

T.C.
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

**ANTİ VASKÜLER ENDOTELYAL
BÜYÜMEFAKTÖRÜ
BEVUCİZUMAB'IN
NAZAL POLİPOZİS VE NAZAL MUKOZA
ÜZERİNE ETKİLERİ**

ONUR ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

NADİR YILDIRIM

KÜTAHYA-2016

DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	Onur ERDOĞAN
Anabilim/Bilim Dalı	KBB-BBC
Tez Başlığı	ANTİ VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ BEVUCIZUMAB'IN NAZAL POLİPOZİS VE NAZAL MUKOZA ÜZERİNE ETKİLERİ
Sınav Tarihi	07 / 10 / 2016

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Nadir YILDIRIM

Prof. Dr. Ş. Armağan İNCESULU

Yrd. Doç. Dr. Ali GÜVEY

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
Kısaltmalar	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Burun ve Paranasal sinüslerin embriyolojisi.....	2
2.2.Burun anatomisi	2
2.2.1 Etmoid İfundibulum	4
2.2.2 Ostiomeatal ünite	4
2.3. Paranasal sinüslerin anatomisi:	5
2.3.1 Maksiller sinüs (Highmore'un antrumu).....	5
2.3.2 Frontal sinüs ve nazo-frontal reses.....	5
2.3.3 Etmoid sinüsler (hücreler).....	6
2.3.4 Sfenoid sinüs	7
2.4. Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi ve Mukosiliyer Aktivite	8
2.5 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	10
2.5.1 Sempatik ve Parasempatik İnervasyon.....	10
2.6 Burnun fonksiyonları	10
2.7 Paranasal sinüslerin fonksiyonları	11
2.8. Nazal Polipozis.....	11
2.8.1 Nazal polipozisin tanımı	11
2.8.2 Nazal polip epidemiyolojisi	11
2.8.3 Nazal polip histopatolojisi	12

2.8.4 Nazal polip etyopatogenezi	12
2.9. Patogenezde mediatörlerin rolü.....	17
2.10 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF).....	18
2.11 Klinik	19
2.12.Tanı	20
2.13 Ayırıcı Tanı:	22
2.14 Tedavi.....	22
2.14.1 Antibiyoterapi	23
2.14.2 Kortikosteroidler	23
2.14.3 Lökotrien antagonistleri	24
2.14.4. Antifungal tedavi.....	25
2.14.5 Cerrahi tedavi.....	25
2.14.6 Yeni (antimediatör) tedaviler	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1 Etik kurul onayı.....	27
3.2 Nazal mukoza örneği alınacak hastaların seçimi	27
3.3 Nazal polipozisli hasta seçimi.....	27
3.4 Nazal mukoza örneklerinin elde edilmesi	27
3.5. Nazal polip örneklerinin elde edilmesi	28
3.6.Örneklerin nakli	28
3.7.Hayvan seçimi.....	28
3.8. Farelerin gruplara ayrılması, İmplantasyon ve Sakrifikasyon	29
3.9. Anestezi ve analjezi ve antibiyoterapi.....	32
3.10. Anti-VEGF uygulanması	32
3.11. Histopatolojik inceleme	33
3.12. Sonuçların değerlendirilmesi	34

4. BULGULAR.....	35
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR.....	52
KAYNAKLAR	53



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Sitokinler ve büyüme faktörlerinin polip patogenezindeki rolleri (Micozkadioglu et al. 2003)

Tablo 2: Nazal poliplerin klinik sınıflaması

Tablo 3: H&E boyama sonrası enflamatuvar parametrelere (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonunun yoğunluğu, vasküler proliferasyon, epitelyal ve subepitelyal dokuların kalınlığı ve fibroblastların sayıları) göre nazal poliplerin skorları (0-4 arasında)

Tablo 4: Nazal mukoza örneklerinin H&E boyama sonrası enflamatuvar parametrelere (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonunun yoğunluğu, vasküler proliferasyon, epitelyal ve subepitelyal dokuların kalınlığı ve fibroblastların sayıları) göre nazal poliplerin skorları (0-4 arasında)

Tablo 5: Mide toksisite skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skorlandı.(0-3 arasında).

Tablo 6 : Akciğer toksisite skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skorlandı.(0-3 arasında).

Tablo 7: Böbrek toksisite skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skorlandı.(0-3 arasında).

Tablo 8: Karaciğer toksisite skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skorlandı.(0-3 arasında).

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Burun lateral duvar anatomisi

Şekil 2: Paranasal sinüsler ve ostiomeatal kompleks

Şekil 3: Agger nasi hücresi

Şekil 4: Haller hücresi

Şekil 5: Onodi hücresi

Şekil 6: Frontal hücre

Şekil 7: Sfenoid sinüs arka duvarında internal karotid arter ve optik sinir

Şekil 8: Sfenoetmoideal reses

Şekil 9: Nazal mukoza **a.** histolojik kesitlerde lamina proprianın yapısı **b.** silia ve mikrovillusların elektron mikroskopik yapısı

Şekil 10: Paranasal BT

Şekil 11: Paranasal BT

Şekil 12: Nude CD-1'a yapılan vertikal insizyon sonrası subkutan cep açılması

Şekil 13: Nazal polip Nude CD-1'a açılan cebe yerleştiriliyor

Şekil 14: İmplantasyon sonrası nazal polip ve mukozanın görünümü

Şekil 15: *Alzet* pompası ve doku implantasyonu sonrası görünüm

Şekil 2: 2006 model *Alzet* pompası

Şekil 173: Kontrol grubu polip dokusunda inflamasyon ve epitel değişiklikleri (H&E boyama X200 büyütme).

Şekil 4: Topikal ilaç grubu, nazal polipte epitel hiperplazisi azalmış, epitel altında iltihabi infiltrasyon ve fibrozis azalmıştır (H&E Boyama X200).

Şekil 19: Sistemik ilaç uygulanan grup, nazal polipte epitel düzenli görünümde olup, epitel altında minimal iltihabi infiltrasyon görülüyor (H&E Boyama X200).

Şekil 20: Kontrol grubu nazal mukoza, yüzey epiteli hiperplastik görünümündedir. Epitel altında yoğun iltihabi infiltrasyon ve fibrozis mevcuttur (H&E Boyama X200).

Şekil 21: Sistemik ilaç uygulanan grup nazal mukoza örneği, epitel düzenli görünümde, stromada minimal inflamasyon bulguları izleniyor (H&E Boyama X200).

Şekil 22: Topikal ilaç uygulanan grupta epitel düzenli görünümde, stromada minimal inflamasyon bulguları izleniyor (H&E Boyama X200).

Şekil 24: Böbrekte minimal toksik hasar: tübüllerde vakuoler değişiklikler, stromada konjesyon, minimal iltihabi infiltrasyon (H&E boyama, X200 büyütme)

Şekil 53: Midede toksik hasar. Stromada minimal inflamasyon bulguları (H&E boyama, X200 büyütme)

Şekil 24: Böbrekte minimal toksik hasar: tübüllerde vakuoler değişiklikler, stromada konjesyon, minimal iltihabi infiltrasyon(H&E boyama, X200 büyütme)

Şekil 6: Karaciğerde minimal toksik hasar, Hepatositlerde minimal dejenerasyon, minimal portal inflamasyon sinuzoidlerde dilatasyon (H&E boyama, X200 büyütme)

Kısaltmalar

VEGF : *Vascular endothelial growth factor* (Vasküler endotelial büyüme faktörü)

NP: Nazal polip

CD: *Cell definition* (Hücre belirleyici)

FGF: *Fibroblast growth factor* (Fibroblast büyüme faktörü)

TGF- β : *Transforming growth factor beta* (Dönüştürücü büyüme faktörü beta)

Staf.: *Staphylococcus*

IL-1b : İnterlökin 1b

TNF- α : *Tumor necrosing factor alfa* (Tümör nekroz faktörü alfa)

IL-5: İnterlökin 5

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

RANTES: *Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*
(aktivasyon ile düzenlenen, normal T-hücresi ekspresyonu ve salınımı)

ICAM-1: *Intercellular adhesion molecule 1* (İntersellüler adezyon molekülü-1)

Kda: Kilodalton

NPDF: *Nasal polyp-derived fibroblast* (nazal polipten üretilmiş fibroblast)

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

COX: Siklooksijenaz

Teşekkür

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, gerek asistanlık eğitimim süresinde gerek tez çalışma ve yazım sürecinde her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nadir Yıldırım'a, ihtisasım süresince desteklerini benden esirgemeyen, değerli bilgilerinden, tecrübelerinden ve önerilerinden faydalandığım desteğini, yardımlarını ve fikirlerini hiçbir zaman unutmayacağım Doç. Dr. Fatih Oğhan, Doç. Dr. Cüneyt Kucur, Yrd.Doç.Dr. İsa Özbay ve Yrd.Doç.Dr. Ali Güvey'e, uzmanlık eğitim süresinde bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım, birçok ameliyatı bana ilk kez öğreten Op. Dr. Aylin Zorlu'ya ve gereğinde bir arkadaş gibi yaklaşan Op. Dr. Ahmet Uluat'a desteklerini esirgemeyen Op.Dr. Semra Külekçi, Op.Dr. Ömer Genç'e ve Op.Dr. Fatma Kocacan'a, asistanlığa birlikte başladığımız, hertürlü sıkıntıyı birlikte göğüs gerdiğimiz, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli arkadaşım Dr. Sinan Aksoy'a, tez çalışmamda Histopatolojik değerlendirmeleri yapan Yrd. Doç. Dr. Ayşenur Değer'e, Ankara Mevki Asker Hastanesi KBB Bölümünde yaptığımız operasyonlarda bize yardım eden Op. Dr. Çağrı Kıvrakdal ve Op. Dr. Fatih Arslan'a, tez çalışmamızın ekonomik desteğini sağlayan Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Koordinatörlüğüne, tezimizin gerçekleştirilmesinde deney hayvanlarının sağlanması, bakımı ve barındırılması konusunda yardımcı olan başta Veteriner Hekim Salih SALAR tüm çalışanlarına, tezimizin gerçekleştirilmesinde her türlü sarf malzemesi temini ve histopatolojik preparat hazırlanmasında desteği bulunan MER-TER Medikal 'den Sayın Yücel ve Mehmet Kartalcı'ya, tez olgularının operasyonların hızla yapılmasında emeği geçen Uz. Dr. Tuba Kuvvet Yoldaş'a ve tüm anestezi teknisyenleri ve ameliyathane personeline, Kulak Burun Boğaz servisimizin değerli sekreteri Ferah Kocanalbant'a, hastalarımızın preoperatif hazırlıklarını ve postoperatif bakımlarını birlikte yaptığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma, polikliniklerde birlikte çalıştığımız tüm sekreter arkadaşlarıma, tezde yer alan şekillerin kullanımına izin veren Nobel Tıp Kitap Evlerin'den Ersal Bingöl'e

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen canım anneme, babama, ağabeyime ve değerli eşime **en içten teşekkürlerimi sunarım.**

ANTI VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ BEVUCIZUMAB'IN NAZAL POLİPOZİS VE NAZAL MUKOZA ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Nazal polipozis prevalansı yüzde bir ile yüzde dört arasında değişmektedir. Etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılammıştır. Doku kültür çalışmalarında vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) nazal polipoziste ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. VEGF'nin angiogenezi ve kapiller permeabiliteyi artırdığı gösterilmiştir. Hastalığın tedavisinde tıbbi ve cerrahi birçok yöntem denenmesine karşın halen nüksler görülebilmektedir. Nazal mukoza hastalıklarından inatçı epistaksislerle seyreden herediter hemorajik telenziektazide de anti-VEGF kullanımı bildirilmektedir. Çalışmamızın hipotezi, anti-VEG'nin neovaskularizasyonu azaltarak nazal polip oluşumunu ve gelişimini önleyebileceği öngörüsüne dayanmaktadır. Bu maksatla hücrel immünitesi baskılanmış deney hayvanı (fare) modeli kullanıldı. İlacın nazal polipoziste etkinliği incelenirken, nazal mukoza üzerindeki etkilerini ve sistemik yan etkilerini de araştırmayı amaçladık.

