinden dolayı önemli ölçüde iş,güç ve ekonomik kayba neden olmaktadır. ABD'de yapılan bir çalışmada KRS 'li hastaların direk olarak tedavi maliyetleri ve indirek olarak azalmış verimlilik ,iş günü kaybı miktarı birlikte hesaplandığında yaklaşık yıllık 6 trilyon dolarlık bir maliyeti olduğu bildirilmiştir(27). KRS hastanın yaşam kalitesini anlamlı olarak olumsuz etkileyebilir. Genel popülasyona kıyasla KRS hastalarında daha fazla ağrı , daha az istek ve sosyal faaliyetlerde azalma bildirilmektedir.

2.6.2 NP' li KRSEpidemiyolojisi:

Epidemiyolojik çalışmalar nazal endoskopi ve/veya nazalpoliplerin prevalansı hakkındaki anketlerden elde edilen bilgilere dayanır. GenişNP'ler anterior rinoskopi ile görülebilirken, daha küçük NP'lerin teşhisinde nazal endoskopi gereklidir. Bu nedenle, NP'si olduğu iddia edilen hastaların hepsinde

polip olup olmadığının anlaşılması açısından nazal endoskopi yapılmalıdır. NP prevalans tahmininin doğru şekilde yapılabilmesi için bu ön koşuldur(28). Böylece, NP'nin prevalansına yönelik araştırmalar, hasta tarafından bildirilen NP'ye yönelik tahminlerin üstünde sonuç verebilir. Epidemiyolojik araştırmalar doğrultusunda, klinik olarak semptom vermeyen NP veya preklinikk vakalar ile semptomatik NP arasında bir ayırım yapılabileceği düşünülmüştür. Asemptomatik nazal polipler geçici veya sürekli olabilir. Bununla birlikte klinik muayene yapıldık kadar teşhis edilemeyebilirler. Öte yandan, semptomatik hale gelen polipler de sadece anterior rinoskopi ile yapılan muayene sırasında gözden kaçmaları sebebiyle ve/veya hastalar doktora başvurmadıkları için tanı almayabilirler. Tahminen, NP'li KRS'li hastaların 1/3'ünün nazal semptomları için tıbbi yardım almamaktadır.

Johansson ve ark.(28), Skovde, İsveç'te yaptıkları nüfus bazlı bir çalışmada, NP prevalansının toplam nüfusta %2,7 olduğunu kaydetmiştir. Bu çalışmada, NP nazal endoskopi ile teşhis edilmiş ve erkeklerde (2,2/1), yaşlılarda (60 yaş ve üstünde %5) ve astımlılarda daha sık görülmüştür.

ABD'deki hastaneler ve alerji kliniklerinden 1977 yılında alınan yaklaşık 5000 hastaya ait hastaraporlarındaki retrospektif veriler incelendiğinde, NP prevalansının %4,2 olduğu, astım hastalarında ise oranın daha yüksek (%6,7) olduğu görülmüştür(29). Genelde, NP'ler her ırktan insanda görülmekte ve yaşla birlikte daha yaygın hale gelmektedir.

Szczeklik ve ark. (30), 10 Avrupa ülkesindeki 16 klinik merkezde astımın ve KRS'nin doğal seyrini araştırmıştır. Hastalığın ilk semptomu rinitti ve ortalama 30 yaşlarda ortaya çıkmıştır. Pereniyal ve tedavi edilmesi zor özellikteydi ve hastaların %55 inde koku kaybına sebep olmuştur. Ortalama bir hastada, rinit başlangıcından 2 yıl sonra astımın ilk semptomları ortaya çıkmıştır. Aspirin ve/veya diğer NSAİİ'lere karşı intolerans, 4 yıl sonra belirgin hale gelmiştir. NP'ler deneklerin %60'ında yaklaşık aynı zamanlarda teşhis edilmiştir. Rinit, astım, NSAİİ intoleransı ortalama başlangıç yaşı ile nazal polipler arasında yakın bir doğrusal ilişki saptanmıştır.

2.7 NP'li KRS ile ilişkilietkenler

Siliyer fonksiyonda bozulma:

Siliyer fonksiyonun, sinüslerin temizlenmesinde ve kronikinflamasyonun önlenmesinde önemli rolü vardır. KRS'li hastalarda sekonder siliyer diskinezi görülmektedir verestorasyon zaman alsa da, büyük olasılıkla geri dönüşümlüdür(31). Kartegener sendromlu ve primer siliyer diskinezili hastalarda, beklenildiği gibi KRS yaygın bir sorundur ve bu hastaların çoğunlukla uzun bir solunum yolu hastalıkları geçmiştir vardır.

Kistik fibrozis (KF)'li hastalarda siliyanın yapışkan mukozayı taşıyamaması sonucunda siliyer disfonksiyon gelişir ve KRS'ye neden olur. NP'ler KF'li hastaların %40'ında gösterilmiştir(32). Bu polipler genel özellikleri bakımından eozinofilik olmaktan ziyade, genellikle daha nötrofiliktirler.

Alerji

Alerji klasik olarak IgE aracılı cevap olarak kabul etmektedir. Eozinofili her zaman görülmemekle beraber sıklıkla IgE aracılı hipersensitivite nedeniyle oluşmaktadır. Burundaki alerjik enflamasyonun atopik kişiyi KRS oluşumuna yatkın hale getirdiği düşünülmektedir. Her iki durum da prevalans bakımından aynı yükseliş eğilimini paylaşır ve sıklıkla birbirleriyle bağlantılıdır(33). Alerjik rinitte, sinüs ostiumlarındaki nazal mukozanın şişmesi durumunun solunumu engelleyebileceği ve hatta sinüs ostiumlarını tıkayabileceği ve mukus tutulumuna ve iltihabına yol açabileceği varsayılmaktadır(34).

Birçok çalışmada, atopi göstergelerine KRS'li popülasyonlarda daha sık rastlandığını belirtilmektedir. Benninger(35), ayakta tedavi gören KRS'li hastaların %54'ünün deri "prick" testinin pozitif olduğunu kaydetmiştir. ESC ameliyatı olan KRS hastaları arasında pozitif deri "prick" testinin görülme sıklığı %50 ila %84 arasında değişmektedir ve bu oranın çoğunluğu (%60) çoklu hassasiyete sahiptir. Fakat alerjinin KRS'deki rolü diğer epidemiyolojik çalışmalarda araştırılmış ve bu araştırmalar polen mevsiminde polene alerjisi olan hastalardaki enfeksiyöz KRS'nin insidansında hiçbir artışa neden olmadığını göstermiştir(36). Birlikte değerlendirildiğinde, epidemiyolojik veriler alerjik rinitin prevalansının KRS'li hastalarda artış gösterdiğini, fakat alerjinin KRS'deki rolünün belirsiz

kaldığını göstermektedir. Alerji ve KRS arasında açıkça rastgele bir ilişki olduğuna dair somut epidemiyolojik kanıt olmamasına rağmen, alerjinin KRS'ye yardımcı faktör olarak kabul edilememesinin cerrahi müdahalenin başarı olasılığını düşürdüğü bildirilmiştir(37). İmmunoterapi gören alerji hastaları arasında immunoterapiden en çok fayda gördüğünü düşünenler, öyküsünde rekürren rinosinüzit olanlardır. Daha önce sinüs ameliyatı olmuş olan hastaların yaklaşık yarısı tek başına ameliyatın, enfeksiyonun rekürren dönemlerini tamamen ortadan kaldırmada yetersiz olduğuna inanmaktadır(37).

Normal populasyonla kıyaslandığında alerjik riniti olan olguların %0,5 ile 4,5'inde NP vardır. Öte yandan, NP'li hastalardaki alerji prevalansının %54 ve %64 arasında değiştiği kaydedilmiştir(38). Yakın zamanda, Bachert ve ark.(39), NP'de total ve spesifik IgE ile eozinofilik infiltrasyon seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur. Bu bulguların deri "prick" test sonuçları ile bir bağlantısı yoktur.

Astım

Astım NP ile beraber görülen yaygın bir hastalıktır. Astım hastalarının yaklaşık %7'sinde NP'de görülmektedir. KRS ve astım arasındaki ilişki genel olarak uzun süreden beri bilinmekle beraber bu hastalıkları birleştiren patofizyolojik mekanizma hala netleştirilmemiştir. Astım hastalarındaki sinüslerin radyografik anormalliği hakkındaki çalışmalar, anormal sinüz mukozasının oldukça yaygın olduğunu gösterir (40). GA²LEN, 12 ülkedeki 19 merkezde yaşayan ve yaşları 18-75 arasında değişen 52,000 yetişkini incelemiş ve astımın KRS ile güçlü bir bağı olduğunu sonucuna varmıştır. Astımla olan bağı, KRS ve allerik rinitin arasındaki bağdan daha güçlü bulmuştur(41). NP'li KRS ve astımın klinik seyri benzerlik göstermektedir. Hırıltı ve solunum rahatsızlığı NP'li KRS'li hastaların %31 ve %42'sinde mevcuttur ve NP'li KRS'li hastaların %26'sında ve kontrol grubunun ise %6'sında astım olduğu bildirilmiştir.(42). Bunun karşılığında, non-atopik astımda %13'lük ve atopik astımda %5'lik prevalans oranıyla, astım hastalarının %7'sinde NP görülmüştür.

Aspirin duyarlılığı:

Astım hastalarının bir grubunda aspirin veya ilgili bileşiklerinin alımı ile nazal konjesyon veya astım atakları ortaya çıkabilmektedir. Aspirin duyarlılığı olan

hastaların %36-96'sında NP'li KRS mevcuttur(43). Aspirine duyarlılığı olan hastalarda, astım ve NP sıklıkla non-atopiktir ve prevalans 40 yaşın üstünde artar. Astımlı, NP'li ve aspirin hassasiyetli hastaların çocuklarında, kontrol grubunun çocuklarına göre daha sık NP ve rinosinüzit görülür(44).

Kalıtsal faktörleri düşünürsek, HLA A1/B8'in astımlı ve aspirin hassasiyetli hastalardaki insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Zhang ve ark.(45) aspirine duyarlı NP hastalarının çoğunluğunda enterotoksine karşı IgE antikorları bulunabileceğini kaydetmiştir.

Bağışıklığın baskılandığı durum

Bağışıklık sisteminin bozuklukları ile ilişkili durumlar içerisinde, konjenital immun yetmezlikler erken semptomlar ile kendini göstermektedir. Fakat immun sistem bozukluğu daha geç ortaya çıkabilir ve KRS ile birlikte görülebilir. Tedaviye dirençli sinüzit hastalarının geçmişe dönük incelenmesinde Chee ve ark.(46) beklenmedik yükseklikte immun bozukluk insidansına rastlamışlardır.

Genetik faktörler

Genetik faktörler NP'siz KRS aile üyeleri arasında görülmekle beraber, KRS ile ilişkili hiçbir genetik anormalliğe rastlanmamıştır. Fakat genetik faktörlerin KRS'deki rolü, kistik fibrozis(KF) ve primer siliyer diskinezi hastalarında rolü olabileceği belirtilmiştir. Genetik rolün NP'li KRS'de birtakım belirtileri vardır(47).

Gebelik ve endokrin durum

Gebelikte kadınların yaklaşık %20'sinde nazal konjesyon görülmektedir. Bu rahatsızlığın patogenezi henüz netleştirilmemiştir ancak konu hakkında birçok teori önerilmiştir. Östrojene, progesteron ve plasental büyüme hormonunun nazal mukozaya doğrudan hormonal etkilerinin yanı sıra, vasküler değişimler gibi indirek hormonal etkiler de olabileceği düşünülmüştür. Hamilelik rinitinin, RS'e neden olup olmadığı belli değildir. Sobol ve ark. (48), birinci trimesterde gebe kadınların %61'inde nazal konjesyon olurken, sinüzitin sadece %3'ünde olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada, kontrol grubundaki gebe olmayan kadınlarda benzer oranda sinüzit ortaya çıkmıştır. Bunların yanında, KRS'de tiroit yetmezliği görülürken, hipotiroidi hastalarında KRS prevalansı hakkında yeterli çalışma yoktur.

Lokal faktörler

Lokal faktörler sinüs cerrahisinin ilk yıllarında beri geleneksel olarak esas odaktı. Birçok yapısal anomali rinosinüzit ile birlikte olduğu tanımlansa da , lokal faktörler KRS'ye neden olan faktörlerden yalnızca biridir ve nazal anatomik varyasyonlar ile KRS insidansı arasında nedensel bir ilişki yoktur. Osteomeatal kompleks(OMK) deyimini detaylıca tanımlanmış ve literatürde yerini almıştır. OMK anatomik yapıdan ziyade fonksiyonel bir ünedir. Maxiller, frontal ve anterior etmoid sinüslerin drene olduğu yapıların fizyolojik şeklidir. Sinüs drenajının olduğu yolların açıklığı, yeterli mukosilyer disfonksiyon ve drenaj açısından önemlidir. Ostiumların tıkanıklığı sıvı birikimine ve durgunluğa ,sonuçta patojenlerin üremesi için uygun hipoksemik ve nemli ortamın yaratılmasına neden olur.

Sinüs obstrüksiyonu açısından septum deviasyonu, büllöz konka, paradoksal orta konka ve infraorbital hücreler gibi birçok anatomik varyasyon KRS oluşumu için potansiyel risk faktörleri olarak öne sürülmüştür(49).

Dental orijinli KRS, KRS etiyojisi bakımından göz ardı edilmemelidir. Dental orijinli KRS insidansı hakkında kesin epidemiyolojik bilgi edinmek, odontojenik sinüzitin arttığına yönelik birtakım kanıtlara rağmen yeterli çalışma olmaması sebebiyle mümkün değildir(50).

Biyofilmler

Biyofilm; bir yüzeye tutunarak, organize yapılar şeklinde birlikte yaşayan ve birbirleriyle iletişim kurabilen bakterilerin meydana getirdiği kompleks bir organizasyondur. Bakteriler, polisakkarid, nükleik asitler ve proteinlerin oluşturduğu ve ekstraselüler polimerik madde adı verilen matriks içine gömülüdür. Bakteriyel biyofilmler dirençli sinüs hastalığında olası kolaylaştırıcı etkenler arasında düşünülmektedir. KRS popülasyonunda kaydedilen biyofilm oranları muhtemelen tanı yöntemlerindeki farklılık nedeniyle %30 ila %100 arasında değişir(51). *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Moraxellacatarrhalis*'i içeren birçok bakteriyel türler, KRS biyofilmleri ile ilişkilendirilmiştir.