Yöntem: İnsanlardan elde edilen normal nazal mukoza ve nazal polip dokuları zenograft yöntemiyle hücrel immünitesi olmayan *Nude CD-1* farelere implante edildi. Sekiz fareden oluşan birinci grup kontrol grubu olarak alındı ve herhangi bir ilaç uygulanmadan nazal polip ve nazal mukoza örnekleri implante edildi. Sekiz farelik ikinci gruba sistemik (intraperitoneal) anti-VEGF bir ilaç olan (bevacizumab) uygulandı, üçüncü sekiz farelik gruba sadece nazal polip dokusu implante edildi ve ilacı polip üzerine uygulamayı sağlayan Alzet pompası ile topikal bevacizumab uygulandı ve son 8 farelik gruba sadece nazal mukoza implante edilerek Alzet pompası ile topikal olarak bevacizumab uygulandı. Tüm gruptaki hayvanlar implantasyonu izleyen altıncı haftanın sonunda sakrifiye edilerek implante edilen polip ve nazal mukoza dokuları ve iç organ örnekleri çıkarılmak suretiyle histopatolojik inceleme için gönderildi.

Bulgular: Bu çalışma ile, nazal polipozisin patogenezinde önemli rol oynayan bir mediatör olan VEGF'nin antagonisti bevucizumab'ın hücrel immünitesi işlevsiz olan fare modelinde nazal polipleri kontrol dokularına göre histolojik ölçütle göre istatistik olarak anlamlı ölçüde geriletmiş gösterilmiştir. Bu etki, ilacın parenteral (i.p) kullanımı ile topikal kullanımında olduğundan daha belirgindir. Nazal mukoza ve polip üzerindeki etki mekanizmasının yeni damar oluşumunu azaltması ve dokuyu stabilize etmesine dayanıyor olması kuvvetle muhtemeldir. Diğer yandan, ilacın akciğer, karaciğer, mide ve böbreklerde işlev bozukluğu yapmayan toksisite bağlantılı minimal değişiklikler yaptığı saptanmıştır.

Sonuç : Elde ettiğimiz sonuçlar, bevucizumab'ın tedavisi zor bir hastalık olan NP'de öncelikle topikal formda, insanlarda denenmeyi hak ettiği ve hastalığın tedavisinde önemli gelişmelere yol açabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın bir diğer sonucu da immün sistemi baskılanmış deney hayvanı modelinin muhtelif kimyasalların hem topikal hem de sistemik preparatlarının etki ve yan etkilerinin test edilmesinde uygun bir model olarak kullanılabilmesini teyit ediyor olmasıdır.

Anahtar kelimeler: Nazal polipozis, tedavi, VEGF, Anti-VEGF, bevucizumab

THE EFFECT OF BEVUCIZUMAB, AN ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR OVER NASAL MUCOSA AND NASAL POLYPOSIS

ABSTRACT

Objective: The prevalence of nasal polyposis has been reported as one to four per cent. Its etiopathogenesis has not been fully understood. In the tissue culture studies, the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) has been demonstrated to increase in nasal polyposis. In general, VEGF functions by inducing angiogenesis and increasing capillary permeability. Despite trial of various methods, nasal polyps very frequently recur. Anti-VEGF has been introduced in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia that is characterized with persistent epistaxis, in recent years. The hypothesis of our study is that anti-VEGF would prevent development of new nasal polyps and growth of the existing ones, by inhibiting neo-vascularization. This hypothesis has been tested through immune deficient experimental animal (mice) model. Studying the efficacy of the anti-VEGF over nasal polyposis, we also aimed to investigate its adverse effects over the nasal mucosa.

Method: The nasal polyp tissue samples harvested from the patients during the operations have been implanted into the immun deficient *Nude CD-1* mice. Eight-mice 1st group have been taken as the control group. Eight-mice 2nd group have been given parenteral (intraperitoneal) bevacizumab, an anti-VEGF drug. A 3rd group eight-mice group has been given topical bevacizumab through Alzet pump, which enables direct administration of the drug over the implanted polyp tissue. The last, 4th group eight mice have been administered bevacizumab over the implanted nasal mucosa samples.

Results: The results of the study have revealed that through immune deficient mice model, bevacizumab, an antagonist of VEGF, that has been demonstrated to play an important role in the pathogenesis of nasal polyposis has regressed xenografted nasal polyp tissues, in comparison to control tissues at statistically significant level. This effect has been found more pronounced by the parenteral use of the drug than its

topical use. It is very likely that this is due to the inhibitory effect of bevacizumab over neovascularization in the nasal mucosa and nasal polyp tissue, and related tissue-stabilizing effect.

Conclusion: The results of the study interpreted as the anti-VEGF bevacizumab deserves to be tried in the treatment of NP, a persistent and recurring disease, initially in its topical form and these results may open a new venue in the treatment of the disease. The other result of our study has also confirmed that immun-deficient mice model can be successfully used in the investigation of effects and side effects of newly developed drugs.

Keywords: Nasal polyposis, treatment, VEGF, anti-VEGF, bevacizumab

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polip (NP), benign, kronik mukozal enflamasyon ile karakterize, sık rastlanan, multifaktöriyel, nazal kaviteden lümeneye doğru genişleyen, soluk protrüzyonlar şeklinde kendini gösteren patolojik bir oluşumdur (1). Nazal polipozis prevalansı yüzde bir ile yüzde dört arasında değişmektedir (2-4). Etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Etyolojide ortaya atılan birtakım teoriler ve patogeneze üzerinde durulan birtakım interlökinler bulunmaktadır; FGF (*fibroblast growth factor*), TGF- β (*transforming growth factor beta*) ve VEGF (*vascular endothelial growth factor*) bunlardan bazılarıdır (5-8). Doku kültür çalışmalarında vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) nazal polipoziste ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. VEGF'ün işlevi anjiogenezisin sağlanması ve kapiller permeabilitenin artırılmasıdır (9, 10). Nazal poliplerin gelişiminde de VEGF'ün bu etkileri ile polip oluşumuna ve gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (7, 8, 11-19).

Hastalığın tedavisinde tıbbi ve cerrahi birçok tedavi denenmesine karşın halen nüksler görülebilmektedir. Bu durum da yeni tedavi yöntemleri arayışına yol açmaktadır. Anti-VEGF preparatları (bevacizumab, ranibizumab) diyabetik retinopatide ve kolon kanserleri gibi bazı neoplazilerde neovaskülarizasyonu ve doku büyümesini önlemek amacıyla kullanılmakta olan kemoterapotiklerdir (20, 21). Aynı zaman inatçı epistaksislerle karşımıza çıkan herediter hemorajik telenziyektazide de anti-VEGF kullanımı bildirilmektedir (22, 23). Bu bilgiler ışığında baktığımızda NP oluşumunu ve gelişimini önlemek amacıyla anti-VEGF kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmamızda uygulanan tüm tedavi yöntemlerine karşın nükslerin neredeyse kaçınılmaz olarak izlendiği nazal polipozis olgularında yeni bir tedavi modalitesi olarak sistemik ve topikal anti-VEGF'in nazal polipler ve nazal mukoza üzerindeki ve sistemik etkilerini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda gönüllü hastalardan alınan polip dokuları ve nazal mukoza örnekleri hücresel immünitesi işlevsiz Nude CD 1 farelere impante edilmek suretiyle bunların üzerine Anti-VEGF'ün etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Burun ve Paranasal sinüslerin embriyolojisi:

Embriyonal hayatta burun gelişimi, dört haftalık bir embriyonun yüzünde ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen ve orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı ile başlar (1). Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da septum gelişir. Embriyonal gelişim ilerledikçe, nazal çıkıntılardan invajinasyonla nazal girintiler oluşur. Nazal girintiler oral kavite ve nazofarenksten bukkonazal membran ile ayrılır. Bukkonazal membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturur. Maksiller çıkıntılar, lateral ve medial nazal çıkıntılarla birleşerek nostrilleri oluşturur. Nazal oluşumların kondrifikasyon ve ossifikasyonları ise dokuz-onuncu haftadan başlayarak gelişir.