Patojenik birçok bakteri NP'lerin yüzeyinde koloniler kurarak biyofilmler oluşturabilir. Bunlar, NP'deki primer etiyolojik ajanlar değildirama inflamasyonu daha da arttıranyardımcılardır. Klinik olarak, biyofilmlerin bulunduğu NP vakalarında hastalığın daha şiddetli olduğu ve postoperatif sonuçların daha kötü olduğu bildirilmiştir(52).

Çevresel faktörler

Sigara içiciliği ve hava kirliliği rinosinüzit açısından risk faktörleri arasında yer almaktadır. Pasif içiciliğin de son derece yaygın olması KRS ile ilişkili olabileceğini çalışmalarda göstermiştir(53).

Çevresel faktörlerin NP'li KRS'nin oluşumundaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.Hastanın yaşam alanı veya iş yerindeki kirlilikle ilişkili olarak NP'li KRS prevalansında bir fark görülmediği düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yaşam biçimi ile ilgili diğer faktörlerin NP'siz KRS'nin kronikinflamatuvar süreçleriyle alakalı olabileceği görülmüştür. Örneğin; düşük gelir seviyesi olan kişilerde , dahayüksekNP'siz KRS prevalansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(54).

İyatrojenik faktörler

İyatrojenik faktörler, sinüs ameliyatlarının başarısızlığından sorumlu olabilecekleri için önemlidirler. Son zamanlarda artan sinüs mukoseli sayısı, ESC yöntemlerindeki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mukoseli olan 42 hastadan oluşan bir gruptan 11 hastanın,hastalığın ortaya çıkmasındanönceki 2 yıl içerisinde ameliyat geçirdiği gösterilmiştir(55). Cerrahi sonrası başarısızlığın diğer bir nedeni ise, doğal maksiler ostiumdan çıkıp cerrahiyöntemle ayrıca oluşturulmuş antrostomiden geçen mukusresirkulasyonunun artmış persistan sinüsenfeksiyonuriskiyle sonuçlanması olabileceği düşünülmektedir.

Osteit

KRS 'li bazı hasta gruplarında maksimal medikal ve cerrahi tedaviye rağmen şikâyetlerin devam ettiği ve hastalığın tekrarladığı görülmektedir. Bu hasta grubu 'Tedavisi Zor KRS' olarak rinosinüzitlerle ilgili Avrupa durum raporunda tanımlanmaktadır. Bu grup hastalarda sıklıkla sinüs duvarlarındaki kemik yapıda kalınlaşma, yeniden yapılanma alanları saptanmaktadır. Böyle alanlar'osteitis' ve

(neo)osteogenesis olarak da adlandırılmaktadır. Osteit sıklıkla KRS de komplikasyondan çok, patofizyolojik sürecin bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Osteitis ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında kemikteki inflamasyonun patolojik bulgularına odaklanılmıştır. Kenedy ve ark.(56) radyoaktif tetrasiklin kullanarak etmoid sinüslerdeki yeniden yapılanmayı değerlendirmişlerdir. Sinüziti olan grubu normal grupla kıyaslandığında, yüksek kemik aktivitesiyle beraber artmış osteolizis ve neo osteogenezin olduğunu göstermişlerdir. Patolojik olarak bu yeni kemik oluşumu ,fibrozis ve inflamatuvar hücrelere denk gelmektedir.

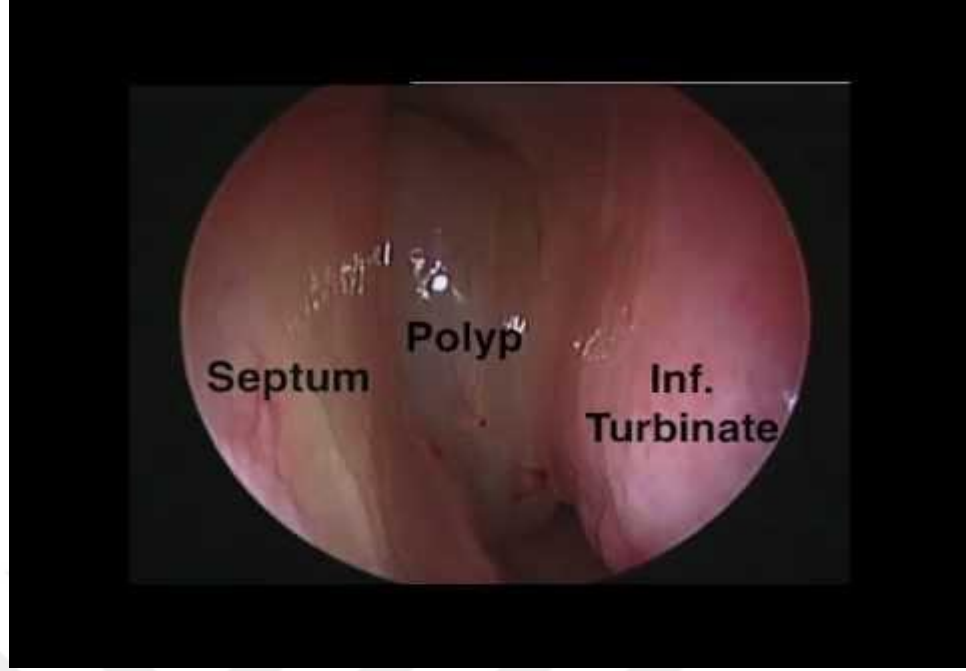
2.8 NP'li KRS Hastalarında Muayene

Anterior rinoskopi

Anterior rinoskopinin tek başına faydası sınırlı olmakla beraber bu olgularda muayenede ilk basamak olmayadevam etmektedir.

Nazal endoskopi

Bu işlem nazal dekonjestan kullanılarak veya kullanılmadan gerçekleştirilebilir. Polipler, ödem, akıntı, kabuklanma veskarlaşma (postoperatif) için tedavi başlangıcında ve tedavi sonrası takip eden düzenli aralıklarda yarı-kantitatif olarak değerlendirilebilir. Nazal endoskopi, anterior rinoskopiye kıyasla nazofarenksin, mukosilyer drenaj yollarının, orta ve üstmeanın daha iyi görüntülenme ve değerlendirilmesini sağlar.



Resim 2: Endoskopik nazal polip görüntüsü

Nazal sitoloji, biyopsi ve bakteriyoloji

Biyopsi genelde neoplazi ve vaskülit gibi daha ciddi ve kötü durumları dışlamak için kullanılmasına karşın günümüzde sitolojinin rinosinüzit tanısında başarılı olduğu ispatlanmamıştır. Teknikler %0,9'luk serum fizyolojikle lavaj, mikroaspirasyon, nazal fırçalar, tek kullanımlık çanak uçlu raspalar veya Gerritsma forsepsi ile alınmış küçük mukozal örnekleri içerir. Bunlar klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak, KRS ve astımlı hastalarda orta meatal ve bronkoalveolar lavajlardan elde edilen hücresel içerikler arasında korelasyon gösterilmiştir.

Bakterilerin belirlenmesi ve tanımlanması için immunohistokimya ve mikrobiyal RNA ve DNA saptanması ve amplifikasyonunu içeren daha özel teknikler mevcuttur. Bakteri biyofilmlerinin gösterilmesi için floresan in-situ hibridizasyon (FISH) ve konfokal mikroskop kullanılır.

Sinüs transilüminasyonu

Bu teknik, 1970'li yıllarda sinüs patolojilerinin görüntülenmesinde ucuz ve etkili bir tarama yöntemi olarak önerilmiştir. Ancak, duyarlılık ve özgüllüğünün olmaması bu tekniğin rinosinüzit tanısında güvenilirliğini azaltmıştır. Balon

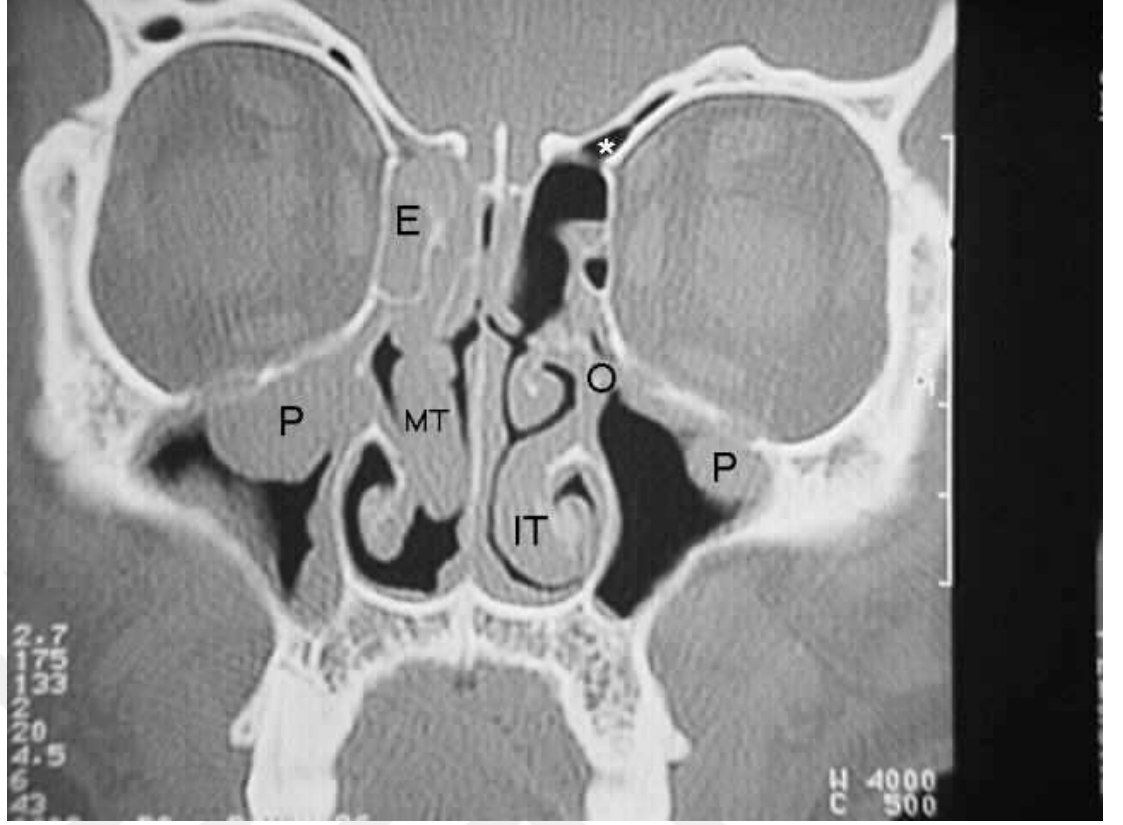
sinoplatinin son zamanlarda tanıtılmasıyla transilüminasyon, kılavuz tellerin uygun yerleşiminin teyiti için kullanılmaktadır.

Görüntüleme

Düz sinüs radyografisinin, düşük maliyet ve daha kolay ulaşılabilir olmasına rağmen, rinosinüzit tanısında faydası kısıtlıdır. Rinosinüzit tanısında, yumuşak doku ve kemikpatolojilerini olandan daha az göstermesi sebebiyle BT ve MRG ye göre daha az faydalıdır. Optimal hava kemik ve yumuşak doku görüntülemesi sunmasından dolayı paranazal sinüslerde BT en çok tercih edilen yöntemdir.

Ancak tek taraflı bulgular ve semptomlar veya diğer ciddi durumlar dışında, hastalığın tanısında ilk basamak olarak düşünülmemelidir. Daha çok başarısızmedikal tedavi sonrası hikâye ve endoskopik muayeneyidestekler. Son zamanlarda, kullanımı son 30 yılda 20 katartan BT ile ilişkili radyasyon maruziyetine çokça ilgi gösterilmiştir(57).

MRG'nin BT'ye göre radyasyon riski yoktur. Yumuşak doku kitleleri ve birikmiş sekresyonlar arasında ayırım yapabilme yeteneği ile daha yüksek yumuşak doku hassasiyeti bulunmaktadır. Bu nedenle, malignite kuşku durumlarda MRG, BT'yi tamamlamaktadır. Sinonazal hastalıklarda evreleme duyarlılığı için BT ve MRG ile yapılan çalışmalarda iki yöntem arasında yakın korelasyon göstermiştir(58).



Resim 3: Nazal polipli KRS hastası BT görüntüsü. (MT- orta konka , IT- alt konka, P - polip, E - ethmoid sinüs, O - maksiller sinus ostiumu, * - frontal sinus)

Mukosilyer fonksiyonu gösteren bazı testler olan nazomukosilyer klirens, silyer vuruş sıklığı, elektron mikroskopisi, nitrik oksit seviyesi, nazal hava yolu değerlendirmesi için yapılan ; nazal inspiratuar tepe akımı, rinomanometri, akustik rinometri, rinositometri ayrıca koku testleri, aspirin provakasyon testleri, laboratuvar değerlendirilmeleri gibi ek tanısal testler geniş bir yelpazede mevcut olmasına rağmen pek çoğu sadece araştırma aşamasındadır.

2.9NP'li KRS'de Medikal Tedavi

Kortikosteroidler

KRS tedavisinde günümüze kadar yakın zamanda onay almış tek bir ilacın olması şaşırtıcı değildir. Nazal steroid spreyler NP'nin tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından son dönemde onaylanmış tek ilaçtır(59). Birçok merkezde, KRS-NP hastalarında uzun yıllardan beri sistemik ve topikal steroid

kullanılmaktadır. NP'ler nazal ve sinüs enflamasyonunun sonucu olduğundan hem topikal hem de sistemik steroidler tedavide etkili bulunmuşlardır. Kortikosteroidler hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve apoptozisi indükleyerek inflamatuvar mediatör konsantrasyonunu düşürür ve inflamatuvar hücre sayısını azaltır. Bu antininflamatuvar etki lenfosit ,eozinofil gibi inflamatuvar hücreler yanında epitelyal ve fibroblast hücrelerini de etkiler.

Topikal steroid tedavisi ile nazal polipozisin hacmini azaltma ve cerrahi sonrası nüksleri yavaşlatma veya önleme bir dereceye kadar etkilidir(60). Polipin hacmi ,nazal kavite ve sinüsler içerisindeki yayılımı,hastanın uyumu, ilacın etkinlik derecesini belirler.

Topikal verilen kortikosteroidlerin sistemik emilimi ölçülebilir olması çocuklarda uzun dönem kullanım ve doz aşımı hakkında uyarıcı önlemler alınmasını sağlar. Sistemik kortikosteroidin kullanıldığı vakalarda yan etkiler daha endişe vericidir. Doku dağılımı, ulaşılabilirlik ve yetersiz konsantrasyonda topikal steroid spreyle inhibe edilmez, bu nedenle sistemik tedavi daha etkili olma eğilimindedir.Sistemik kortikosteroid tedavisinin etkinliği medikal polipektomi ile karşılaştırılmıştır. Özellikle yüksek dozlarda ve/veya uzun tedavilerle daha yüksek komplikasyon riski ortaya çıkar. Bu ciddi yan etkilerden dolayı ,sistemik steroidler dikkatli ve olabildiğince seyrek kullanılmalıdır.

Antihistaminikler

Antihistaminikler alerjik rinitte en sık tercih edilen ilaçlar olmasına karşın KRS-NP'li hastalarda etkinlikleri minimaldir. KRS-NP'li hastalarda en belirgin semptomlar burun tıkanıklığı, hiposmi ve mukus üretimidir. Oral antihistaminikler hapşırık ve kaşıntı semptomlarında etkiliyken, nazal konjesyona etkileri minimaldir. Azelastin topikal bir histamin -1 reseptör antogonostidir. Vazomotor ve alerjik rinit için onaylanmıştır ve nazal konjesyonu ,hapşırığı ,burun akıntısını ve burun kaşıntısını azaltır. Nazal polipozis ve KRS üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Antibiyotikler

Antibiyotikler akut bakteriyel rinosinüzit(ABRS) tedavisinde asıl ilaç olmasına rağmen KRS-NP'deki rolleri tartışmalıdır. KRS'de var olan bakteri ,akut bakteriyel

hastalıktakinden farklıdır ve varlıklarının sebepsel veya kommensal olup olmadığı tartışmalıdır.

KRS’de tanımlanan en yaygın mikroorganizma koagülaz negatif *Staphylococcus*’tur(CNS). Normal bireylerde de eşit olarak var olduğu için patojenik rolü genellikle göz ardı edilmektedir. Gram-negatif enterik basiller (*Pseudomonas aerigonasa, Klebsiellapneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter sp, ve Escherichia coli*) yaygın mevcuttur ve sağlıklı bireylerden alınan kültürlerde nadiren bulunurlar. Bu organizmalar, NP veya bozulmuş mukosilyer klirens gibi konak savunmasındaki altta yatan bir defekten dolayı sekonder enfeksiyona neden olmaktadır. KRS’de izole edilen mikroorganizmaların sıklığı %0 ‘dan %100 ‘e kadar değişir. Bu nedenle NP’li KRS’de neden olarak anerobların önemi açık değildir. Genellikle nötrofilik KRS’nin enfeksiyöz bir olayı temsil ettiği düşünülür. KRS-NP hastalarının büyük kısmı bariz eozinofilik infiltrata sahip olmakla beraber bazı hastalarda özellikle bakteriyel ve viral etyolojiye bağlı olarak ortaya çıkan KRS’in akut alevlenmelerinde ,bakteriler daha klasik bir enfeksiyöz süreci temsil eder. Kültür ve duyarlılık analizleriyle belirlenen antibiyotikler patojenin tam olarak hedeflenmesini sağlar.

Bakterilerin neden olduğu KRS, NP ve mukozal hipertofi ile ilişkili olabilir. Makrolidler; nötrofillerin migrasyonu, adhezyonu ve hareketlerini inhibe etmek için antiinflamatuvar özelliklere sahiptirler.

Makrolidler nötrofillerin migrasyonu, adhezyonun ve hareketlerini inhibe etmek için antiinflamatuvar özellikleresahiptirler. Makrolidler eozinofilik inflamasyonu azaltırlar ,mukosilyer transportu arttırlar ve goblet hücre sekresyonunu azaltırlar. Çeşitli makrolidlerin KRS üzerindeki etkisi inceleyen birçok çalışma semptomlardaki düzelme ,NP’deki küçülme ve proinflamatuvar nazal sekresyon sitokinlerindeki azalma raporları ile yayınlanmıştır(60).

Antilökotrien

Lökotrien(LT) reseptör antagonistleri Cys-Lts reseptörlerini parsiyel bloke ederler. Montelukast ve zafirlukast astım tedavisinde onaylanmış LT reseptör antagonistleridir. Araştırmalar NP’li KRS hastalarında poliplerde gerileme, steroid kullanımında azalma ,genel şikâyetlerde düzelme gibi etkilerle iyileşme

sağladıklarını göstermiştir. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

İntranazal kapsaisin

KRS-NP hastalarında intranazal kapsaisin kullanımı sonrası semptomların şideetinde azalma sağlayan başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Topikal uygulama sonrası nörojenik inflamasyonu bloke ederek nörokininlerde azalma sağladığı gösterilmiştir.

Antifungal tedavi

KRS-NP hastalarında fungal enfeksiyonun rolü tam olarak gösterilmediğinden bu konuda kesin bilgiler bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda fungal enfeksiyonların sıklığından dolayı nazal poliplerin fungal antijenlere karşı antiinflamatuvar etkinlikle oluştuğuna inanılmaktadır. Ancak fungal enfeksiyonların prevalansı net değildir. Yapılan çalışmada Amfoterisin B ile 4 haftalık irrigasyon uygulanan hastaların %39 'unda poliplerin kaybolduğu gösterilmiş olsa da güncel verilere dayanarak, KRS-NP tedavisinde sistemik veya topikal antifungal tedavi önerilmemektedir(61).

İntranazal Furosemid

Aerosolize edilmiş furosemid, akut astım ataklarının tedavisinde kullanılmıştır. Furosemidin anti-astmatik etkisini açıklamak için, kas gevşetici prostaglandinleri arttırması, inflamatuvar hücrelerden mediyatör üretimini engellemesi ve hava yolu epitelinde iyon değişimini düzenlediği gibi, çok sayıda mekanizma öne sürülmüştür. NP'lerin ödemli yapılar oldukları ve lamina propriaya plazma ve su absorbe ettikleri bilinmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda intranazal furosemid kullanımının postoperatif nüksleri azalttığı gösterilmiştir.

İntranazal lizin asetil salisilik asit(LAS)

Nazal polip hastalarının 1/3 ünden fazlası aspirin sensitifdirler. LAS'in invitro olarak nazal poliplerde fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etki göstermektedir. Bir çalışmada LAS kullanılarak postoperatif tedavi ile aspirin toleran ve aspirin sensitif hastalarda rekürrens oranlarının azaltıldığı gösterilmiştir(61).

Aspirin desentizasyonu

Aspirinle alevlenen solunum hastalığı (AASH); NP'li KRS,bronşiyal astım, aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar gibi siklooksijenaz-1 (Cox-1)inhibitörlerine karşı aşırı duyarlılıkla karakterizedir. Tanı, hasta öyküsüne ve aspirin provokasyontestlerine dayanır. AASH hastalarında aspirinin tetiklediği süre 24-72 saat kadar devam edebilir. Bu dönemde hastalar tekrarlayan aspirin uygulamalarınınayanıtsızlaşır ve klinik iyileşme bulguları sergilerler. Bu gözleme dayanarak, pek çok nazal ve oral aspirin desensitizasyon protokolü geliştirilmiştir. Aspirine duyarlı hastalarda sinüs cerrahisinin öncelikli yapılması sonrasında haftalar boyunca uygulanacak desentizasyon uygulamasına geçilmesi önerilmektedir. Bunun nedeni desentizasyona yanıt beklenen doku miktarının azaltılmasına imkân sağlamasıdır. Desentizasyona ara verildiğinde 48-96 saat içinde sensitivite yeniden ortaya çıkar bu nedenle ömür boyu sürmesi gereken uygulamadır(61).

Diğer bazı medikal tedaviler

Mukolitikler, nazal dekonjestanlar , proton pompa inhibitörleri, postoperatifserum fizyolojik duşlar, manuka balı veya fitopreparatlar gibitek çalışmaya veya deneyime dayanan çok sayıdaki topikalveya sistemik ajanın NP'li KRS tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

2.10.NP'li KRS Cerrahi Tedavi

Daha önce açıklanan medikal tedavilerin çoğu etki olarak cerrahi tedaviyi takiben kullanılır ve bu tedavinin ana dayanağı olarak kalır.Tek başına cerrahi tedavi ile hasta sonuçlarındaki uzun dönem düzelmeyi sağlamanın mümkün olmadığı vurgulanmalıdır.Cerrahi tedavi tek başına hastaların nazal mukoza hiperreaktivitesine çözüm sağlamaz, bu nedenle altta yatan patofiyolojik durumu da çözmeye yetmez.Hastanın iflamasyonunu kontrol altına almak için postoperatif medikal tedavi başlanmadıkça ,cerrahi tedavi ile görülen düzelmeler kısa dönemde olacaktır.

NP için yapılan cerrahi tedavide sinüslerin kendi doğal ostiumları aracılığıyla ventilasyon ve drenajların düzelmesini hedefler.

Cerrahi tedavide eskiden snare kullanılarak ya da konservatif yöntemlerle yapılan polipektomiler sık tercih edilirken son 10-15 yıldır ESC gündeme gelmesiyle konservatif metotlar daha az kullanılmaya başlanmıştır.

KRS-NP hastalarındaESC, poliplerin ve polipoid mukozanın temizlenmesi ve sinüs ostiumlarının açılmasını kapsamaktadır. İnflamatuvar dokunun alınması ve inflamasyonu arttıran antijen yükünün azaltılması ve aynı zamanda sinüs havalanmasının ve mukosilyer temizlenmenin artması, ESC'nin nazal polipozis semptomlarının tedavi edilmesindeki olası etkimekanizmalarıdır.

ESC'nin KRS-NP tedavisinde ek olarak cerrahi sonrası uygulanacak topikal ilaçların sino-nazal mukozaya ulaşımını arttırdığıda düşünülmektedir(62).

KRS-NP hastalarında ESC başarısı hastalısız geçen süreye , subjektif semptomların iyileşmesine klinik değişikliğin objektif ölçümüne ve astım gibi ilişkili hastalıkların iyileşmesine göre değerlendirilebilir.

NP'ler KRS hastalarının %20'sinde bulunmaktadır. Klinik, radyolojik ve histolojik verilere göre, NP'li KRS hastalarında, polipsiz olanlara kıyasla mukozal inflamatuvar tepkiler daha yoğundur ve cerrahi sonrasında relaps oranı daha yüksek olma eğilimindedir. Revizyon oranları yüksek olmasına rağmen, NP'li KRS hastaları sinüs cerrahisi sonrasında daha fazla iyileşme gösterebildiği literatürde bildirilmiştir(63).

Geniş bir seride, tıbbi tedaviye dirençli 251 hastaya (NP'li 86 ve NP'siz 165) ESC uygulanmış ve hastalar en az 12 ay izlenmiştir. Semptom skorları her iki grupta da anlamlı derecede düzelmiştir .İki grup arasında, polipsiz hastaların daha fazla iyileşen orofaringeal semptomları dışında, anlamlı bir fark oluşmamıştır(64).

Sonuç olarak KRS-NP hastalarında ESC'nin etkinliğini yüksek kanıt düzeyi ile gösteren objektif ölçekler kadar hastalığa özgü ve genel yaşam kalitesi ölçekleriyle, semptom skorlarında (özellikle nazal obstrüksiyon ve akıntı) iyileşmenin olduğunu gösteren birçok çalışma da mevcuttur.

2.11 Nazal Polip Gelişim Teorileri ve Histopatolojisi

Nazal polip gelişimini açıklamaya yönelik pek çok teori ileri sürülmüştür.

Bernoulli Fenomeni

Bir darlık sonrası basıncın azalması ve mukozanın az basınçlı tarafa emilmesidir. Nazal polipoziste ilk belirti genel olarak lokal mukoza ödemi ve kalınlaşmadır. Etiyolojik faktör devam ederse geniş tabanlı, az veya çok sınırlı, küresel mukoza ödemi alanı oluşur. Bu alan gözyaşı şeklindedir, çünkü yerçekimi etkisiyle içerdiği sıvı aşağı süzülür ve alt serbest kısım genişler. Bunlar genellikle etmoidlerin dar kanallarında oluşur ve en az dirençli tarafa ilerler, basınçtan kurtulan alt kısım genişler. Hapşırık ve nefes alma sırasında oluşan negatif basınç da buna etki eder. Tek bir polip geliştikten sonra etmoid ve meatuslar tıkanır ve yeni poliplerin oluşması için uygun bir ortam oluşur, diğer yarıklar ve sinüslerin de etkileneceği bir kısır döngü ortaya çıkar.

Polisakkarit molekül değişiklikleri

Polip oluşumu kollajen dokulardaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmış, ama analizlerde kollajen miktarının normal olduğu görülmüştür.

Enfeksiyon

Nazal poliplerde ortaya çıkan enflamasyonun nedeni belirsiz olabilir. Genellikle bir enfeksiyon vardır ve etkenler çoğunlukla Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis veya Staphylococcus aureus'tur. Poliplerin bir kısmında eozinofillerden ziyade nötrofil infiltrasyonu olduğu görülür. Poliplerin büyük bir çoğunluğunda aerop bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır; ancak steril kalan olgularda çoktur.

Allerji

Mikroskopik olarak nazal polip mukozasında eozinofiller ve nötrofiller görülür, eozinofil çoğunluklu poliplere eozinofilik polipler, nötrofillerin çoğunluklu olduğu poliplere nötrofilik polipler denir. Eozinofilik poliplerin %30'u atopik bireyler olup, nötrofilik poliplerin %10-15'i atopiktir. Nazal polipli hastaların, burun mukozasının eozinofiller tarafından infiltre edilmesi allerjinin nazal polip oluşumunda rol oynadığını düşündürmüştür. Değişik araştırmalarda, nazal polipoziste allerji insidansının %10, %54, %64 gibi değişik oranlarda görülebildiği bildirilmiştir.

Mukozal temas

Polip oluşumunu uyaran etken enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı, toksin ve beraberinde basınç da olabilir. Bununla birlikte polipler sıklıkla temas noktalarından kaynaklanırlar. Etmoidlerin dar kanallarında karşılıklı mukozaların birbirleriyle teması, basit bir soğuk algınlığı sırasında oluşan ödemle bile ortaya çıkabilir ve polip oluşumunun önünü açabilir.