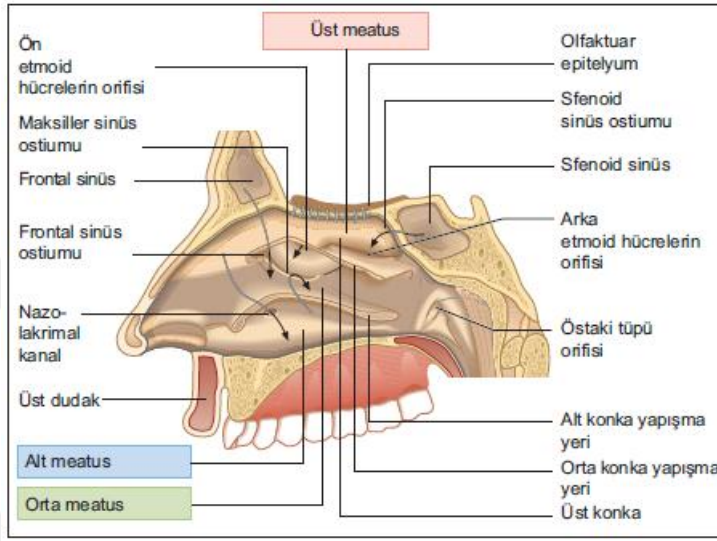
Paranasal sinüsler ve lateral nazal duvar yapıları erken fetal hayatta oluşmaya başlarlar. Kırk günlük fetüste nazal kavite genişledikçe lateral duvarda alt ve orta meayı oluşturacak girintiler belirir. Bu girintilerin arasındaki maksillotürbinat mezenşim, lümenin içine doğru proliferasyon olarak alt konkayı oluşturur. Diğer konkalar ise daha sonra ortaya çıkacak olan etmoidotürbinat çıkıntılardan gelişirler. Lateral nazal duvarda ilk olarak infundibulum orta meaya uyan bölgede ortaya çıkar ve bunun arkasında etmoid bulla, önünde unsinat çıkıntı küçük birer kabarıklık şeklinde belirir. Paranasal sinüsler lateral nazal duvarın divertikülleri şeklinde oluşmaya başlar, zamanla kafa kemikleri içerisine doğru ilerlerler (1).

2.2.Burun anatomisi

Burun iskeletinin ön girişine apertura piriformis denir. Üstte nazal kemikler alt ve yanlarda maksiller kemiğin *Processus Frontalis*'i ve maksilla yer alır. Nazal kavite koanalar aracılığı ile nazofarinkse açılır. Koanalar üstte sfenoid korpus, altta palatin kemiğin horizontal laminası ile sınırlanır. Burun boşluğunun üst duvarını nazal kemikler frontal kemiğin nazal spin'i etmoid kemiğin *cribriform plate*'i, sfenoid kemiğin korpusu; alt duvarın 2/3 ön kısmını maksillanın *procesus palatinus*'u, 1/3 arka kısmını palatin kemiğin horizontal laminası oluşturur. Lateral duvar'ı ise maksillanın frontal çıkıntısı, lakrimal kemik, etmoid kemik ve palatin kemiğin *lamina perpendikularis*'i yapar.

Nazal kavitenin medial duvarını nazal septum; nazal septumu ise septal kartilaj, vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası oluşturur. Limen nasi (internal nazal valv)'nin arka sınırını alar kıkırdağın alt sınırı ile lateral kıkırdağın üst kenarı oluşturur ve bu alan üst solunum yolunun en dar yeridir.

Burun boşluklarının lateralinde konkalar bulunur. Alt, orta ve üst konka olmak üzere üç çifttirler. Alt konka (*Os Turbinatum*), müstakil bir kemiktir ve maksiller sinüs iç duvarı ile



Şekil 1: Burun lateral duvarı anatomisi

beraber burnun dış yan duvarını yapar. Orta ve üst konka, etmoid kemiğin birer çıkıntısıdır. Üst konkanın arka ve üstündeki alana “sfenoetmoidal reses” denir. Sfenoetmoidal reses'e sfenoid sinüs, üst meatusa arka grup etmoid hücreler, orta meatusa frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön grup etmoid hücreler, alt meatusa da *duktus nazolakrimalis* açılır. Nazolakrimal duktus, maksillanın *processus palatinus*'u ve lakrimal kemikteki nazolakrimal sulkusların birleşmesinden oluşur ve gözyaşı yollarını alt meatusa bağlar.

Lateral nazal duvarda orta konka kaldırıldığında ortaya çıkan kemik kabartı ön etmoid hücrelerin en geniş olan bulla etmoidalis'e aittir. Etmoid kemiğin iç yan yüzüne tutunan ve etmoid bulla'nın altından geçerek arkaya doğru uzanan yapıya *processus uncinatus* adı verilir. *Processus uncinatus* ile bulla etmoidalis arasında kalan boşluğa hiatus semilunaris, önündeki çıkmaza da “infundibulum” denir. Frontal sinüs infundibulumu ya da hemen önüne açılır. Ön ve arka grup etmoid hücrelerin ostiumları ise genellikle bulla etmoidalisin üzerindedir. Maksiller sinüs

ostiumu da yine orta meatusta hiatus semilunaris açılır. Maksiller sinus medial duvarında bazen üzeri mukoza ile örtülü kemik defektler görülür. Bunlara “fontanel” adı verilir. Fontaneler üzerinde % 25-% 40 oranında perfore alanlar bulunur ve bunlar maksillar sinusun aksesuar ostiumları olarak adlandırılırlar.

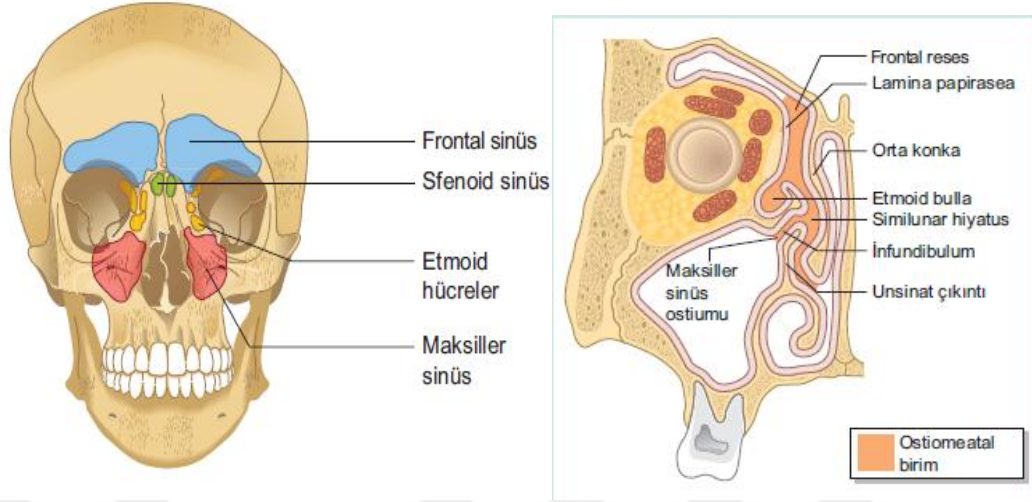
2.2.1 Etmoid İfundibulum

Anterior etmoid bölgede yer alan bir boşluktur. Medialde uncinat çıkıntı, lateralde lamina paprisea, anterior ve süperiorda maksillanın frontal çıkıntısı süperior lateralde lakrimal kemik ve posteriorda etmoid bulla ile sınırlandırılmıştır. Bilgisayarlı tomografi aksiyal kesitlerinde V şeklinde görülür. Dört cm uzunluğunda 5-12 mm genişliğindedir. Etmoid infundibulum hiatus semilunaris ile orta meatusa bağlanır. Ön etmoid hücreler, maksillar sinüs ve frontal sinüsten gelen sekresyonu orta meatusa iletilen bir huni vazifesi görür. Koronal düzlemde maksillar ostium seviyesinin hemen üzerinden bakıldığında infundibulumun medial sınırını uncinat proses, lateral sınırını lamina paprisea ve inferior sınırı da maksillar sinüs ostiumun oluşturduğu görülür. Süperior sınırı etmoid bulla anterior duvarı, süperiomedial sınırı ise hiatus semilunaris tarafından oluşturulur (1).

2.2.2 Ostiomeatal ünite

Ostiomeatal kompleks etmoid infundibulum, uncinat proses, hiatus semilunaris, frontal reses, ön etmoid hücreler ve maksillar sinüs ostiumu tarafından oluşturulmakta ve frontal maksiller ve ön etmoid sinüsler için ortak bir drenaj yolu olarak görev yapmaktadır. Ostiomeatal kompleksin obstrüksiyonun etmoid frontal ve maksillar sinüzite neden olacağı fikri endoskopik sinüs cerrahisinin temelini oluşturur (1).

2.3. Paranasal sinüslerin anatomisi:



Şekil 2:Paranasal Sinüsler ve Ostiomeatal Kompleks

2.3.1 Maksiller sinüs (Highmore'un antrumu):

Maksiller sinüs normal olarak tek bir boşluk olup aşağıda sert damak, maksillanın alveoler çıkıntısı ve alveoller, üstte orbita tabanı, yanda zigomatik çıkıntı, arkada sinüsü infratemporal fossa ve pterigopalatin fossadan ayıran ince bir kemik tabakası ve içeride de unsınat çıkıntı, fontanaller ve alt konka ile sınırlıdır (24). On-20 cc ile en büyük hacimli paranasal sinüstür ve ortalama 3.75 cm x 2.5 cm x 3 cm ebatlarındadır. Molar ve premolar dişlerin apikali ile sinüs tabanı yakın ilişkide olabileceğinden dental enfeksiyonlar sinüse yayılım gösterebilir ve molar diş çekiminden sonra da oroantral fistül oluşabilir (1, 24, 25).

2.3.2 Frontal sinüs ve nazo-frontal reses:

Frontal kemik asimetrik bir çift sinüs ile pnömatize edilir. Altında orbita tavanı, ön etmoid sinüsler, nazal kavite üstünde ise ön kafa tabanı ve frontal serebral lob bulunur. Bu anatomik komşuluklarından dolayı frontal sinüs enfeksiyonu sonucu menenjit, epidural apse, orbital apse ve orbital sellülit gelişebilir. Yetişkinlerde ortalama 26 mm yüksekliğinde, 26 mm genişliğinde ve 17 mm derinliğindedir. Ortalama hacmi 7 cc'dir. Sağ ve sol frontal sinüslerin varlığından bahsetmek yerine, frontal sinüsün ortasından geçen bir septumla ikiye ayrılan tek bir sinüs olduğu da söylenebilir. Frontal sinüsün ostiumu sinüs alt duvarının posteromedialinde, tabanın

en alt noktasında bulunur. Önceleri sinüsün ostiumu ve devamındaki “nazofrontal duktus” denilen bir kanal aracılığı ile infundibulumun anterosuperioruna drene olduğu düşünülürdü. Ancak, nazofrontal bağlantı bölgesinin anatomisinin daha karmaşık olduğu ve muhtelif anatomik varyasyonlar gösterdiği anlaşılmıştır. Bu anatomik varyasyonlardan birkaçı bu bölgede yer alan agger nazı ve frontal hücre tarafından oluşturulur. Agger nazı, aşırı pnömatize olduğunda frontal resesi daraltmak suretiyle frontal sinüzite predispozisyon sağlayabilir. Frontal hücre ise ön etmoid hücrelerin frontal sinüs içerisine kadar pnömatize olması ile oluşmaktadır. Bazen Agger nazı hücreleri ile ilişkili frontal hücreler bulunabilir. Bu durumda da gerçek bir duktus oluşumu olmaz ve frontal hücre, frontal resesin devam eden bir uzantısı halini alır (24). Frontal sinüs ile frontal reses arasındaki bağlantı bir kum saatine benzetilebilir. Frontal sinüs bu kum saatinin üst kısmını, frontal reses alt kısmını, ostium ise boynunu temsil eder. Frontal resesin arka sınırını etmoid bulla ön duvarı oluşturur. Frontal sinüs enfeksiyonlarında komplikasyon oluşmasında Breschet venleri denen, orbital ve paranasal venler arasında bağlantı sağlayan damarlar önemli rol oynarlar. Kapakçıkları olmayan bu diploik venöz kanallar, orbita ile paranasal sinüsler arasında çift yönlü ve serbest bir ilişki sağlarlar (1, 24-26).