Bernstein's teorisi

Bu teori viral-bakteriyal mikroorganizmaların konağa etkisi veya sekonder turbulant hava akımı sonucu, sinüs mukozasında veya lateral nazal duvarda ilk oluşan inflamatuvar değişikliğe dayanır. Birçok vakada polipler orta meatustaki kontakt alanlarından, özellikle mukozal inflamasyon olduğu zaman turbulant hava akımına neden olan anterior etmoid alandaki dar yarıktan orijin alır. İnflamasyon sonrası submukozada ülserasyon veya prolapsus olabilir. Bunu yeniden epitelizasyon ve yeni gland formasyonu takip eder. Bu süreç içinde nazal mukozadaki respiratuvar epitelial hücrelerin luminal yüzeyindeki sodyum kanalının biyoelektrik bütünlüğünün bozulmasıyla; fibroblastlarda, vasküler endotelial hücrelerde ve epitelial hücrelerde oluşan yüksek inflamasyona sekonder mukozadan polipköken alır. Bu olaya cevap olarak artan sodyum absorpsiyonuyla oluşan suyun retansiyonu polip formasyonuna neden olur

Vazomotor imbalans teorisi

Bu teori vazokonstrüktör inervasyon eksikliği ve zayıf vaskülarizasyon gibi poliplerin stromasındaki hücre zayıflığına dayanır. Mast hücrelerinin ürettiği (histamin vs.) mediatörlerin neden olduğu detoksifikasyon nedeniyle vasküler regülasyon bozulur ve vasküler permeabilite artar. Bu süreçte üretilenlerin etkisi ile özellikle polip pedinkülünde ve stromasında belirgin ödem gelişip venöz obstrüksiyonla bu durum daha da artar.

Ayrıca otonom sinir sistemindeki denervasyon glandlarda sekretuar aktivitenin düşmesine sebep olur. Bu da nazal mukozada ve nazal poliplerde vasküler permeabiliteyi artırır. Böylece denerve glandlar kistik bir hal alır ve artmış vasküler permeabilite nazal poliplerde irreversibl doku ödemeine neden olur.

Epitelial rüptür teorisi

Bu teori allerjik hastalık veya enfeksiyon gibi durumlarda nazal mukozada

doku turgorunun artmasının neden olduğu epitelyal rüptürü destekler. Bu rüptür poliplerin oluşmasında gerekli lamina propria mukozasındaki prolapsusu gösterir. Polip oluşmasındaki defektler venöz drenaj obstrüksiyonu ve yerçekiminin etkisiyle genişlemedir. Bu teori Bernstein'in teorisine benzerdir. Ancak Bernstein'in bilgilerinin desteklediği sodyum değişimi bu teoride polip gelişiminin açıklanmasında daha az inandırıcı bulunur.

Ne Bernstein'in teorisi ne de Epitelyal Rüptür teorisi inflamatuvar başlangıcı tam olarak tanımlayamamışlardır.

Mantar enfeksiyonu hipotezi (Fungus)

Mayo kliniğinin ileri sürdüğü bu hipoteze göre poliplerin oluşmasından mantarlar sorumlu tutulmaktadır. Mukoza inflamasyonu sonucu dokuda eozinofil artmakta ve eozinofiller, saprofit olarak bulunan, henüz zararsız olan fungusu çevreleyerek, kendileri parçalanmaktadır (degranülasyon yoluyla). Parçalanmış eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkmakta ve toksik proteinler fungusu parçalayarak mukozada hasara neden olmaktadır. Mukozada oluşan hasar ise, zamanla polipleşmeye neden olmaktadır.

Bu hipoteze göre, allerjik fungal sinüzit ve polipozis aynı mekanizma ile birlikte gelmektedir.

Etyoloji ne olursa olsun, nazal poliplerin ilk görüntüsü mukozada sadece sınırlı bir bölgede veya yaygın olarak ödemin oluşması ve mukozanın kalınlaşmasıdır. Eğer etyolojik faktör devam ederse ödem polipleşmektedir. Yerçekiminin etkisiyle, içine su doldurulmuş bir balon gibi ödem, ince sapı ile burun içini dolduran bir kitle haline gelmektedir.

Asetil salisilik asit intoleransı

Nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığının beraberce bulunduğu ASA Triadı=Samter Sendromu, aşırı ödemli veya hiperplastik sinonazal mukozaya ve eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Aspirin duyarlılığı nazal poliplilerin %8'inde mevcutken, aspirin duyarlılığı olan hastaların %35-96'sında nazal polipozis bulunur ve bunlar genellikle tedavisinde sorunlar yaşanan ağır polipozisli olgulardır.

Genetik etkiler

Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi ile birlikte görülen nazal poliplerin

oluşumundan genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır.Kistik fibrozisli olguların %2-29'unda nazal polip vardır ve bunlar çoğunlukla 4-12 yaş arası çocuklardır; polipler normal hastaların poliplerinden farklılık göstermez.Yapılan bir araştırmada nazal polipozisli çocukların %22'sinde kistik fibrozis saptanmıştır.

2.12Nazal Polip Histopatolojisi

Polip birçok dokudan oluşmaktadır.Stroması retiküler bir yapıya sahiptir ve sıvı, damarsal yapılar, glandlar ve inflamatuvar hücreleri barındıran şekilsiz bir maddeyi çevreler.Yüzey epiteli, hatları belirgin olmayan bir bazal membran üzerinde yerleşmiştir.Polibin içerdiği epitel ve inflamatuvar hücreler, polibin gelişimi ile birlikte değişim gösterebilir.

Polip dokusundaki baskın epitel tipi goblet hücreler ve siliyalı hücreleri barındıran psödostratifiye kolumnar silindirik epiteldir. Fakat diğer epitel tipleride polip yüzeyinde bulunabilir.Epitel ve goblet hücre yoğunluğunun değişkenliği, nazal polipler arasında farklılıklar göstermektedir. Hava akımının yarattığı etki ile ön yerleşimli poliplerde arka yerleşimli olanlara göre daha az goblet hücresi gözlenmektedir. Hücresel değişkenliği yaratan diğer faktörler ise, epitel yüzeyleri arasındaki temas, alerji veya enfeksiyon varlığı, büyüme hızı ve süresi, polip yüzeyinde oluşan hasar ve iyileşme olarak sıralanabilir.

Nazal poliplerdeki mukus glandların nazal poliplerin patogenezi ve büyümesinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.Bu glandların yapıları tübüler olup, şekil ve boyut açısından burun içerisinde bulunanlardan oldukça farklıdır.En dikkat çekici olanları, 1-8 mm uzunluğunda olan ve polibin orta veya distal kısmından gelişen uzun tübüler glandlardır.Bunlar polibin sapına doğru, birbirlerine ve polibin uzun çapına paralel olarak büyümektedir.Bu glandların tümü değişik dejenerasyon dönemlerinde gözlemlenmiştir. Gland dejenerasyonu tübüllerin ve duktusun mukus ile tıkanmasının oluşturduğu genişleme ile başlar. Yapılan çalışmalarla immünofloresan teknikler ile polip içindeki glandların salgılama yeteneklerini kaybettiklerigörüntülenebilmiştir.

Nazal polip dokusu içerisinde birçok inflamatuvar hücre ve mediatörler tanımlanmıştır. Eosinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bunların alt grupları, plazma hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar polip dokusu içerisinde gösterilmiştir. Bu hücreler genellikle subepitelial, perivasküler ve periglandüler yerleşimlidir.Polip

dokusunda bulunan inflamatuvar hücre ve mediatörlerin tipi nazal polip patogeneğinde büyük önem taşımaktadır(65).Karakteristik histolojik özelliklere dayanılarak polipler genişçe 4gruba ayrılabilirler; 1. Eozinofilik ödematöz tip (çok sayıda eozinofil içeren ödematöz stroma),

2.Kronik inflamatuvar veya fibrotik tip (özellikle lenfosit ve nötrofillerden, az sayıda eozinofilden oluşan çok sayıda inflamatuvar hücre),

3. Serömüsinöz gland tipi,

4. Atipik stromal tip.

4 histolojik tipten eozinofilik ödematöz tip ve kronik inflamatuvar tip klinik uygulamada en sık karşılaşılanlardır(65).

2.13 Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma

Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir.Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denilmektedir.Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere de antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir(66).

Reaktif oksijen partikülleri tanımı

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar.Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır.Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere "*oksidan moleküller*" veya "*reaktif oksijen partikülleri (ROP)*" da denmektedir (67).

ROP sınıflaması

Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir.Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur.

Reaktif Oksijen Partikülleri

I.Radikaller

Süperoksit radikal (O_2^-)

Hidroksil radikal (OH^-)

Alkoksil radikal (LO^-)

Peroksil radikal (LOO^-)

II.Radikal Olmayanlar

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Lipid hidroperoksit ($LOOH$)

Hipoklorik asit ($HClO$)

III.Singlet oksijen

Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikali oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (68). Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehid (MDA).

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri, süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir (69). Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer ROP grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "*singlet oksijen*" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (67).

ROP kaynakları

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROP'lar oluşur (70).

I-Normal biyolojik işlemler

I.Oksijenli solunum

II.Katabolik ve anabolik işlemler

II-Oksidatif stress yapıcı durumlar

1. İskemi - hemoraji - travma – radyoaktivite- intoksikasyon
2. Ksenobiotik maddelerin etkisi
 - a) İnhale edilenler
 - b) Alışkanlık yapan maddeler
 - c) İlaçlar
3. Oksidan enzimler
 - a) Ksantinoksidaz
 - b) İndolamin dioksigenaz
 - c) Triptofan dioksigenaz
 - d) Galaktoz oksidaz
 - e) Siklooksigenaz
 - f) Lipooksigenaz
 - g) Monoamino oksidaz
4. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5. Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, makrofaj vs)
6. Uzun süreli metabolik hastalıklar
7. Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

III-Yaşlanma süreci

İnfeksiyöz olaylarda başta Staphylococcus aureus gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROP salgılanmasına yol açarlar (71,72).

Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit, myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur (Şekil 1). İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROP'lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa

bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

Antioksidan savunma

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir.

Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir.

Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise ROP'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamağında kırmaktır.Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır.

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar.Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, beta- karoten ve alfa-l antitripsin sorumludur(67).

İn vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma

SOD, süperoksidin hidrojen peroksid'e dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD' un iki izoenzimi bulunur

Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksid ise GPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir.

Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GPx fonksiyona sahiptir. CAT'ın hidrojen

peroksit oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabuledilmektedir.

Bunların yanında E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır.

İn vivo - hücre dışı ortamda antioksidan savunma

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak enzimler, major olarak E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, beta- karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve alfa -1 antitripsin sorumludur (67).

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL- kolesterol) peroksidasyonu aterosklerozun progresyonuna neden olduğu için peroksidasyonu engelleyen E vitamini hücre dışı ortamda önemli bir role sahiptir. E ve C vitamininin düşük plasma konsantrasyonları ile birlikte olan artmış myokardial infarktüs sıklığı bunu kanıtlamaktadır (73,74). Bununla birlikte C vitamini hidrojen peroksit varlığında demir veya bakır iyonlarıyla birlikte reaksiyona girerek oksidan özellik de gösterebilir. Normalde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit hücre dışı ortamda endotel hücreleri, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından oluşturulurlar. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır iyonu varlığında hidroksil grubu gibi daha tehlikeli radikallere dönüşebilir. O halde organizmanın hücre dışı ortamda antioksidan savunma aracı demir ve bakır iyonlarının bağlı duruma getirilmesi olmalıdır. Buna transferrin örnek olarak verilebilir. Demir transport proteini olan transferrin sağlıklı insanlarda % 20 - 30 oranında demir ile yüklüdür. Böylece plasmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sifıra dek düşer. Transferrine bağlı demir lipid peroksidasyon işlemini yapamaz. Demir depo hastalıklarında ise düşük moleküler ağırlıklı demir iyonu kompleksleri lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikali işlemlerini uyararak multi-organ hasarına yol açarlar.

Crush sendromu gibi kas hasarlarından sonra vücut sıvılarında myoglobin ve hemoglobin artar. Hemoglobinin haptoglobine bağlanması veya hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipid peroksidasyonunu azaltır.

Plasmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri, 3 değerlikli ferri demire okside eder. Seruloplasminin ferro-oksidadz aktivitesi demir iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder.

Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albumine bağlanır. İnvivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir.

Hücre dışı ortamda belli başlı antioksidan etkinlik metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarına girmelerini önlemekle sağlanır. Bu ise antioksidan enzimlerle değil E ve C vitamini, transferrin, seruloplasmin, albumin vb. ile gerçekleştirilmektedir. Fakat bütün hücre dışı sıvılarda antioksidanların konsantrasyonları aynı değildir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplasmin plasmaya göre düşük konsantrasyonlarda iken C vitamini plasmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akciğer alveollerinde de C vitamini düzeyi plasmaya göre daha fazladır. Seminal sıvısının ise antioksidan kapasitesi düşüktür.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (75).

Artmış ROP'ların zararları

- Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar,

- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Trombosit agregasyonunu artırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler.

Miyeloperoksidaz

İnsan MPO sentez işleme ve sınıflaması

65 yıl önce Agner, tüberküloz ampiyemli hastaların pürülan sıvısından peroksidaz aktivitesi olan, Fe içeren bir protein izole etmiş ve bu yeni proteini güçlü yeşil rengi nedeniyle verdoperoksidaz olarak adlandırmıştır . Daha sonraki çalışmalar doku ayrışmasını myeloid

hücrelerle sınırlandırmışlar ve buda proteinin myeloperoksidaz olarak yeniden adlandırılmasına neden olmuştur. Agner' in buluşunun 30 yıl sonrasında Klebanoff, MPO'nun oksijen bağımlı öldürücü fagosit aktivitesi olduğuna dair katkıda bulunmuş ve diğer bilimadamlarına bu proteinin doğal immüitedeki spesifik rolünü araştırması için önayak olmuştur. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda MPO'nun antimikrobiyal aktivitesinin nötrofillerin fagolizozomlarında hipoklorik asit ve diğer toksik ajanları üreterek mikropları inhibe edici ve öldürücü etkiye sahip olduğu görülmüştür. MPO hedef moleküllerdeki posttranslasyonel modifikasyondaki etkilerini H₂O₂'yi kullanarak gerçekleştirir. Fagozoma MPO salınımı ile eş zamanlı olarak fagositlerin NADPH bağımlı oksidazı MPO'nun HOCl oluşturması için gerekli olan H₂O₂'i oluşturmak için aktive olur. Hayvan peroksidaz ailesinin diğer üyelerinin her biride (tiroid peroksidaz, laktoperoksidaz ve eozinofil peroksidaz) farklı H₂O₂ kaynakları kullanarak aynı paradigmayı takip ederler (76).

MPO aracılı hasar intrafagozomal mikroplarla sınırlı değildir. HOCl ve deriveleri konak dokusunda aynı oranda hasarlarlar. MPO çeşitli inflamatuvar

hastalıkların (örn; aterosklerozis, demyelinizan SSS hastalıkları ve bazı tümörler gibi) patogenezinde rol oynamaktadır (77).Örneğin; aterosklerotik lezyonlarda peroksidatif olarak aktive MPO tespit edilmiştir (78) ve MPO-katalizli lipoprotein oksidasyonunun kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunmakta olduğu kanısına varılmıştır (79). Bazı epidemiyolojik çalışmalar savunmaktadır ki; aterosklerozun başlangıç ve progresyonuna katkıda bulunan MPO bağımlı biokimyasal olaylarla uyumlu olarak MPO eksikliği olanlarda normal popülasyona oranla daha az kardiyovasküler hastalık görülmektedir (80). MPO'nun inflamatuvar hastalıklardaki rolünün ışığında; peroksidaz ailesi üyelerinin yapı ve fonksiyonları üzerine araştırmalar, çeşitli hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılması, potansiyel tedavi ve korunma yöntemlerinin bulunması konusunda umut vaat etmektedir (76).

MPO depolanması

MPO, doğal immün sistemin dominant etkili hücresi ve akut inflamasyonun başlıca hücresi olan nötrofillerde antimikrobiyal aktivitede etkilidir. Nötrofiller konağın bütünlüğünü tehdit eden mikroplar veya diğer ajanlara karşı hemen cevap vermeye donanımlıdır. Nötrofiller organizmaları öldürmek ve degrade etmek için mikropları fagosomlar içerisine alırlar. Fagosomlar antimikrobiyal ajanların ikmal edildiği organellerdir. Optimal koşullarda nötrofiller mikropların hasarı için fagosomlara bioaktif molekülleri temin etmek gibi farklı hücrel olayları koordine ederler. Fagositozla birlikte H₂O₂ ve diğer reaktif oksijen türlerinin kaynağıolan NADPH oksidaz sistemi aktivasyonu(81,82,83)vegranü içeriğinin salınımı gerçekleşir. Stimülasyonun ardından nötrofiller reaktif oksijen ürünleri ve depolanmış granül proteinlerinin fagolizozom veya ekstrasellüler alana salınımı için hızla organize olurlar(84,85).

Granüositlerin klasifikasyonunda öne sürüldüğü gibi, nötrofiller çok sayıda intrasellüler membrana bağlı granül içerirler. Kemik iliğinde üretimleri sırasında myeloid prekürsörleri en az 3 farklı popülasyonda depo granülleri sentezlerler. Bu granüller peroksidaz aktivitesi ile boyanma gösterip primer veya azurofil granüller olarak adlandırılırlar.2 tipte peroksidaz negatif granül mevcuttur. Lizozom benzeri azurofil granüller, promyelositler tarafından üretilirler ve serin proteaz, lizozomal hidrolazlar gibi çeşitli antimikrobiyal proteinlere ev sahipliği yaparlar (84,85). Bizim için önemli olan bu granüllerde MPO'nun varlığıdır

(85).Hematopoetik hücreler, MPO ve beraberinde lizozim hidrolazlar gibi sitolitik proteinleri depolayan lizozomla bağlantılı organeller içerirler.Bu organeller depolama, sekresyon ve lizozomal aktivitenin kombine olarak gerçekleştirilmesi yeteneğinden dolayı sekretuar lizozomlar olarak adlandırılırlar (86).

Azurofilik granüllere ilave olarak, nötrofiler matürasyonun myelosit aşamasında oluşan sekonder ve tersiyer granüller içerirler. Primer granüllerin aksine bu granüller MPO'dan farklıdırlar ve membranları fonksiyonel olarak önemli olan membran proteinleri (kompleman komponentleri ve formil peptid reseptörleri gibi) için rezervuar görevi görürler . Sekonder granüller, MPO içeren primer granüllere göre çok daha çabuk mobilize olurlar (84,85). Nitekim sekonder granül salınımı doku transmigrasyonu sırasında sırasındaki nötrofil aktivasyonunun bir parçası olarak meydana gelebilir.MPO öncelikli olarak degranülasyon esnasında fagolizozoma salınır ve sınırlı miktarda da ekstraselüler olarak salınır.

MPO ekspresyonu

MPO, ekspresyonu myeloid hücreler tarafından sınırlanan 17.kromozomun uzun koluna 14 kb uzaklıkta olan tek bir gen tarafından kodlanır (87). Kemik iliğindeki granülosit diferansiyasyonu esnasında sadece promyelositler ve promyelomonositler aktif olarak MPO sentezlerler (84,85). Dokuda MPO gen ekspresyonunu ve diferansiyasyonunu çeşitli transkripsiyon faktörleri regüle etmekte ve diferansiyasyonun myelosit aşamasında giren myeloid progenitörde MPO sentezini sonlandırmaktadır. Aynı koordinasyon in vitro olarak HL-60 veya PLB-985 hücreleri gibi insan myeloid prekürsör hücre serileri in vitro olarak kültüre edildiğinde kimyasal olarak granülositik seriye diferansiye olmaya teşvik edilirler. Forbol esterleri veya transretinoik asit gibi diferansiyasyon ajanları saatler içerisinde MPO gen transkripsiyonunda duraklamaya ve MPO biosentezinin ani terminasyonuna neden olurlar. Kemik iliğindeki myeloid prekürsörleri dışında hiçbir non-malign hücrenin MPO protein sentezine dair yayınlanmış veriyoktur.

Promyelositlere ilave olarak monosit prekürsörlerde kemik iliğindeki matürasyon esnasında MPO sentezlerler.Normal ekspresyon myeloid gelişiminin bu aşamasında sınırlandırılmıştır.Dolaşımdaki monositler aktif MPO sentezi

yapmazlar. Dokuda monositlerin makrofajlara diferansiyasyonuna MPO sentezinin down regülasyonu eşlik etmektedir. MPO'nun immünolojik olarak aterosklerotik plaklarda gösterilmesi gibi kanıtlar MPO'nun aterosklerotik hastalığın patogeneğinde bulunduğuna işaret etmektedir(88,89).

Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz Süperoksit dismutaz sistemi, süperoksit anyonunu dismutasyona uğratarak organizmayı korumaktadır.



Süperoksit anyonu serbest radikallerin yer aldığı zincir tepkimesinin kuvvetli bir tetikleyicisi olduğundan SOD, oksidatif strese karşı primer savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. İlk olarak 1938 yılında Mann ve Keilin tarafından mavi-yeşil bakır içeren protein (hemoküprein) şeklinde tanımlanan SOD, 1969 yılında McCord ve Fridovich tarafından süperoksit radikalini katalitik olarak uzaklaştıran eritrosit proteini olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalara rağmen SOD enziminin katalitik olarak etki ettiği başka bir substrata rastlanmamıştır. Aerobik organizmalarda bulunan sitozolik ve mitokondrial SOD türlerinin yanısıra bitki ve bakterilerde değişik SOD türleri bulunmaktadır. Sitozolik SOD yapısında bakır ve çinko, mitokondrial SOD yapısında ise iki mangan yer almaktadır. Lizozom, çekirdek, iç ve dış mitokondrial membran aralığı ve peroksizomlarda CuZn-SOD bulunmaktadır. Aynı tepkimeyi katalizleyen ve bakteri, bitki ile hayvanlarda yaygın olarak bulunan MnSOD ise daha az kararlıdır. E.coli'de bulunan ve daha sonra bazı bitkilerde de saptanan bir başka SOD yapısında ise demir (FeSOD) yer almaktadır. Son SOD tipinde ise aynı dimerik molekülün MnSOD enzimini ve FeSOD enziminin alt birimlerini içeren hibrid bir enzimdir (FeSOD ve MnSOD)(90).

Glutasyon peroksidaz

H₂O₂ ve lipit peroksitlerin glutasyon tarafından indirgenmesini katalizleyen glutasyon peroksidaz ilk olarak 1957 yılında hayvan dokularında

bulunmuştur. Genel olarak bakteri veya yüksek bitkilerde bulunmayan enzim alg ve mantarlarda saptanmıştır. Başlıca sitozolde ve daha az oranda mitokondri matriksinde bulunan GSH-Px, hidrojen peroksidin suya dönüştüğü tepkimeyi katalizlemektedir. Bu tepkime sırasında glutatyonun sülfhidril grubu (GSH) disülfide (GSSG) yükseltgenmektedir.



GSH Px Dört protein alt biriminden oluşan GSH-Px yapısındaki alt birimlerin her birinin aktif bölgesinde selenyum atomu bulunmaktadır. Glutatyon peroksidazın katalitik etkisi sırasında peroksit ile tepkimeye giren selenol (protein-Se), selenik aside (protein-SeOH) dönüşmektedir. Daha sonra yapıya glutatyon bağlanmaktadır. Hayvan dokularında H₂O₂ yıkımını gerçekleştiren ve hidrojen vericisi olarak spesifik şekilde GSH kullanan glutatyon peroksidazlar H₂O₂ dışındaki peroksitlere de etki etmektedir. Bu tepkimeler arasında yağ asidi hidroperoksitlerinin (linoleik ve linolenik asid peroksidasyon ürünleri), kolesterol 7β-hidroperoksidin ve kümen ile t-butil hidroperoksit gibi in vitro enzim aktivitesinin saptanmasında kullanılan bazı sentetik hidroperoksitlerin alkole indirgenmesi bulunmaktadır. Subselüler organelleri bulunmadığı için memeli eritrositlerinde GSH-Px sitozolde bulunmaktadır. Hemoglobin ve SOD tarafından hücrede yavaş bir hızla oluşan H₂O₂ normal koşullarda başlıca GSH-Px tarafından ortamdaki uzaklaştırılmaktadır (90).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ağustos 2017- kasım 2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma grubuna NP nedeniyle ESC operasyonu uygulanan ve intraoperatif nazal polip dokusu alınan 18 yaş üstü 38 hasta, kontrol grubuna ise alt konka hipertrofisi, septum deviasyonu ve nazal valv yetmezliği gibi anatomik sebeplerden dolayı opere edilen ve intraoperatif çıkarılan spesimenden nazal mukoza dokusu alınan 18 yaş üstü 38 hasta dahil edildi.

Çalışma İzmir İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (06/08/2017 karar tarihli ve karar no : 56).

Hastalara nazal polipozis ve kronik rinosinüzit tanısı öykü, fizik muayene, nazal endoskopi ve paranazal sinüs BT ile konuldu. Hastaların ameliyattan önce demografik ve tıbbi öyküsü alındı, yaşı ve cinsiyeti kaydedildi.

Çalışma grubuna daha önce endoskopik sinüs cerrahisi geçirmiş olan hastalar ve nazal polip sebebiyle steroid kullanımı olan hastalar, kontrol grubuna ise rinosinüziti olan hastalar dahil edilmedi.

3.1 Spektrofotometrik Analiz

3.1.1 Miyeloperoksidaz aktivite tayini

Myeloperoksidaz (MPO) nötrofillerde her hücrenin kuru ağırlığının % 5'ini oluşturmakla birlikte, H₂O₂ ve oksiklorürün HClO'ya oksidasyonunu sağladığı bilinmektedir. Ekstrasellüler sıvıya inflamasyon varlığında salınmaktadır. Ayrıca MPO, LDL ile de reaksiyona girmektedir. MPO aktivitesi kolorimetrik analizle 460 nm'de H₂O₂ miktarındaki azalma ile belirlenebilmektedir.

Dokular tartıldıktan sonra kit içeriğinde bulunan reagent 2 solüsyonu homojenat olarak kullanılıp ağırlık volüm oranı 1/19 olacak şekilde karıştırıldı. %5'lik doku homojenatının 0,9 mL si 0,1 mL reagent 3 ile karışması sağlandıktan sonra 37°C'de su banyosunda 15 dk bekletildi. Sonrasında ölçüm gerçekleştirildi.

MPO aktivitesi (U/g doku ağırlığı) = $(OD_{\text{numune}} - OD_{\text{kontrol}}) \div (11.3 \times \text{numune ağırlığı (g)})$

MPO aktivitesi spektrofotometrik yöntemle 460 nm dalga boyunda Myeloperoxidase (MPO) assay kit (Elabscience) kullanılarak ölçüldü

3.1.2 Süperoksit dismutaz aktivite tayini

Süperoksit dismutaz (SOD) vücutta oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin sağlanmasında hayati role sahiptir. Bu enzim süperoksit anyon serbest radikalini uzaklaştırıp hücreleri hasardan korur. SOD aktivitesi bu kitte WST-1 yöntemi ile ölçülmüştür. Ksantin-oksidad ve hipoksantin tarafından üretilen süperoksit radikalini tespit etmek için 4-[3-(4-iyodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolil]-1,3-benzen disülfonatın sodyum tuzu olan suda çözünür tetrazolyum bir detektör olarak kullanıldı. Süperoksit anyonu ile indirgenme oranı doğrusal olarak ksantinoksidad (XO) aktivitesi ile ilişkilidir ve bu reaksiyon SOD tarafından inhibe edilir. Böylelikle, SOD'un inhibisyon aktivitesi bir kolorimetrik yöntemle belirlenebilir. Bu reaksiyon sistemindeki SOD inhibisyon oranı % 50'ye ulaştığında, ilgili enzim seviyesi 1 ünitedir.

Dokular küçük parçalara ayrıldıktan sonra tartılıp buz üzerindeki normal salin solüsyonu ile homojenize edildi (normal salin solüsyonu hacmi (mL): dokunun ağırlığı (g) = 9:1). Doku homojenat 10 dakika 2500 ~ 3000 rpm/dakika 'da santrifüj edildi.