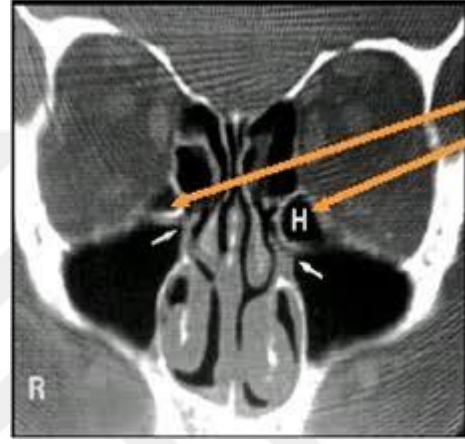
2.3.3 Etmoid sinüsler (hücreler)

Etmoid kemik, her iki taraftaki etmoid hücreler, bu hücreleri birbirine bağlayan lamina kribroza ve her iki lamina kribrozayı birbirinden ayıran üstte krista galli ve altta septum iskeletine de katılan *perpendiküler lamina*’dan oluşur. Frontal kemiğin etmoid çatıyı oluşturan girinti ve çıkıntıları *fovea etmoidalis* olarak adlandırılmaktadır. Etmoid hücrelerin sayıları değişkenlik gösterir, literatürde sayıları üç ile 18 arasında bildirilmiştir ve ortalama dokuz etmoid hücre bulunur. Orta meaya açılanlar ön etmoid hücreler, üst meaya açılanlar ise arka etmoid hücreler olarak adlandırılmaktadır. Orta konkanın arkadaki devamı olan bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır. Ön etmoid hücrelerin en öndekiler frontal reses hücreleridir, etmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru büyümeyle oluştukları düşünülür ve eğer orbita üst duvarında yerleşerek pnömatize olurlarsa, “supraorbital etmoid hücreler” olarak adlandırılırlar. Frontal hücrelerin arkasında infundibuler hücreler yer alırlar, bu hücrelerden bazen rastlanan lakrimal kemiği pnömatize

edenler “Agger nasi hücreleri” olarak bilinirler. Ön etmoid hücrelerden bir anatomik varyasyon olan ve orbita alt duvarı medialinin pnömatizasyonu sonucu ortaya çıkanlara “Haller hücreleri” denir. Bu hücreler maksiller sinüs drenajını bozabilirler. İfundibuler hücrelerin arkasına buller hücreler yerleşirler. Bunların, en çok bilineni en büyük etmoid hücre olan “etmoid bulla”dır. Arka etmoid hücrelerin sayısı 2 ile 6 arasında değişir. Bir anatomik varyasyon olarak sfenoid sinüs içerisine doğru gelişmişlerse bu hücre “Onodi hücresi” olarak adlandırılır (1, 24-26) (Şekil 3,4,5,6).



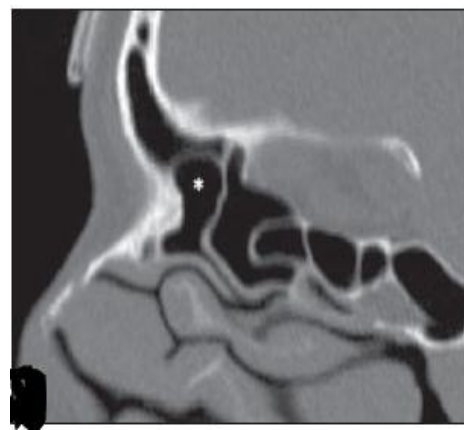
Şekil 3:Agger Nasi Hücresi



Şekil 4:Haller Hücresi



Şekil 5:Onodi Hücresi

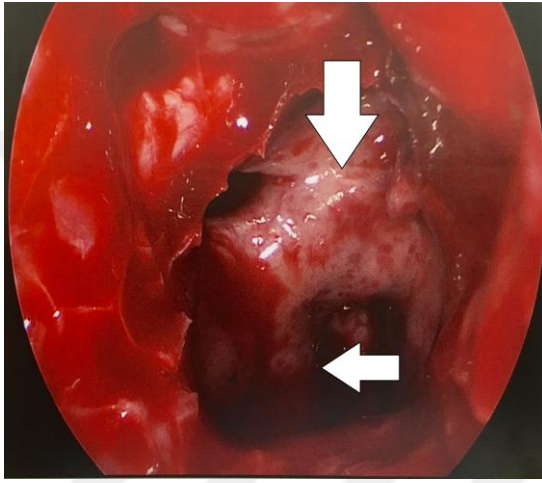


Şekil 7: Frontal Hücre

2.3.4 Sfenoid sinüs:

Sfenoid kemiği pnömatize eden bir çift asimmetrik sinüştür. Sinüsleri birbirinden ayıran septum bazen tam değildir.Yetişkinlerde ortalama olarak 20 mm

yüksekliğinde, 23 mm derinliğinde ve 17 mm genişliğindedir. Ortalama hacmi ise 7-8 cc dir. Sfenoid sinüs pek çok önemli anatomik yapı ile ilişki içerisindedir. Sinüsün yukarısında optik sinir ve hipofiz yer alırken, lateralinde orbital apekse ait yapılar, internal karotid arter, kavernöz sinüs bulunur. Posteriorunda pons ve baziler arter, altında ise nazofarinks yer alır. Sfenoid sinüs üst lateral duvarı üzerinde üstte optik sinir daha altta ise karotid arter kabarıklık oluştururlar (Şekil 7). Karotid arterin %25, optik sinirin ise %6 oranlarında dehisan oldukları gösterilmiştir. Sfenoid sinüsün drenajı sfenoetmoid reses aracılığı ile üst meaya olmaktadır (Şekil 8), (1, 24-26).



Şekil 7: Sfenoid sinüs arka duvarında yatay ok internal karotid arter ve dikey ok optik sinir

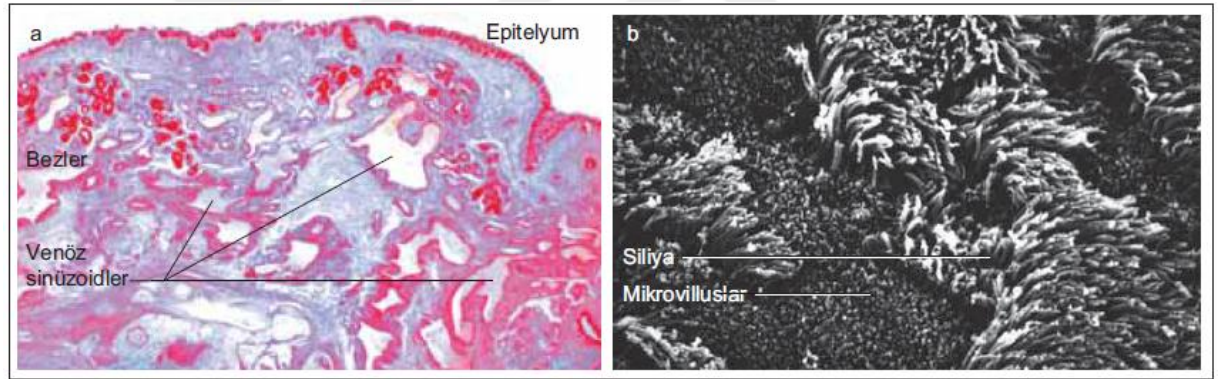


Şekil 8: Sfenoid sinüsün drenajı sfenoetmoid reses aracılığı ile üst meaya olmaktadır

2.4. Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi ve Mukosilyer Aktivite

Burun ve paranasal sinüslerin epiteli, solunum yollarının yalancı çok katlı sillli silindirik epitel ile devamlılık gösterir ve onun bir parçasıdır. Epitel, bazal membran üzerine oturmuş bazal hücreler, silindirik hücreler ve sekresyon salgılayan goblet hücrelerinden oluşmuştur (Şekil 9a). Elektron mikroskopik incelemede silindirik hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyumlar bulunduğu görülür (Şekil 9b). Goblet hücrelerinin yüzeyinde ise sekresyon evresine göre mikrovilluslar bulunur (istirahat halinde) ya da bulunmaz (sekresyon evresinde). Goblet hücreleri daha çok nazal kavite içerisinde ve sinüsler arasında da en çok ön etmoid hücrelerde bulunurlar, posterior etmoid hücrelere doğru ilerlediklerinde kaybolurlar. Ön etmoid hücrelerdeki goblet hücresi yoğunluğu burundakinden 13-15 kat fazladır. Bazal

membran altındaki katman olan *lamina propria* 'da seröz ve müköz bezler yer alırlar. Bu bezler en sık olarak septum ve konkalar üzerinde, özellikle de koanalara yakın kısımlarda bulunurlarken sinüs mukozalarındaki sayıları oldukça azdır. Sinüs mukozası burun boşluğu mukozası ile karşılaştırıldığında daha incedir, epitel hücreleri daha kısadır, bazal membranı azdır, *lamina propriası* da daha ince ve alttaki periosta yapışıktır. Salgılanan mukusun pH derecesi 7,5 ya da 7,6 olup alkali derecesi arttığında sulu kıvama, asit derecesi arttığında ise jel kıvama yaklaşır. Mukusun müsin ve su yanında tuzlar, muramidaz, Ig A, Ig G, Ig M, Ig E, lökotrien C4, histamin, prostoglandin, laktoferrin, lizozimler, interferon, yağ asitleri ve pek çok diğer enzimler içerdiği gösterilmiştir. Mukustaki su oranı % 96 iken glikoprotein oranı ise %4 tür. Salgılanan mukus içerisindeki bu maddeler antiviral ve antibakteriyel etki göstererek sinüslerin enfeksiyonlara karşı korunmasında rol oynarlar.



a. Histolojik kesitlerde lamina proprianın yapısı

b. Siliya ve mikrovillusların elektron mikroskopik görünümü

Şekil 8: Nazal mukoza

Respiratuar epiteldeki siliya sürekli atımlarla, nazofarenkse doğru mukusun hareketini sağlarlar. Burnun farklı bölümlerindeki siliya farklı vurum hızlarına sahiptirler. Mukus salgısı arttıkça siliya vurum hızı da artmaktadır. Nazofarenkse doğru yaklaştıkça hem mukus salgılama hızı hem de respiratuar epitel siliyası hareket hızı ve hücrelerdeki siliya yoğunluğu artar. Silyumların atım frekansı kişiden kişiye farklılık gösterir ve saniyede sekiz-20 kezdir. Burun içerisindeki mukus akım yönü nazofarenkse doğru iken paranasal sinüslerde ostiuma doğrudur. Mukosilyer aktiviteyi olumsuz etkileyen faktörler arasında hava neminde azalma, sigara dumanı, sülfür dioksit, hipoksi, hipertonic ya da hipotonik sıvıların mukoza ile teması;

lidokain, atropin ve antihistaminik ilaçlar; dehidratasyon; pH değişiklikleri ile kistik fibrosis, primer siliyer diskinezi ve burun polipleri gibi patolojiler sayılabilir (1, 24-26).

2.5 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

2.5.1 Sempatik ve Parasempatik İnervasyon

Parasempatik liflerin stimölasyonu, dolaşan kan hacmini arttırarak vazodilatasyona ve nazal konjesyona neden olur. Bununla birlikte nazal sekresyonun miktarında da artış gözlenir. Sempatik sinir liflerinin stimölasyonu ise vazokonstrüksiyona ve dolayısıyla nazal mukozada dolaşan kan hacminin azalmasına yol açar. Parasempatik aktivite daha sulu, sempatik aktivite ise kıvamlı salgıya neden olur. Nazal mukozada bulunan yüzeysel kapillerler yüzeyledeki sıcaklık değişikliklerini, derin venöz sinüsler ise mukoza kalınlığını kontrol ederler.

2.6 Burnun fonksiyonları

Solunumun fizyolojik şartlarda yapılabilmesi için, burun solunumda üç türlü rol oynar. Bunlar, solunum havasının ısıtılması, nemlendirilmesi ve yabancı partiküllerden arındırılmasıdır. Solunum havasının ısıtılması, konka adını alan ve burun boşluklarında önden arkaya doğru uzanan, erektil yapıların şişerek havanın geniş bir yüzeyle temasını sağlaması ; nemlendirme işi, muköz bezlerin salgısı, filtrasyon ise burun delikleri civarındaki kıllar ve ıslak mukoza tarafından tozların ve diğer partiküllerin tutulması ile olur.

Çeşitli koku partiküllerinin burun üst kısmına ulaşması ile koku uç organı stimüle edilir ve koku duyulur. Koku mukozası 2.4 cm² kadardır. Buradaki olfaktör sinir hücrelerinin sayısı 100 milyon kadardır. Tat duyusunun iyi çalışabilmesi için koku fonksiyonlarının iyi olması gerekir. Enflamasyon ve nazal pasajı tıkayan diğer nedenler tat duyusunu azaltırlar (1, 24-26).

Burun aynı zamanda rezonatör bir organdır. İkincil fonatuar işlemlerden rezonasyon olayına burun ve paranasal sinüsler de katılırlar. Kişiyeye özel ses

karakterini burundaki patolojiler bozabilir. Burun gereğinden az rezonasyona katılıyorsa hiponazolite, fazla katılıyorsa hipernazalite'den bahsedilir.

2.7 Paranasal sinüslerin fonksiyonları

Paranasal sinüslerin fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak, bu konuda birçok teori üretilmiştir. Hava yolu sağlamak, kafatasının ağırlığını azaltmak, önemli kafa içi yapıları (orbita, beyin gibi) travma etkisinden korumak, solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ulaşmasını sağlamak, solunum havasını filtre etmek, ısıtmak, nemlendirmek, vokal rezonansa katkıda bulunmak, yüz iskeletinin gelişiminde rol oynamak ve olfaktör bölge ile temas eden hava miktarını artırmak gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir (1, 24-26).

2.8. Nazal Polipozis

2.8.1 Nazal polipozisin tanımı

“Polip” eski Yunanca kaynaklı bir kelime olup, çok ayaklı (poly=çok, pous=ayak) anlamına gelir. Polipler 4000 yıldır bilinmektedir ve ilk yazılı bilgiler eski Mısır ve Hint kaynaklarından elde edilmiştir (24). Hipokrat bu lezyon için “polip” terimini ilk kullanan yazardır. İbn-i Sina poliplerin tedavisi ile ilgili bugün de geçerli olan alet ve teknikler kullanmış;burun kementlerine (*sneyr*) benzer aletler geliştirmiş ve bunlarla polipleri çıkarmış, ayrıca polipleri kızgın demirlerle dağlamıştır. Hastalığın tedavisinde kokular ve çeşitli yapraklar da kullanılmıştır (27).

2.8.2 Nazal polip epidemiyolojisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda NP prevalansı yüzde bir-dört olarak bildirilmiştir (1, 2-4). Nazal polipozis görülme sıklığı Rusya'da ve Fransa'da yapılan iki çalışmada sırasıyla yüzde bir onda üç ve yüzde iki onda bir olarak bildirilmiştir (28, 29). Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görüldüğü ve ortalama görülme yaşının ise 49.4 olduğu bildirilmektedir. Sıklıkla bazı hastalıklara eşlik eder. Nazal polipozis görülme sıklığının astmatik hastalarda yüzde yedi, allerjik fungal sinüzitlilerde % 80, kistik fibrozislilerde % 18, Kartagener sendromlularında ise % 27 olduğu saptanmıştır (29, 30). Klinik epidemiyolojik çalışma sonuçları ile yukarıda

verilen oranlar elde edilirken postmortem çalışmalarda nazal polipozisin sanıldığından çok daha yaygın olduğu anlaşılmıştır. Lund, kadavraların anterior rinoskopik muayenelerinde NP görülme oranını yüzde iki, basit nazal endoskopik muayenelerinde % 26, etmoid sinüslerin ayrıntılı endoskopik diseksiyonda ise % 42 oranında bildirmiştir (31). Klinik olarak bilateral görmeye alıştığımız NP'lerin aynı kadavra çalışmalarında %63 unilateral, %37 oranında ise bilateral olduğu gözlenmiştir (24).

2.8.3 Nazal polip histopatolojisi

Nazal polipler respiratuar epitel ile örtülüdür (1). Epitelin içerisinde goblet hücre sayısı artarken skuamöz metaplazi bölgeleri görülebilir. Bazal membran diğer mukozal alanlara göre kalınlaşmış ve eosinofilden zengindir (25). Stromada ileri derecede ödem mevcut. Polip kronikleştikçe stroma ödemi azalır ve fibrozis artar. Enflamatuar süreç izlendiği subepitelyal, perivasküler ve periglandüler alanlarda eosinofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri bulunur (1). Elektron mikroskopide poliplerin ve saplarının normal mukozanın aksine sensitif, vazomotor ve sekretuar inervasyonlarının olmadığı gösterilmiştir. Enfeksiyon yoksa nötrofil infiltrasyonu belirgin değildir. Alerjik olan ve olmayan polipler arasında herhangi bir mikroskopik farklılık saptanmamıştır. Nazal poliplerle normal konka dokusu arasında eosinofil sayısı açısından polip lehine sekiz-on kat fark vardır (32).

2.8.4 Nazal polip etyopatogenezi

Nazal poliplerin etyolojisi ve patogenezi ile ilgili pek çok sayıda teori ileri sürülmüştür. Bugün aslında pek çoğunun tarihsel değeri mevcuttur. Daha önceki teoriler genel olarak mukoza ödemi üzerine kurulmuş ve altta yatan mekanizmayı ortaya çıkarmayı amaçlamıştır. Kronik enfeksiyon, aspirin intoleransı, aerodinamik değişime bağlı iritan maddelerin tutulması, epitel zedelenmesi, anatomik bozukluklar, epitel hücre defektleri, gen delesyonu, funguslar, inhalan ya da gıda alerjileri önerilen hipotezler arasındadır (1, 24-26).

2.8.4.1 Bernoulli Fenomeni

Bir darlık sonrası basıncın azalması ve mukozanın az basınçlı tarafa emilmesidir. Nazal polipoziste ilk belirti genel olarak lokal mukoza ödemi ve kalınlaşmadır. Etyolojik 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 ilerlerler, basınçtan kurtulan alt kısım genişler. Hapşırma 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.

2.8.4.2 Polisakkarit molekül değişiklikleri

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

2.8.4.3 Enfeksiyon

Nazal poliplerde enflamasyon her zaman vardır fakat nedeni her zaman ortaya konulamamaktadır. 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 aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır; ancak steril kalan olgular da çoktur (1, 24-26).

2.8.4.4 Alerji

Mikroskopik olarak NP mukozasında eozinofiller ve nötrofiller görülüp, eozinofil çoğunluklu poliplere eozinofilik polipler, nötrofillerin çoğunlukta olduğu poliplere nötrofilik polipler denir. Eozinofilik poliplerin %30'u atopik bireylerde görülmekte olup nötrofilik poliplilerin %10-15'i atopiktir. Nazal polipli hastaların, burun mukozasının eozinofiller tarafından infiltre edilmesi alerjinin NP oluşumunda rol oynadığını düşündürmüştür. Değişik araştırmalarda, nazal

polipoziste alerji prevalansı %10, %54, %64 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (1, 24-26).

2.8.4.5 Mukozal temas

Polip oluşumunu uyaran etken, enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı, toksin ve beraberinde basınç olabilir. Polipler sıklıkla temas noktalarından kaynaklanırlar. Etmoidlerin dar kanallarında karşılıklı mukozaların birbirleriyle teması basit bir soğuk algınlığı sırasında oluşan ödemle bile olabilir ve bu da polip oluşumunun önünü açabilir (27).

2.8.4.6 *Bernstein* teorisi

Bu teori, viral-bakteriyal mikroorganizmaların konağa etkisi veya sekonder türbılan hava akımı sonucu, sinüs mukozasında veya lateral nazal duvarda ilk oluşan enflamatuar değişikliğe dayanır. Birçok vakada polipler, orta meatustaki kontakt alanlarından, özellikle mukozal enflamasyon olduğu zaman türbılan hava akımına neden olan anterior etmoid alandaki dar yarıktan kaynak alırlar. İnflamasyon sonrası submukozada ülserasyon veya prolapsus olabilir. Bunu yeniden epitelizeasyon ve yeni gland formasyonu takip eder. Bu süreç içinde nazal mukozadaki respiratuar epitelyal hücrelerin luminal yüzeyindeki sodyum kanallarının biyoelektrik bütünlüğünün bozulmasıyla; fibroblastlar, vasküler endotelyal hücreler ve epitelyal hücrelerin katıldığı enflamasyona sekonder olarak mukozada polipleşme başlar. Bu olaya cevap olarak artan sodyum absorpsiyonuyla suyun retansiyonu polip formasyonunu artırır (24-27).