SOD aktivitesi = $(A(\text{Kontrol}) - A(\text{kontrol körü})) - (A(\text{numune}) - A(\text{Numune körü})) / A(\text{kontrol}) - A(\text{Kontrol körü}) \times \%100$ formülü ile bulundu. Dokudaki aktivite miktarı U/mg protein olarak belirlendi.

SOD aktivitesi spektrofotometrik yöntemle Superoxide Dismutase (SOD) Assay Kit (Elabscience) kullanılarak belirlendi. Elisa kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası CV% değerleri sırasıyla 5,5-3,32 dir. Ölçüm limiti 0,5 U/mL'dir.

3.1.3 Glutatyon Peroksidaz aktivitesinin ölçülmesi

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), hidrojen peroksit ayrışmasını katalizleyen önemli bir enzimdir. GSH, membran yapısı ve membran fonksiyon bütünlüğünü koruyan

GSH ve hidrojen peroksit arasındaki reaksiyonu katalize eder. GSH-Px'in aktif merkezi Se-sistein'dir.

% 10'luk doku homojenizatının hazırlanması:

Dokular (0.2 ~ 1 g) normal soğuk serum fizyolojik ile yıkandıktan sonrakını uzaklaştırılıp filtre kağıdı ile kurutuldu. 9 birim hacim homojenizasyon solüsyonu (pH'ı 7-7.4,olan 0.01 mol/L sukroz, 0.01mol/L Tris-HCl, 0.0001mol/L EDTA2Na içeren) veya% 0.86 normal salinsolüsyonu ile ağırlık/hacim oranı 1/9 olacak şekilde alındı. Doku parçaları ve tampon çözelti buzlu su banyosunda homojenize edildi. Hazırlanan %10'luk doku homojenizatu 3000 rp'de 10-15 dk santrifüj edilip süpernatanı ayrıldı.

Deneye başlamadan numunelerin optimumdilüsyon faktörü belirlendi. Farklı konsantrasyonlardadistile su ile seyreltilmiş numuneler ile deney gerçekleştirildi. Seri dilüsyon ile seyreltilmiş numunelerde enzim inhibisyon düzeyi hesaplandı ve optimaldilüsyon faktörü belirlendi.

$$\text{İnhibisyon oranı} = \left(\frac{\text{OD}_{\text{Enzim içermeyen tüp}} - \text{OD}_{\text{Enzim içeren tüp}}}{\text{OD}_{\text{Enzim içermeyen tüp}}} \right) \times \% 100$$

1 ünite enzim aktivitesi dakikada 1 mg protein başına GSH konsantrasyonunda 1 umol/L azalma olarak alındı

Dokudaki GSH-PX aktivitesi= (OD (enzim içermeyen tüp)- OD (Enzim içeren tüp)) / (OD (standart)- OD (Kör)) * Standardın Konsantrasyonu (20 umol/L) x dilüsyon faktörü (5)÷reaksiyon süresi÷/(numunenin protein konsantrasyonu x numune hacmi)

GSH-PX enzim aktivitesi düzeyi spektrofotometrik yöntemleElabscienceGlutathionePeroxidase (GSH-PX) Assay Kit (Elabscience E-BC-K096) kullanılarak üretici protokolüne göre yapıldı.

3.2 İstatiksel Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, ortalama, standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Nazal polip ve kontrol grubunda elde edilen enzim ölçüm

değerlerinin normallik varsayımı Kolmogorov - Smirnov testi ile ölçüldü, daha sonra grup ortalamaları iki örneklem t- testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



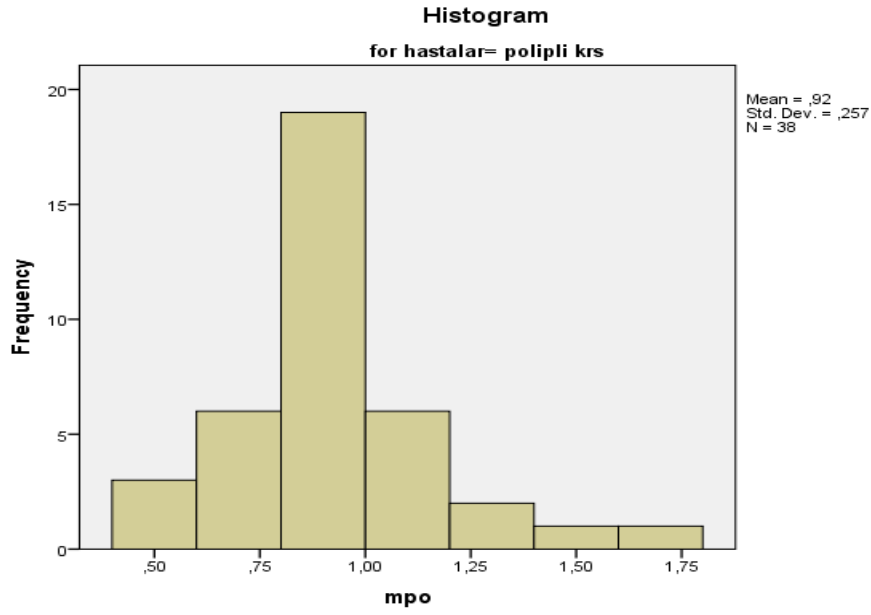
4.BULGULAR

Çalışma, ağustos 2017- kasım 2017 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğinde yapıldı. Kronik rinozinüzitli nazal polipozis nedeni ile ESC uygulanan 38 hasta çalışma grubunu venazal valv cerrahisi ya da konka hipertrofisi nedeniyle opere edilen rinosiznüziti olmayan 38 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma toplam 76 olgu üzerinde yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 13'ü (%34,2) kadın, 25'i (%65,8) erkek hasta, kontrol grubunu oluşturan olguların 14'ü (%36,8) kadın, 24'ü (%63,2) erkekti.Çalışma grubunda yaş aralığı 24-66 (ortalama 45,8) , kontrol grubunda yaş aralığı 19-62 (ortalama 32,1) arasında değişmekteydi. NP'li kadın oranı % 17,1(13) , NP'siz kadın oranı % 18,4(14), NP'li erkek oranı %32,8(25) ve NP'siz erkek oranı %31,5(24) bulundu.

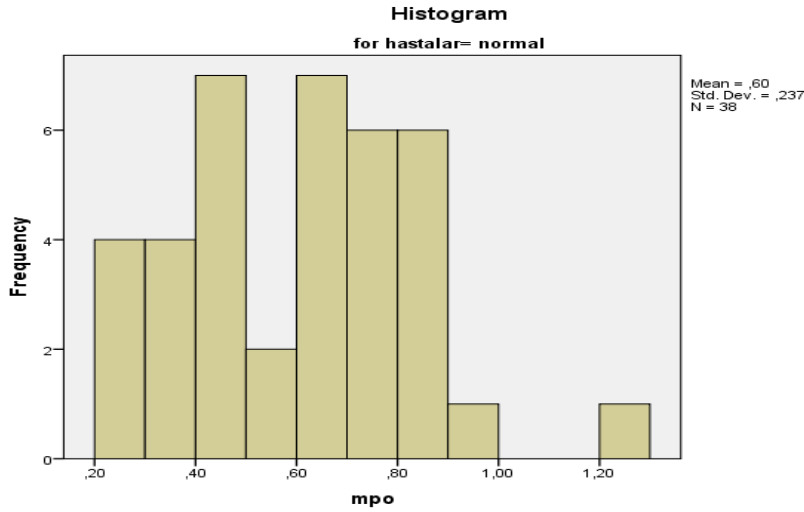


Şekil 1: cinsiyet dağılım grafiği

Çalışma grubunda dokularda ölçülen ortalama MPO düzeyi 0,9182 ng/ml veSD±0,257 idi. Kontrol grubunda dokularda ölçülen MPO düzeyi 0,5991 ng/ml ve SD±0,236 ölçüldü. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda ölçülen MPO düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (p<0,01, %95 CI=0,20-0,43 aralığıdır).

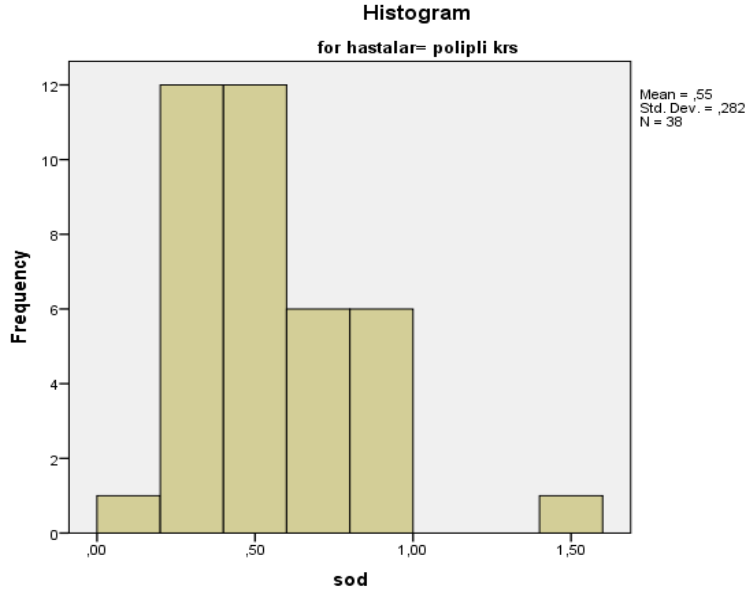


Şekil-2: NP-KRS hastalarında doku MPO düzeyleri ve hasta dağılımı

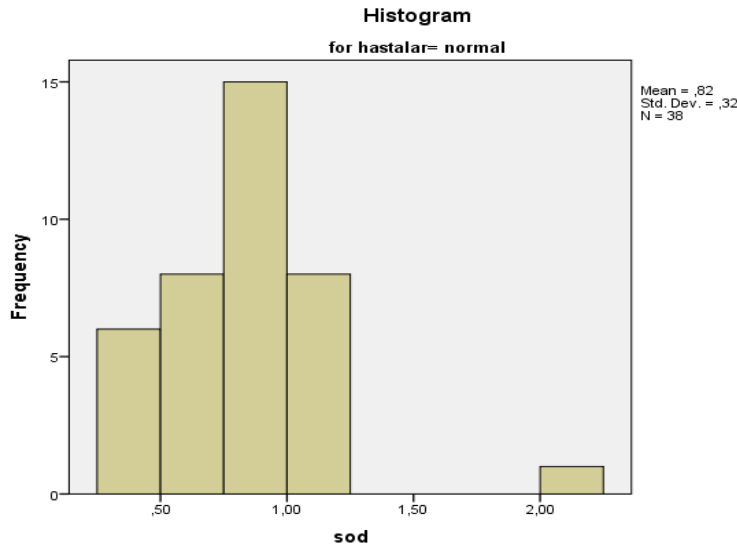


Şekil 3: kontrol grubunda doku MPO düzeyleri ve hasta dağılımı

Çalışma grubunda dokularda ölçülen ortalama SOD düzeyi 0,5517ng/ml, $SD\pm 0,282$ idi. Kontrol grubunda dokularda ölçülen SOD düzeyi 0,8175 ng/ml ve $SD\pm 0,319$ ölçüldü. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda ölçülen MPO düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0,01$, %95 CI=(-0,4)-(-0,12)aralığıdır).

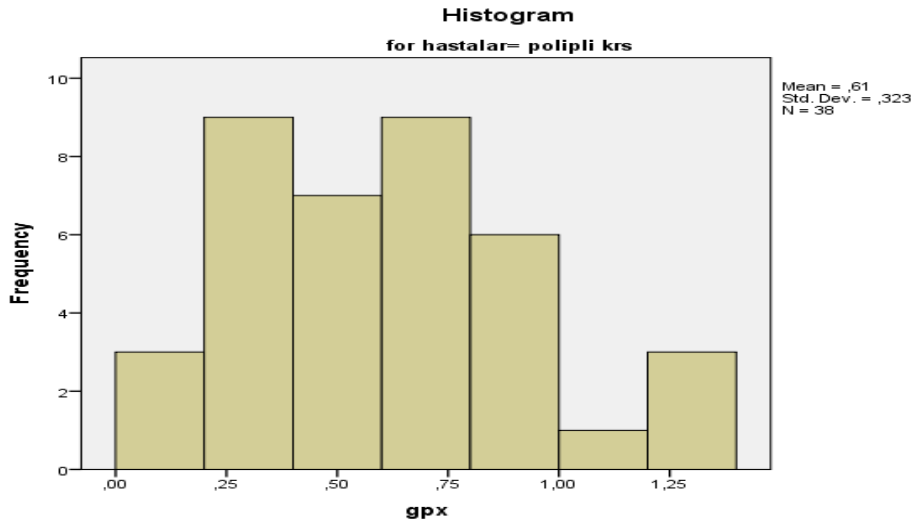


Şekil 4: NP-KRS hastalarında doku SOD düzeyleri ve hasta dağılımı

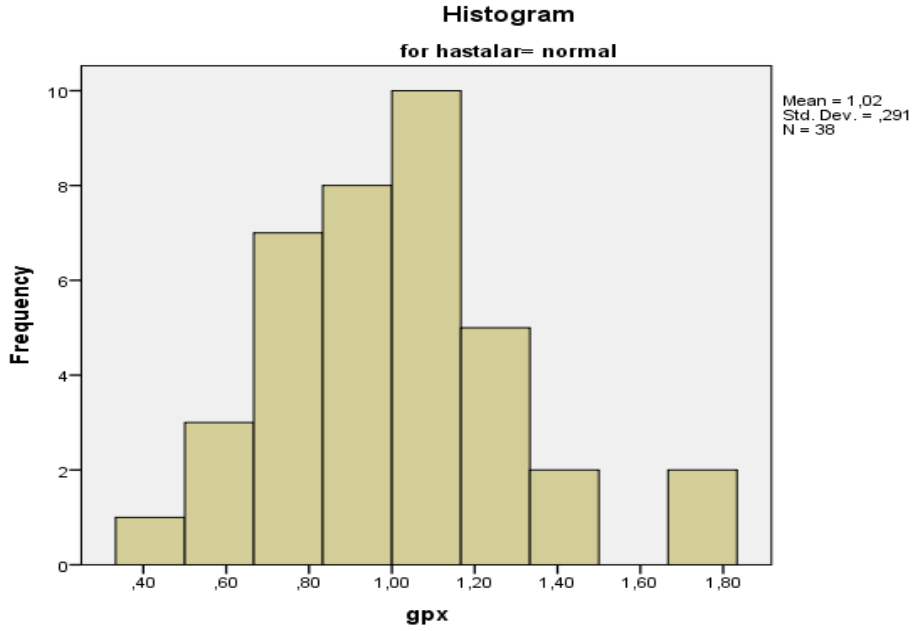


Şekil 5: kontrol grubunda doku SOD düzeyleri ve hasta dağılımı

Çalışma grubunda dokularda ölçülen ortalama GPx düzeyi 0,6139ng/ml, $SD \pm 0,32$ idi. Kontrol grubunda dokularda ölçülen GPx düzeyi 1,0183ng/ml ve $SD \pm 0,32$ ölçüldü. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda ölçülen GPx düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,01$, %95 CI=(-0,54)-(-0,26)aralığıdandır).