2.8.4.7 Vazomotor imbalans teorisi

Bu teori vazokonstrüktör inervasyon eksikliği ve zayıf vaskülarizasyon gibi poliplerin stromasındaki hücresel zayıflığa dayanır. Mast hücrelerinin ürettiği histamin gibi mediatörlerin etkisiyle vasküler regülasyon bozulur ve vasküler permeabilite artar. Bu süreçte üretilenlerin etkisi ile özellikle polip pedikülünde ve stromasında belirgin ödem gelişir ve venöz obstrüksiyonla bu durum daha da artar.

Ayrıca, otonom sinir sistemindeki denervasyon, glandlarda sekretuar aktivitenin düşmesine sebep olur. Bu da nazal mukoza ve poliplerde vasküler

permeabiliteyi artırır. Böylece denerve glandlar kistik bir hal alır ve artmış vasküler permeabilite NP'lerde irreversibl doku ödeme neden olur (1, 24-27).

2.8.4.8 Epitelyal Rüptür Teorisi

Bu teori alerjik hastalık veya infeksiyon gibi durumlarda nazal mukozada doku turgorunun artmasının neden olduğu epitelyal rüptürü destekler. Bu rüptür, poliplerin oluşması için gerekli lamina propria prolapsusuna yol açar. Polip oluşmasındaki sonraki aşamalar venöz drenaj obstrüksiyonu ve yerçekiminin etkisiyle polibin genişlemesidir. Bu teori Bernstein'in teorisine benzerdir. Ancak Berstein teorisinin 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 tanımlaya yeterli bulunmuştur (27).

2.8.4.9 Mantar Enfeksiyonu Hipotezi

Mayo kliniğinin ileri sürdüğü bu hipotez poliplerin oluşmasından mantarları sorumlu tutmaktadır. Mukoza enflamasyonu sonucu dokuda eozinofil artmakta ve eozinofiller, saprofit olarak bulunan, henüz zararsız olan fungusu çevreleyerek, kendileri parçalanmaktadırlar (degranülasyon yoluyla). Parçalanan eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkmakta ve toksik proteinler fungusu parçalayarak mukozada hasara neden olmaktadır. Mukozada oluşan hasar ise, zamanla polipleşmeye yol açmaktadır.

Bu hipoteze göre, alerjik fungal sinüzit ve polipozis aynı mekanizma ile oluşmaktadır. Etyopatogeneizde rol oynayan tüm etkenlerin ortak sonucu NP'lerde 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 (24-26).

2.8.4.10 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 NP'lilerin yüzde

sekizinde mevcutken aspirin duyarlılığı olan hastaların %35-96'sında nazal polipozis bulunur ve bunlar genellikle tedavisinde sorunlar yaşanan ağır polipozisli olgulardır.

2.8.4.11 Genetik etkiler

Kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezi ile birlikte görülen NP'lerin oluşumundan genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kistik fibrozisli olguların %2-29'unda NP vardır ve bunlar çoğunlukla 4-12 yaş arası çocuklardır. Bu polipler normal hastaların poliplerinden farklılık göstermez. Yapılan bir araştırmada nazal polipozisli çocukların %22'sinde kistik fibrozis saptanmıştır.

2.8.4.12 Biyofilm oluşumu

Biyofilm, bakterilerin polisakkarid, nükleik asit ve proteinler içeren organize ekstrasellüler matriksin içinde yer aldıkları bir yapıyı ifade eder. Biyofilm, içinde yer alan bakterilerin hem konakçı immün sisteminden hem de antibiyotiklerden korunarak daha rahat kolonize olmalarını sağlarken biyofilmden ayrılan bakteriler ve ekzotoksinler de enflamatuar yanıt oluştururlar (25,27,36). Bakteriyel biyofilmler hem polipli hem de polipsiz kronik sinüzit olgularında kontrol olgulara göre anlamlı ölçüde yüksek oranlarda saptanmışlar, NP'li kronik sinüzitte bu oran %68-73 olarak bulunmuştur (27,36). Kronik sinüzitte izole edilen patojen bakterilerin hemen tamamının biyofilm oluşturabildikleri gösterilmiş, ancak, bunlardan özellikle Staf. Epidermidis ve Staf. Aureus'un NP'li kronik sinüzit etyo-patogenezinde rol oynayabileceğinin altı çizilmiştir. Biyofilmler polipli ve polipsiz kronik sinüzitte sıklıkla saptanabiliyor olmalarına karşın patogenetik mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Nazal polip oluşumuna yol açması muhtemel, nötrofil sayı veya antimikrobiyal aktivitelerdeki azalmanın biyofilm oluşumuna da sebep olabileceği ileri sürülmüştür (27).

2.8.4.13. Süperantijenlerin rolü

Staphylococcus aureus ekzotoksinin güçlü T hücre aktivatörü olduğu, B hücre antijeni olarak işlev gördüğü ve bunlardan IgE sentezini indüklediği ve eozinofiller gibi pro-inflamatuar hücreler üzerine doğrudan etki yapabildiği gösterilmiş; bu nedenlerle de "süperantijen" olarak adlandırılmıştır. Bu süper

antijenlerin kronik polipli sinüzitlerde anlamlı ölçüde yükseldiği gösterilmiş ve hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (25,27).

2.9. Patogeneizde mediatörlerin rolü

Yukarıda sıralanan faktörlerin değişen derecelerde rol oynuyor olması muhtemel olmakla birlikte, nazal polipozis patogenezinde bugün kabul gören genel yaklaşım çoklu etyolojik faktörlerle oluşmuş olduğu yönündedir. Diğer yandan, farklı etyolojik nedenlerin oldukça benzer bir patolojiyi ortaya çıkarmış olması da muhtemeldir. Nazal poliplerin normal mukozaya göre başlıca histopatolojik farkları; artmış ödem, eozinofili, epitel büyümesindeki değişiklikler ve yeni gland oluşumundaki artmadır. En son bulgular, eozinofillerin NP'lerdeki hücre popülasyonunun en az % 60-65'ini oluşturduğunu göstermiştir (1, 24). Eozinofillerin yanı sıra mast hücrelerinin, nötrofillerin, plazma hücrelerinin, fibroblastların ve aktive T hücrelerinin de ayrıca arttığı saptanmıştır (1). İnterlökin 1b (IL-1b), *tumor necrosing factor alfa* (TNF- α), interlökin 5 (IL-5), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), vasküler adezyon molekülü-1, RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve eotaksin gibi sitokinlerin de eozinofilin mikrovasküler ağdan nazal polip lamina propriasına doğru migrasyonuna ve sağ kalımına etki ettiği saptanmıştır (Tablo 1).

Eozinofiller polip içerisinde interstisiyel boşluğu geçtikleri andan itibaren aktive olurlar, degranülasyon başlar ve inflamatuvar mediatörler salgılanır. Salgılanan mediatörler arasında olan IL-3 ve IL-5'in eozinofil ömrünü uzattığı, eozinofillerden salgılanan *major basic protein*'in ise epitelyal mimaride bozulmaya neden olduğu ve apikal epitel hücresinde sodyum ve klorür giriş çıkışını değiştirdiği saptanmıştır. Bunun sonucunda NP'lerde görülen ödem oluşur. IL-8 'in artan seviyesi nötrofil infiltrasyonunu arttırabilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve onun etkisiyle artan transforming büyüme faktör β (TGF- β), NP'lerdeki ödemi ve anjiogenesisi arttırabilir. TGF- β ayrıca fibroblast fonksiyonunu değiştirebilir ve eozinofil infiltrasyonuna ve stromal fibrosise yol açabilir. Nazal poliplerin karakteristik histolojik özellikleri olarak persistan eozinofili ve diğer enflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödemli stroma, prolifer olmuş ve kalınlaşmış mukoza epiteli, goblet hücrelerinde hiperplazi, ve bazal membranda kalınlaşma sayılabilir (11,19).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü salınımı ise anjiogenezis ve vasküler permeabilite artışı için gerekmektedir. Enflamatuvar mediatörlerin salınması, hipoksi ve lipolisakkaritlerin etkileri sonucu VEGF salınmakta böylece dokuda anjiogenezis ve kapiller permabilitede artış meydana gelmektedir.

Tablo 1: Sitokinler ve büyüme faktörlerinin polip patogenezindeki rolleri (39)

SİTOKİNLER	VE	BÜYÜME	FAKTÖRLERİNİN	POLİP
PATOGENEZİNDEKİ ROLLERİ				
SİTOKİNLER				IL-1 β : Polip büyümesi IL-4: Ig E üretimi IL-5: Eosinofil toplanması IL-6: Nazal polip gelişimi IL-8: Nötrofil ve eosinofil kemotaksisi IFN- γ : Ig E üretimi inhibisyonu RANTES: Eosinofil toplanması ve aktivasyonu
FAKTÖRLER				TGF- β : Epitel ve bağ dokusu değişiklikleri KGF: Nazal epitel proliferasyonu EGF: Nazal gland hücre proliferasyonu b-FGF: Endotelyal ve epitelyal hücre proliferasyonu VEGF: Ödem ve anjiogenez artışı PDGF: Epitel hücre proliferasyonu

2.10 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü,, anjiogenez ve vasküler geçirgenliği arttıran ve böylelikle de solunum yolu mukozasında ödeme neden olabilen glikoprotein yapısında potent bir mediatör ailesinin üyesidir (19, 34); dimerik heparin bağlayıcı bir glikoproteindir, yaklaşık 45 kilodalton (kDA) ağırlığındadır (19). Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur. VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörü (*Placenta growth factor*: PlGF) adı verilen 6 üyeden meydana geldiği gösterilmiştir (35). Bu mediatörün, endotelyal hücre proliferasyonunu indüklemesi ve damar geçirgenliğini arttırması nedenleriyle yara iyileşmesinde, tümör büyümesinde ve kronik enflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (19). Çeşitli hücrelerin, inflamatuvar ve epitelyal hücreler de dahil

olmak üzere VEGF sentezleme yetenekleri mevcuttur. Bu sentezlemeyi yöneten mediatörlerden birisi de dönüştürücü (*transforming*) büyüme faktörü β -1 olup yapılan çeşitli çalışmalarda kendisinin de sentezinin polip dokusunda arttığı görülmüştür (36). Ayrıca, NP'in başlangıç evresinden orta meza mukozasının lokal hipoksiye verdiği yanıt olarak vasküler endotelial büyüme faktörünü sentezlemesindeki artışın sorumlu olduğu gösterilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda NP inflamatuvar ve epitel hücrelerindeki VEGF oranlarının normal mukozadan anlamlı ölçüde fazla olduğu gösterilmiştir. VEGF'nin mikrovasküler permeabiliteyi artırma ve böylelikle plazma proteinlerinin ekstrasellüler matrikste birikmesini sağlamak yoluyla poliplerin büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir (37). Diğer yandan, prostaglandin E2 (PGE2)'nin NP fibroblastlarından (*nasal polyp-derived fibroblast*: NPDF) VEGF salgılanmasını stimüle ettiği gösterilmiştir (38). Tüm bu veriler NP oluşumunda VEGF'nin oynadığı önemli role işaret etmektedir.