Şekil 6: NP-KRS hastalarında doku GPx düzeyleri ve hasta dağılımı



Şekil 7: kontrol grubunda doku GPx düzeyleri ve hasta dağılımı

hastalar		sod	mpo	gpx	yaş
polipli krs	Mean	,5517	,9182	,6139	45,8684
	N	38	38	38	38
	Std. Deviation	,28210	,25670	,32263	10,35106
	Std. Error of Mean	,04576	,04164	,05234	1,67916
normal	Mean	,8175	,5991	1,0183	32,1842
	N	38	38	38	38
	Std. Deviation	,31983	,23656	,29140	9,10852
	Std. Error of Mean	,05188	,03837	,04727	1,47760
Total	Mean	,6846	,7586	,8161	39,0263
	N	76	76	76	76
	Std. Deviation	,32805	,29313	,36698	11,88385
	Std. Error of Mean	,03763	,03362	,04210	1,36317

Tablo 1: MPO, SOD ve GPx düzeylerinin gruplar arasındaki sonuçları (ng/ml)

5. TARTIŞMA

Nazal polipozis, burun ve paranasal sinüslerin mukoz membranlarını 12 haftadan uzun süre tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflame mukozadaki ödematöz kitlelerin nazal kaviteye prolapsusu, nazal obstrüksiyon, sekresyon, anosmi ve baş ağrısı ile karakterizedir. Nazal polipozis, kronik rinosinüzit vakalarının önemli bir kısmına eşlik eder ve yaşam kalitesini bozar. Tüm bunların yanında yıllık sağlık harcamaları açısından ekonomik maliyeti arttırır (91).

Nazal polipozis, histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Patofizyolojisi konusunda; kronik infeksiyon, aspirin intoleransı, immünsüpresyon, biyofilmler, epitelyal bozukluklar, epitelyal hücre defektleri, gen defektleri (KF, primer siliyer diskinezi), inhalen veya gıda alerjileri ve çevresel faktörler gibi çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bununla beraber nazal polip dokularında artmış inflamatuvar mediatörlerin varlığı genel kabul gören bir faktördür. Bu da kronik persistan inflamasyonun etyolojide göz önünde bulundurulması gereken major bir faktör olduğunu göstermektedir (65).

NP'li KRS hastalarının nazal mukozal dokularında artmış nötrofil lökosit düzeyi daha önce yapılan benzer çalışmalarla gösterilmiştir. Nötrofil lökositlerin primer granüllerinden degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO enzimi, H₂O₂ ve Klor (Cl) kullanarak Hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. HOCl, lökositlerde üretilen ve mikrobisid etkiye sahip en önemli oksidandır(92) . Bu serbest oksijen radikalleri normalde immün defansta önemli görevleri vardır ancak aşırı üretildiklerinde bu kez hücre yapısında yer alan lipid, protein, karbondirat ve nükleotidler üzerinde zararlı kimyasal etkileri ortaya çıkmaktadır(93-94).

Yukarda nedenlerden dolayı son zamanlarda nazal polip gelişiminde oksidatif antioksidan sistem arasındaki dengesizliklerin üzerine yoğunlaşmıştır. Oksidatif stress olarak adlandırılan bu durumda kontrolsüzce artan ROP düzeylerine karşın yetersiz antioksidan cevabın olduğu düşünülmektedir.

Çekin ve ark. Oksidatif stres ile nazal polip arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere ESC uygulanan 26 NP'li hastadaki polip dokusu ile alt konka eksizyonu yapılan 14 hastanın nazal mukozal doku örneklerinde MDA ,NO ve SOD seviyelerini karşılaştırmış. Sonuç olarak NP'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla MDA seviyelerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Diğer taraftan NO ve SOD aktivitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş ve oksidatif stress ile nazal polip patogenezi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu kanaatine varmışlardır(95).

Ono ve ark. Eozinofilik kronik rinosinüzitli NP hastalarının epitelyal mukozasındaki SOD ekspresyon seviyesini değerlendirmişlerdir. Çalışma grubu eozinofilik ve non-eozinofilik kronik rinosinüzitli NP hastaları olmak üzere kendi içinde 2 gruptan , kontrol grubu ise hipofiz adenomu ameliyatı esnasında sfenoid sinüs mukozası alınan hastalardan oluşmuştur. Çalışma sonucunda eozinofilik ve non-eozinofilik grubun, kontrol grubuna kıyasla SOD ekspresyonu anlamlı seviyede düşük bulunmuş. Eozinofilik grupta Cu-ZN SOD mRNA, kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük, non-eozinofilik gruba göre ise anlamlı olmayan düzeyde düşük bulunmuş. Yine eozinofilik grupta Mn SOD mRNA hem kontrol grubuna göre hemde non-eozinofilik gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuş. Ec SOD mRNA ise gruplar arasında farklılık göstermemiş. Sonuç olarak düşük SOD ekspresyonu ile NP arasında bağ olduğunu düşünmüşlerdir(96).

San ve ark. NP patogenezi ile prolidaz aktivitesi ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla 60 kişilik çalışma yapmışlar. Çalışma grubu NP nedeniyle ESC planlanan 30 kişilik hastalardan, kontrol grubu ise septoplasti ve konkaplasti yapılacak rinosinüziti olmayan hastalardan oluşturulmuş. Her iki gruptan kan ve doku örnekleri alınmış lipit hidroperoksit (LOOH), prolidaz ve katalaz seviyeleri ölçülmüş. Sonuç olarak kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda LOOH ve prolidaz seviyeleri hem serumda hemde doku örneklerinde anlamlı olarak yüksek , katalaz seviyesi ise anlamlı olarak düşük bulunmuş. Oksidatif stres durumunun NP gelişiminde önemli rolü olduğunu düşünmüşlerdir(97).

Karlıdağ ve ark. NP gelişiminde nitrik oksit (NO) ve SOR'un rolünü araştırmışlar. NP nedeniyle ESC planlanan 41 hastadan alınan polip dokusu çalışma grubunu ve septoplasti, konkaplasti uygulanan 32 hastadan alınan nazal mukozal doku kontrol grubunu oluşturmuş. Çalışma grubunda MDA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. NO seviyesi her iki grupta birbirine yakın bulunmuş. SOD düzeyi ise çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuş. NP gelişiminde SOR varlığına dikkat çekmişlerdir(98).

Bizim çalışmamızda çalışma grubunda dokularda ölçülen ortalama SOD düzeyi 0,5517ng/ml ,SD±0,282 idi. Kontrol grubunda dokularda ölçülen SOD düzeyi 0,8175ng/ml ve SD±0,319 ölçüldü. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda ölçülen MPO düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0,01$, %95 CI=(-0,4)-(-0,12) aralığıdır) ve önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

NP'de ROP ve antioksidanların rolünü araştıran çalışmalar, durumun patogenezinde oksidatif strese karıştığına dair güçlü kanıtlar bulmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmalarda değerlendirilen oksidanların ve antioksidan enzimlerin birçoğu, oksidatif stresin doğru bir şekilde nicelenmesi için yeterli olmayabilir.(99) Bu çalışmaların sonuçlarını açıklığa kavuşturmak amacıyla Bozkus ve ark. NP'liESC uygulanan hastaları incelemiş, serum ve dokuda toplam oksidan statüsü (TOS) ve total antioksidan statüsünü (TAS) ölçen farklı bir yöntem kullanarak oksidatif stresi değerlendirmiş. Çalışma grubu olarak ESC planlanan NP'li 38 hasta, kontrol grubu olarak septoplasti ve konkaplasti yapılan 35 hasta dahil edilmiş, kan ve doku örenkelerinde çalışılmış. Serum TOS, Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik yöntem kullanılarak ölçülmüş (100). Numunede bulunan oksidanlar demirli iyon-oxidanisinin kompleksini ferrik iyonu oksitlemektedir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Demir iyonu, asidik bir ortamda ksilenol portakal ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu numunede bulunan oksidan moleküllerinin miktarı ile ilgilidir. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edilip sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğerleri cinsinden ifade edilmiş($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğer / 1).Serum TAS, Erel tarafından geliştirilen yeni bir

otomatik yöntem kullanılarak ölçülmüş(101). Bu teknikte, en güçlü biyolojik radikal olan hidroksil radikali elde edilmiş. Deneyde, reaktif 1'de demirli iyon çözeltisi, reaktif 2'de bulunan hidrojen peroksit ile karıştırılmış. Hidroksil radikali gibi üretilen kahverengi renkli dianisidinil radikal katyonu gibi ardışık olarak üretilen radikaller de güçlü radikallerdir. Bu yöntem, numunenin hidroksil radikali tarafından başlatılan güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı antioksidatif etkisinin ölçülmesine izin verir. Test% 97'den daha fazla mükemmel hassaslık değerlerine sahiptir. Sonuçlar, mmol Trolox eşdeğeri / l olarak ifade edilmiş. Oksidatif stres indeksi (OSI) TOS'un TAS'a oranı olarak ifade edilmiş. Sonuç olarak , çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla TOS ve OSI anlamlı yüksek bulunurken TAS anlamlı olarak düşük bulunmuş.

Cheng ve ark., nazal polip dokusunda SOD izoformlarını araştırdıkları bir çalışmada, nazal polip dokularında SOD1 ve SOD3 seviyelerini yüksek bulmuşlar, bu bulguların nazal polipte oluşan oksidatif stres hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir. Yazarlar her ne kadar SOD düzeyinin yüksek bulunmasının oksidatif stres hipotezini desteklediğini belirtse de elde edilen bulgular SOD düzeyinin düşük bulunduğu diğer çalışmalarla çelişmektedir(102).

Dağlı ve ark., SOR'un ve antioksidanların nazal polip gelişimindeki etkilerini araştırmak için bir çalışma yapmışlar. Çalışma grubu olarak ESC planlanan NP'li hastalar, kontrol grubu olarakta alt konka ameliyatı yapılacak hastalar dahil edilmiş. Her iki grubun serum örneklerinde retinol, beta-karoten, alfa-tokoferol ve askorbik asit gibi antioksidan düzeyleri ölçülmüş. Plazmalarında ise SOD, GPx ve indirgenmiş glutatyon ve MDA seviyelerine bakılmış. Yine intraoperatif alınan nazal polip dokusu ile alt konka mukozasında MDA, indirgenmiş glutatyon ve alfa-tokoferol düzeylerine bakılmış. Sonuç olarak çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla serum ve doku antioksidan düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunurken MDA seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu çalışma nazal polipozis patogenezinde oksidatif stresin etkisinin olabileceğini ve antioksidanların nasal polipozisteki serbest radikal aracılı doku hasarında koruyucu rolleri olduğunu göstermiştir (103).

Bizim çalışmamızda da; çalışma grubunda dokularda ölçülen ortalama GPx düzeyi 0,6139ng/ml ,SD±0,32 idi. Kontrol grubunda dokularda ölçülen GPx düzeyi 1,0183ng/ml ve SD±0,32 ölçüldü. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda ölçülen GPx düzeyleri anlamlı olarak düşüktü (p<0,01, %95 CI=(-0,54)-(-0,26)aralığıdır). Elde edilen sonucumuz önceki çalışmalarla örtüşmektedir.

NP gelişiminde SOR seviyesinin yüksekliği veya antioksidan seviyesinin düşüklüğü ile ilgili çalışmalar önceki yıllara göre artış göstermektedir. Ancak NP'li hastaların antioksidan tedavi verilerek değerlendirildiği çalışmalar oldukça azdır. Bu konuda Sagit ve ark., NP'li hastalara antioksidan tedavi vermiş ve klinik sonuçlarını değerlendirmiştir. Çalışmada NP li hastaları 2 gruba ayırmışlar; 1.gruba yalnızca intranazal steroid verilerek, 2.gruba ise intranazal steroid + oral yolla vitamin A,C,E ve selenyum verilerek tedavi edilmiş. Her iki grubunda tedavi öncesi ve sonrasında paranazal sinüs BT skorları, endoskopik muayenesi ,serum ve doku örneklerinde çalışılan MDA, SOD, NO ve MPO seviyeleri not edilmiş.Tedavi sonrasında her iki grubunda tedavi öncesine göre BT ve endoskopik skorları, serum ve doku MDA düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş. Ayrıca intranazal steroid + oral antioksidan verilen grubun yalnızca intranazal steroid alan gruba kıyasla serum ve doku MDA seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş.Bu çalışma sonucunda nazal polip tedavisinde kombine verilen antioksidanların tedavi başarısını artırdığı kanatine varmışlardır(104).

Sarısoy ve ark., tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise nazal polip dokusu ile normal sağlıklı nazal mukozal örneklerde epitel ve inflamatuvar hücreler myelopeksidaz (MPO) ile immünohistokimyasal boyanarak boyanma düzeyleri (+,++,+++ olacak şekilde) karşılaştırılmış. Sonuç olarak nazal polip dokusunda boyanma miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuş(105).

Bizim çalışmamızda; çalışma grubunda dokularda ölçülen ortalama MPO düzeyi 0,9182 ng/ml ,SD±0,257 idi. Kontrol grubunda dokularda ölçülen MPO düzeyi 0,5991ng/ml ve SD±0,236 ölçüldü. Kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda

ölçülen MPO düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$, %95 CI=0,20-0,43 aralığıdır). Elde edilem MPO düzeyleri önceki benzer çalışmalarla uyumludur.

Bu bilgiler doğrultusunda NP gelişiminde; kronik inflamasyon zemininde nazal mukozada artan nötrofil lökositlerin kontrolsüzce ortaya çıkardığı SOR'leri sonucu bozulan oksidan-antioksidan denge ve oluşan oksidatif stress sorumlu olabilir. Tedavi olarak antioksidan verilen NP'li KRS çalışmalarının artması bizi daha fazla aydınlatacaktır.