2.11 Klinik

Nazal polipli hastalarda en sık semptom burun tıkanıklığıdır. Burun tıkanıklığının şiddeti polibin büyüklüğüne ve pozisyonuna bağlıdır. Hastaların yarısına yakınında berrak ya da sarı-yeşil renkte burun ve geniz akıntısı görülür. Kronik sinüzit seyri esnasında akıntının renginin beyazdan sarı-yeşile dönmesi ağır eozinofili ile bağlantılı olabilir. Bu akıntıya bağlı olarak hastalarda hapşırma, öksürük ve sık boğaz temizleme semptomları izlenir. Burun tıkanıklığına bağlı olarak hava dolaşımının olfaktuar alana ulaşmaması veya çok az ulaşması nedeniyle NP'li hastalarda koku almada azalma veya anosmi olabilir. Tıbbi veya cerrahi tedavilerle havanın olfaktuar hücrelerle temas etmesi sağlanabilirse bu semptomlarda da iyileşme olur. Bu hastalarda eş zamanlı tat alma bozukluğu da koku alma bozukluklarına eşlik edebilir. Daha çok dolgunluk ve basınç hissi şeklinde yüz ve baş ağrıları izlenir. Burun tıkanıklığına bağlı olarak bu hastalarda nazone bir konuşma ortaya çıkabilir. (1, 24-26).

Klinik ve morfolojik özelliklerine göre NP 5 gruba ayrılarak incelenebilir;

Antrokoanal polipler; tüm yaşlarda görülmesine karşın çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Histoloji ve lokalizasyon bakımından diğer poliplerden farklıdır. Polibin kistik komponenti maksiller sinüsün içindedir ve genellikle

maksiller sinüsün posterolateral duvarından kaynaklanırlar. Burada sinüsü doldurur ve ostiumdan burun boşluğuna geçerek koanaya doğru büyürler. Polip büyüdükçe nazofarenks ve orofarenkse doğru sarkabilirler. Nadir de olsa orta konka, etmoid bulla gibi farklı bölgelerden de kaynaklanabilirler. Antrokoanal poliplerde eozinofil ve nötrofiller daha azdır. Tedavileri kaynak aldıkları doku ile birlikte cerrahi olarak çıkarılmalarıdır.

İzole polipler; sıklıkla etmoid hücrelerden kaynaklanan izole büyük poliplerdir. Nadiren sfenoetmoid resesten de kaynaklanabilirler. Bu poliplerde tıbbi tedavinin etkisi sınırlıdır. Esas tedavisi cerrahidir.

Kronik sinüzit ile birlikte olan polipler; genellikle bilateral olup ön etmoid hücrelerden kaynaklanarak maksiller ve frontal sinüslere doğru büyürler. Bu poliplerde eozinofil yoğunluğu izlenmez, daha çok nötrofil hakimiyeti vardır. Tedavide medikal ve cerrahi yöntemler uygulanır.

Diffüz polipozis; genellikle bilateral olup hastaların büyük kısmında astım ve aspirin hipersensitivitesi vardır. Polip dokusunda ve nazal mukozada yaygın eozinofil infiltrasyonu vardır. Bu hastalarda cerrahi tedavinin yanı sıra uzun süreli topikal steroid tedavisi de gerekir.

Spesifik hastalıklarla ilgili polipler: Kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi gibi hastalıklara bağlı olarak gelişen poliplerdir.

2.12.Tanı

Öncelikle iyi bir anamnez alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Anamnezde, yakınmaların yanında nazal polipozise eşlik edebilecek alerji, sinüzit, astım gibi hastalıklar iyi sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede inspeksiyon sırasında burun akıntısı olup olmadığı, nazone konuşma varlığı, kraniofasial anomali olup olmadığı, burun deliklerinden dışarı çıkmış polip varlığı gibi durumlar tespit edilebilir. Öncelikle anterior rinoskopiyle nazal pasajlar muayene edilmeli; polip, sekresyon ve enflamatuvar değişiklikler kaydedilmelidir. Orta meatusa yerleşmiş küçük polipler anterior rinoskopiyle görülmeyebilir. Bu yüzden ikinci aşamada nazal endoskoplar (fleksible veya rijit) kullanılmalıdır. Bu şekilde orta ve üst meadaki polipler rahatlıkla görülebilir. Ancak infundibulumda kalmış küçük polipler gözden kaçabilir

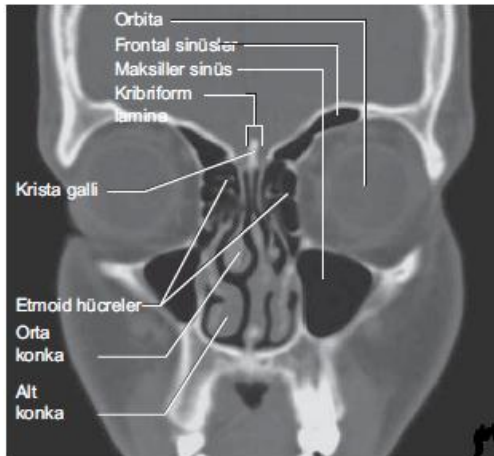
Lund ve MacKay NP için bir klinik sınıflandırma önermişlerdir (39) (Tablo 2).

Tablo 2: Nazal poliplerin (Lund-MacKay) klinik sınıflaması

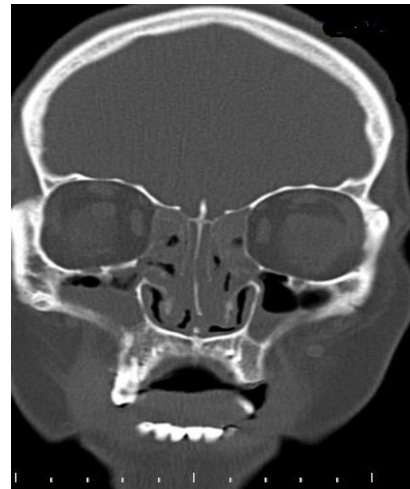
Evre 1	Orta meada lokalize polip dokusu alt konka üst sınırına ulaşmamış.
Evre 2	Alt konka üst-alt sınırı arasında
Evre 3	Polip dokusu alt konkanın alt sınırını aşmış, nazal pasajı tamamına yakın tıkanmış

Tanıda fizik muayeneden sonra radyolojik incelemeler gelir. Düz nazal grafilerin NP tanısında yeri yoktur. Tanıda en değerli yöntem paranazal sinüs BT'sidir. Bu yöntem ile infundibulumdaki küçük polipler dahi görülür. Kronik enflamasyon ve polip basıncı ile oluşabilen paranazal sinüs kemiklerindeki destrüksiyonlar da paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) ile rahatlıkla görülebilir. Ancak, paranazal sinüsler içindeki sekresyon ve mukozal kalınlaşma da polipler ile benzer sinyal verdiklerinden ayırım yapmak zor olabilir (1, 25).

Paranazal BT, nazal polipozis tanısında olduğu kadar cerrahi tedavi ve cerrahi sonrası tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de oldukça yararlıdır. Hastalığın yaygınlığı yanında, anatomik varyasyonların saptanması ve böylelikle ameliyatın sınırlarının belirlenmesi ve intraoperatif komplikasyonların önlenmesi açısından vazgeçilmezdir.



Şekil 10: Paranazal BT



Şekil 11: Paranazal BT

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) daha çok ayırıcı tanıda yeri vardır. Özellikle, varsa, intrakraniyal yayılımın gösterilmesi, enflamasyonla tümöral oluşumların ayırıcı tanısı, inverted papillom ve alerjik fungal sinüzitlerin tanısında önem arz eder.

Laboratuvar tetkiklerinin NP'lerde tanı koydurucu özelliği yoktur. Hastada veya ailesinde alerji öyküsü varsa "prick testi" gibi alerji testleri yapılabilir. Çocuklarda görülen nazal poliplerde kistik fibrozis'i dışlamak amacıyla ter testi ve genetik testler yapılmalıdır. Sampter sendromu düşünülen hastalara asetilsalisilik asit provakasyon testi, astımı olan hastalara akciğer fonksiyon testleri yapılabilir. Nazal poliplerin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur. Histopatolojik olarak polip respiratuvar mukoza ile kaplı izlenir. Bu mukoza ödemlidir ve mukoza içinde goblet hücrelerinin sayısı artmış, bazal membran kalınlaşmıştır. Eozinofilik veya nötrofilik hücre infiltrasyonları görülür (1, 24).

2.13 Ayırıcı Tanı:

Ayırıcı tanıda; özellikle tek taraflı poliplerde nazal ve paranasal sinüslerin benign veya malign neoplazmları akla gelmelidir. Çocuklarda gliom, meningosel, ensefalosel, meningoensefalosel, anjiofibrom daha sık görülür ve ayırıcı tanıda dışlanmalıdır. Erişkinlerde ise inverted papillom, skuamöz hücreli karsinom, lenfoma, sarkom göz önünde tutulmalıdır. Hızlı büyüme, burun kanaması, tomografik incelemede kemik destrüksiyonu görülmesi malignite lehine yorumlanabilir (1).

2.14 Tedavi

Nazal polipozis tedavisi, tıbbi ve cerrahi tedavi olarak kabaca ikiye ayrılabilir. Tıbbi tedaviyi de sistemik ve topikal tedavi olarak ikiye ayırmak mümkündür. Nazal polipozisde uygulanan tıbbi tedaviler antibiyoterapi, kortikosteroid tedavisi, lökotrien antagonistleri, antihistaminikler, mukolitikler, dekonjestanlar ve immunoterapiyi içerir (24). Ancak, daha çok tıbbi ve cerrahi tedavinin kombinasyonları uygulanmaktadır. Nazal polipozisli hastaların tedavisindeki amaçlar, poliplerin temizlenmesi veya küçültülmesi, nazal hava yolunun ve sinüs ventilasyonunun yeniden sağlanması, beraberinde görülen rinit

semptomlarının düzeltilmesi, koku almanın sağlanması ve nüksün önlenmesi şeklinde sayılabilir.