6.SONUÇ

Nazal polip patofizyolojisi hala net olarak ortaya konulamamıştır. Bunun yanında günümüzde ortak kabul gören en önemli etken kronik persistan bir enflamasyon zemininde geliştiğidir. Literatürde son zamanlarda nazal polip patogenezinden oksidatif stressin sorumlu olabileceğini savunan çalışmalar yapılmaktadır.

Bizde çalışmamızda NP sebebiyle ESC uygulanan hastaların polip dokuları ile nazal mukozal hastalığı olmayan ancak anatomik sebeplerden ötürü burun tıkanıklığı yaşayan ve alt konka cerrahisi ya da nazal valv cerrahisi yapılan hastaların mukozal dokularındaki oksidan-antioksidan enzim düzeylerini değerlendirdik. Oksidan enzim olarak MPO, antioksidan olarak ise SOD ve GPx enzimlerini belirledik. Çalışma ve kontrol grubu dokularında spektrofotometrik yöntemle belirlenen enzimlerin düzeylerini ölçtük. Kontrol grubuna kıyasla NP'li grupta doku MPO düzeyi anlamlı yüksek çıktı($p<0,01$). Bunun yanında yine kontrol grubuna kıyasla NP'li grupta doku SOD ve GPx düzeyleri anlamlı düzeyde düşük çıktı ($p<0,01$).

Sonuç olarak çalışmamız, NP gelişiminde oksidatif stress faktörünün önemli rolü olduğunu göstermektedir. NP'in antioksidan enzimler verilerek tedavi edilmesi ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesini içeren çalışmalar nadir düzeydedir. İlerde bu alanda yapılacak çalışmaların, bu konuda bizlere daha fazla bilgi sağlayabilir.

ÖZET

Amaç : Bu çalışmanın amacı, antioksidan enzimler olan SOD ve GPX ile NP dokusunda artmış olduğunu düşündüğümüz serbest oksijen radikallerinin oluşumundan sorumlu MPO enzim seviyelerinin polip dokusu ile sağlıklı nazal mukoza örneklerinde spektrofotometrik yöntemle karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve metod : Çalışmaya toplam 76 olgu dahil edilmiştir.Hasta grubunu NP sebebiyle ESC yapılan ve yakın zamanda steroid tedavisi almayan 38 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise rinosinüziti olmayan, alt konka ya da nazal valv cerrahisi yapılan 38 hasta oluşturmuştur.Nazal polip ve nazal mukoza dokularında MPO, SOD ve GPx enzim düzeyleri karşılaştırılmıştır. Nazal polipozisli grubun kontrol grubuna kıyasla ortalama doku MPO düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun yanında Nazal polipozisli grubun kontrol grubuna kıyasla ortalama doku SOD ve GPx düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç :Sonuç olarak polip dokusunda MPO enzim düzeyinin normale göre yüksek olup, SODve GPx enzim düzeylerinin düşük olması oksidatif stresin nazal polip gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler : Nazal polip , Myeloproksidaz, Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit dismutaz, Oksidatif Stress

SUMMARY

Objective : The aim of this study is to compare the MPO enzyme levels responsible for the formation of free oxygen radicals, which are thought to be increased in NP tissue with SOD and GPX, which are antioxidant enzymes, to the polyp tissue in healthy nasal mucosa samples by spectrophotometric method.

Materials and methods : A total of 76 cases were included in the study. The patient group consisted of 38 patients who underwent ESC due to NP and did not receive steroid treatment in the near future. The control group consisted of 38 patients without rhinosinusitis who underwent inferior concha or nasal valve surgery. MPO, SOD and GPx enzyme levels were compared in nasal polyps and nasal mucosa tissues. Mean tissue MPO levels were significantly higher in the nasal polyposis group than in the control group. Besides, the average tissue SOD and GPx levels compared to nasal polyposis group was significantly lower in the control group.

Results:As a result of this study, higher MPO enzyme levels in polyp tissue and lower SOD and GPx enzymes levels in polyp tissue compared to healthy nasal mucosa shows us that oxidative stress plays an important role in nasal polyp development.

Key words : Nasal polyp, Myeloperoxidase, Glutathion Peroxidase, Superoxide dismutase, Oxidative Stress

KAYNAKLAR

1. Brain TJ. Historical background of nasal polyps. In: Settupane G, Lund V, Berstein J, Tos M, eds. Nasal polyps, Epidemiology, Pathology, Treatment. Rhode Island: Oceanside Publications, 1997:7-15.
2. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:871-6.
3. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis and structure. In: Kennedy W, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management. Hamilton: B.C. Decker. 2001:57-68.
4. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi ;2013:561-562
5. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklinger technique. Philadelphia, PA: BC Decker;1991.
6. Bolger WE. Paranasal Sinüslerin anatomisi. İn: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. Sinüs hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;sf.1-10.
7. Libersa C, Laude M, Libersa JC. The pneumatization of the nasal fossae during growth. Anat Clin 1981;2:265-73.
8. Wang RG, Jiang SC, Gu R. The cartilaginous nasal capsule and embryonic development of human paranasal sinuses. J Otolaryngol 1994;23:239-43.
9. Szolar D, Preidler K, Ranner G, et al. Magnetic resonance assessment of age-related development of the sphenoid sinus. Br J Radiol 1994;67:431-5.
10. Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR, et al. Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;104 (Suppl 167):7-19.
11. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi. 2. Baskı. Ankara: Kutsal Ofset;1999.
12. Lee KJ. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Çeviri editörü: Önerci M, Korkmaz H. 9. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2011.
13. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich JS. Diseases of the Sinuses Diagnosis and Management. 1st ed. Ontario: Decker inc; 2001.
14. Koç C Temel Rinoloji. 1. baskı Ankara: Güneş tıp kitabevi; 2009.
15. Wallace R, Salazar JE, Cowles S. The relationship between frontal sinus drainage and osteomeatal complex disease: A CT study in 217 patients. Am J Neuroradiol. 1990; 11: 183-6.
16. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi ;2013:561-562
17. Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL Jr, Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Feb;150(2):305-11

18. Llyod G.A.S, Lund VJ, Scadding GK. CT of paranasal sinuses and functional endoscopic surgery : a critical analysis of 100 symptomatic patients. *Journal of Laryngology and otology* 1991; 105:181-185.

19. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications: plain film, CT, and MRI. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:165-86

20. Fokkens W, Lund V, Mullol J, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007:1-136.

21. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (Suppl):S1-S31.

22. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*. 2004; 114: 1932-1935.

23. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127: 1102-1105.

24. By Byron J. Bailey - Head and Neck Surgery -- Otolaryngology: 4th (fourth) Edition

25. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 10. 2009;242:1-157.

26. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(Suppl 1):1-45.

27. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193:3-5.

28. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2003 Jul;112(7):625-9.

29. Settiple GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1977 Jan;59(1):17-21.

30. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 Sep;16(3):432-6

31. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *The Laryngoscope*. 1998 Dec;108(12): 1816-23.

- 32.Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2000 Feb;25(1):19-22.
- 33.Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol*. 1998 Nov;112(11):1019-30.
- 34.Stammberger H. *Functional endoscopic sinus surgery*. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
- 35.Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. *American journal of rhinology*. 1992;6:37-43.
- 36.Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:26-8; discussion 9.
- 37.Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001 Jan;124(1):9-15.
- 38.Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*. 1971 Dec;29(12):631
- 39.Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med*. 1984 Feb;77(2):120-4. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Apr;107(4):607-14.
- 40.Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med*. 1987 Dec;147(12):2194-6
- 41.Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis : the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):91-8.
- 42.Downing E. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982;69(2):102.
- 43.Settipane GA. *Epidemiology of nasal polyps*. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
- 44.May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *HNO*. 2000 Sep;48(9):650-4.
- 45.Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2005 Sep;43(3):162-8.
- 46.Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *The Laryngoscope*. 2001 Feb;111(2):233-5.

47.Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science (New York, NY)*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.

48.Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*. 2001 Feb;30(1):24-8.

49. Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988 Sep-Oct;12(5):778-84

50.Hoskison E, Daniel M, Rowson JE, Jones NS. Evidence of an increase in the incidence of odontogenic sinusitis over the last decade in the UK. *J Laryngol Otol*. 2012 Jan;126(1):43-6.

51.Zernotti ME, Angel Villegas N, Roques Revol M, Baena-Cagnani CE, Arce Miranda JE, Paredes ME, et al. Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):380-5.

52. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Qian, Zhang Qi, Han Ye-hua et al. Clinical and histopathologic features of Biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 2012;125, 6:1104-1109

53.Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *American journal of rhinology*. 1999 May-Jun;13(3):203-8.

54. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis—a GA(2) LEN study. *Allergy*. 2011 Apr;66(4):556-61.

55.Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1999 May;116(2):85-9

56. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, et al. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108 (4 Pt1):502–507.

57.Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiat ion exposure. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.

58.Lin HW, Bhattacharyya N, Brenner DJ, Schell B, Bauer RW, Lehnert T, et al. Diagnostic and staging accuracy of magnetic resonance imaging for the assessment of sinonasal disease. Should we be concerned about the rapid increase in CT usage? Low-dose computed tomography of the paranasal sinus and facial skull using a high-pitch dual-source system—first clinical results. Cone-beam imaging: applications in ENT. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):36-9

59.Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127: 1102-1105.

60. Bonfils P, NorÅ's JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. *Laryngoscope*. 2003 Apr; 113(4):683-7. PubMed PMID: 12671429.

61. Martinez-Anton A, De BC, Alobid et al. Corticosteroid therapy increases membrane-tethered while decreases secreted mucin expression in nasal polyps. *Allergy : European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;63(10):1368-76.

62. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *The Laryngoscope*. 2008 Nov;118(11):2078-81.

63. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2006 Oct;31(5):390-8.

64. Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2007 Oct;117(10):1834-8.

65. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003Feb;3(1):1-6.

66. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology Association* 1997; 3-4: 92-95.

67. Lin Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569 - 605.

68. Kour H, Perkins MJ. The free radical chemistry of food additives, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. *Free radicals and food additives*, 1991; New York.

69. McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351 - 357.

70. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526 - 545.

71. Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684 - 697.

72. Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 771 - 778.

73. Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344 (Sep. 17) : 793 - 795.

74. Regnström J, Nilsson J, Tornvall P et al. Susceptibility to low - density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339 (May 16): 1183-6

75. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S.

76. Hansson M, Olsson I, Nauseef WM. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2006 Jan 15;445(2):214-24. Epub 2005 Aug 31.
77. Nauseef WM. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. *Int J Hematol*. 2001 Aug;74(2):125-33.
78. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2000 Jun 15;28(12):1717-25.
79. Hazell LJ, Arnold L, Flowers D, Waeg G, Malle E, Stocker R. Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1996 Mar 15;97(6):1535-44.
80. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol*. 2000;104(1):10-5.
81. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol*. 2004 Feb;16(1):42-7.
82. Babior BM, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys*. 2002 Jan 15;397(2):342-4.
83. Nauseef WM. Assembly of the phagocyte NADPH oxidase. *Histochem Cell Biol*. 2004 Oct;122(4):277-91. Epub 2004 Aug 4.
84. Gullberg U, Bengtsson N, Bulow E, Garwicz D, Lindmark A, Olsson I. Processing and targeting of granule proteins in human neutrophils. *J Immunol Methods*. 1999 Dec 17;232(12):201-10.
85. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*. 1997 May 15;89(10):3503-21.
86. Blott EJ, Griffiths GM. Secretory lysosomes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 Feb;3(2):122-31.
87. Johnson KR, Nauseef WM, Care A, Wheelock MJ, Shane S, Hudson S, Koeffler HP, Selsted M, Miller C, Rovera G. Nucleic Acids Res. 1987 Mar 11;15(5):2013-28.
88. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):437-44.
89. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest*. 1997 May 1;99(9):2075-81.
90. Şahin Y.N: Metabolizma ve Enerji, içinde İnsan Biyokimyası (Ed. Onat T, Emerk K, Sözmey Y), Ankara, Palme Yayıncılık, 2002; 57–80.
91. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol*. 2001 Apr;30(2):93-7.

92. Barrette WC Jr, Hannum DM, Wheeler WD, Hurst JK. General mechanism for the bacterial toxicity of hypochlorous acid: abolition of ATP production. *Biochemistry*. 1989 Nov 14;28(23):9172-8.
93. Shukla GK, Mahajan A, Pandey S, et al. A study of free radicals and scavenging enzyme in tonsillitis. *Boll Chim Farm* 1996;135:653-5.
94. Delibaş N, Doğru H, Döner F, Gedikli O, Tahan V. Presbiakuzi ve serbest radikaller. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1996; 4:8-11.
95. Cekin E, İpcioglu OM, Erkul BE, Kapucu B, Özcan O, Cincik H et al. The association of oxidative stress and nasal polyposis. *J Int Med Res* 2009;37:325–30.
96. Ono N, Kusunoki T, Miwa M, Hirotsu A, Shiozawa K, Ikeda. Reduction in Superoxide Dismutase Expression in the Epithelial Mucosa of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:173–180
97. San I, Ulas T, Bozkus F, İyneri I, Yesilova Y, Sezen H, Aksoy N. Prolidase activity and oxidative stress parameters in patients with nasal polyps. *Clin Ter*. 2013 May-Jun;164(3):209-13.
98. Karlıdağ T, İlhan N, Kaygusuz I, Keles E, Yalçın S, Yıldız M. Roles of free radicals, nitric oxide, and scavenging enzymes in nasal polyp development. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:122–6
99. Uneri C, Öztürk O, Polat S, et al. Determination of reactive oxygen species in nasal polyps. *Rhinology*. 2005;43:185–189
100. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103–1111
101. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112–119
102. Cheng YK, Hwang GY, Lin CD, Tsai MH, Tsai SW, Chang WC. Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients. *Laryngoscope* 2006;116:417–22
103. Dagli M, Eryılmaz A, Besler T, et al: Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. *Laryngoscope* 2004; 114: 1200 – 1203.
104. Sagit M, Erdamar H, Saka C, Yalcin S, Akin I. Effect of antioxidants on the clinical outcome of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 2011 Aug;125(8):811-5.
105. Sarisoy BA, Eken M, Oktay AZ, Paksoy M, Sanli A. Myeloperoxidase expression in the pathogenesis of nasal polyps. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jul; 63(3):260-3.