2.14.1 Antibiyoterapi

Nötrofiller, kronik rinosinüzitte enflamatuvar sürecin regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Eritromisin, klaritromisin gibi 14 üyeli makrolid grubu antibiyotikler kronik rinosinüzit tedavisinde etkilidirler. Makrolidlerin NP'de fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek poliplerin büyümesini engelledikleri gösterilmiştir (1). Düşük doz klaritromisin veya roksitromisin kullanan hastalarda havalanmanın arttığı, nazal sekresyonda nötrofil ve IL-8 seviyesinin azaldığı belirtilmektedir. Düşük doz makrolid tedavisinin yararını etkileyen prognostik faktörler araştırılmış ve atopi veya eozinofilisi olmayan hastalarda klaritromisin veya roksitromisin tedavisine daha iyi yanıt alındığı belirtilmiştir. En az 12 haftalık düzenle tedavi ile maksimal etkinin elde edileceği belirtilmektedir (43).

2.14.2 Kortikosteroidler

Glukokortikoidlerin prostanoid sentezini engelleyerek antiödematoz ve güçlü antienflamatuvar etki gösterdikleri bilinmektedir (1). Araşidonik asitten prostanoid üretiminde anahtar enzimler olarak rol oynayan siklooksijenazların siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere iki formu mevcuttur (44). COX-1'in tüm hücrelerde, COX-2'nin enflamatuvar durumlarda üretildiği düşünülmektedir. Her iki izoform da NP dokusunda üretilmektedir. Prostanoidler, enflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, damar tonusu, damar geçirgenliği ve mukus sekresyonunun kontrolünde rol oynamaktadırlar (44). Ebbens ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NP dokusunda eozinofil, IL-5 (+) ve IgE (+) hücrelerin arttığı, mast hücrelerinin sayısının ise

azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, normal mukoza ile karşılaştırıldığında NP dokusunda COX-1 (+) hücrelerin miktarının da yüksek bulunduğu,. ayrıca, topikal kortikosteroid kullanımı ile NP dokusunda COX-1 (+) hücrelerin sayısında anlamlı azalma olduğu, COX-2 (+) hücrelerde anlamlı etki görülmediği, eozinofil miktarında anlamlı azalma saptanmadığı ve IL-5 (+) hücrelerde ise anlamlı artış olduğu saptanmıştır (44).

Kortikosteroidlerin intranasal kullanımının polip boyutunda küçülmeyi sağladığı, semptomları hafiflettiği, cerrahi sonrası rekürrens oranını azalttığı belirtilmektedir (45).

Topikal steroidlerin hafif vakalarda uzun dönem tek başına, ağır vakalarda sistemik kortikosteroid veya cerrahi ile birlikte kullanılması önerilmektedir (45). Bonfils ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kısa süreli sistemik steroid ve uzun dönem intranasal kortikosteroid sprey tedavisinin sonuçlarının %85 hastada tatmin edici olduğu, kombine protokol sonuçlarının tek başına intranasal tedaviye göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (45). Sistemik steroid tedavisinin, nazal polipozis hastalarında, hem polip dokusunu küçültmede hem de alerjik semptomların giderilmesindeki etkisi bilinmektedir. Ayrıca, koku duyusunun düzelmesinde ve sinüzit semptomlarının giderilmesindeki etkisi de belirgindir. Sistemik kortikosteroidlerin etki mekanizması topikal steroidlere benzemekle beraber hakkında daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kısa dönem kullandıklarında belirgin düzelme sağladıkları halde yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanılamamaları en büyük dezavantajlarıdır. Endoskopik etmoidektomi gereken vakalarda operasyon öncesi steroid kullanımının polipleri küçülterek, enflamasyonu azalttığı ve böylece operasyonu kolaylaştırdığı açıktır.

2.14.3 Lökotrien antagonistleri

Lökotrienler mast hücrelerinde, eozinofillerde, bazofillerde, makrofajlarda, monositlerde araşidonik asidin 5-lipoksijenaz yolu ile metabolize olması sonucu ortaya çıkan

enflamatuvar mediatörlerdir. Spesifik reseptörlerine bağlanarak vasküler geçirgenlikte

artışa, kemotaksise, solunum yolu kaslarında kontraksiyona neden olmaktadır.

Zafirlukast, montelukast, pranlukast gibi selektif reseptör antagonistleri ile veya zileuton

gibi 5-lipoksijenaz enzimi inhibitörleri lökotrienlerin salınımı engelleyerek bu etkileri önlemekte ve NP'li kronik sinüzitte etkili olmaktadır (1, 25).

2.14.4. Antifungal tedavi

Fungal sinüzitler alerjik, kronik non-invaziv, kronik invaziv ve akut fulminant invaziv fungal olarak dörde ayrılırlar. Antifungal tedavi alerjik fungal sinüzitlerde önerilmezken diğer türlerinde sistemik bazen topikal olarak önerilmektedir. Nazal polip olgularında rekürrensi azalttığı düşünülen antifungal tedavinin 2015 yılında yayınlanan *American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery'nin* yayınladığı *Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis* rehberinde rutin uygulanması önerilmemektedir (42).

2.14.5 Cerrahi tedavi

Endoskopik sinüs cerrahisinin paranasal sinüslerin enflamatuvar hastalıklarında, özellikle medikal tedavi başarısızlıkla sonuçlandığında uygulanması geniş çapta kabul görmüştür (1, 25). Wynn ve ark. sinüs cerrahisi yapılmış ağır polipozisli hastaları ortalama 40 (12-168) ay takip etmişler, hastalara ameliyat sonrası uzun dönem devamlı veya aralıklı inhale steroid tedavisi uygulamışlar ve rekürrens riskinin bu hastalardan astımı veya alerjisi olanlarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (46). Ancak, cerrahi ile birlikte medikal tedavi yapılması hâlâ altın standart olarak kabul edilmektedir. Batra ve ark. (47) ise yaptıkları çalışmada endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmış NP, astım ve/veya aspirin duyarlılığı olan 17 hastayı bir yıl takip etmişler, endoskopik sinüs cerrahisinin nazal polip ve astımı olan hastalarda sinonazal ve astmatik semptomları azalttığı, aspirin toleransı olan kişilerde aspirin intoleransı olan kişilere göre sinonazal semptom ve pulmoner fonksiyon

sonuçlarının daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Uygulanan tüm tıbbi ve cerrahi tedavilere rağmen rekürrens sıklıkla gözlenebilmektedir (1). Bu durumda etyopatogenez araştırmalarının ışık tutması ile yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına gereksinim oluşturmaktadır.

2.14.6 Yeni (antimediator) tedaviler

Son yıllarda tedavideki başarısızlıklardan dolayı yeni tedavi seçenekleri araştırılması gereksinimi doğmuştur. Bu sebeple mediator antagonisti birtakım farmakolojik ajanlar denenmiş ve denemektedir. Çalışmamızda kullandığımız anti-VEGF, VEGF-A'yı nötralize eden ve primer reseptörü VEGF reseptör 2'ye (VEGFR-2) bağlanmasını engelleyen bir rekombinant hümanize monoklonal IgG1 antikorudur (48). Bevasizumab da bu sınıfta yer almaktadır. Yapılan çalışmaları incelediğimiz karşımıza üç örnek çıkmaktadır.

1. Yapılan klinik denemelerde ağır allerjik astım ve ürtiker için lisanslandırılmış bir anti IgE olan omalizumab'ın polipli kronik sinüzitte de etkin olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir (49) .
2. Nazal poliplerin büyük bir yüzdesinin eozinofili ile karakterli olduğu ve NP patogeneğinde önemli rol oynayan interlökin ailesinden IL-5'in eozinofil hayatta kalımı ve diferansiasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Bu mediatorün antagonisti bir kimyasal olan mepolizumab'ın NP tedavisinde BT ile gösterilebilen iyileşmeler sağladığı saptanmıştır (50).
3. IL-4 ve IL-13'ü inhibe ettiği gösterilmiş olan bir başka kemoterapötik ajan olan subkutan kullanılan dupilumab'ın da klinik denemelerde NP tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (51).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Etik kurul onayı

“Bevacizumab (Avastin™)’ın nazal mukoza üzerine ve sistemik etkilerinin incelenmesi” konulu çalışma için Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulundan 25.01.2016 tarihinde 2015-KAEK-86/17-07 sayılı kararı ile ve Kobay Deneysel Hayvanlar Yerel Etik Kurulundan 22.12.2015 tarihinde 165 protokol numarası ile etik kurul onayları alınmıştır.

Bevacizumab (Avastin™)’ın nazal polipozis üzerine etkilerinin incelenmesi için ise Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulundan 25.01.2016 tarihinde 2015-KAEK-86/17-08 sayılı kararı ile ve Kobay Deneysel Hayvanlar Yerel Etik Kurulundan 22.12.2015 tarihinde 164 protokol numarası ile etik kurul onayları alınmıştır.

3.2 Nazal mukoza örneği alınacak hastaların seçimi

Son dört hafta içinde nazal ya da sistemik kortikosteroid, antibiyotik, lökotrien antagonisti, topikal nazal dekonjestan ve antihistaminik kullanmamış çalışmaya katılmaya istekli; nazal obstrüksiyon yapan, obstrüktif konka bülloza veya septonazal deformite nedenleriyle sırasıyla konka redüksiyonu veya redüksiyon septorinoplasti ameliyatları yapılan, ancak nazal mukozanın görünürde normal olduğu hastalar nazal mukoza donörü olarak seçildiler.

3.3 Nazal polipozisli hasta seçimi

Nazal polipozis tespit edilmiş, son dört hafta içinde nazal ya da sistemik kortikosteroid tedavisi ve antibiyoterapi almamış, lökotrien antagonisti ve antihistaminik kullanmamış çalışmaya katılmaya istekli olan nazal polipozis nedeniyle opere edilen hastalar eşlik eden kronik sinüzitleri olup olmasına bakılmaksızın çalışmaya dahil edildiler.

3.4 Nazal mukoza örneklerinin elde edilmesi

Yukarıdaki kriterlerle seçilen ve Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Bölümünde ve Ankara Mevki Asker Hastanesi KBB Bölümünde 24.04.2016-18.08.2016 tarihlerinde redüksiyon gerektiren konka bülloza ve redüksiyon septorinoplasti ameliyatları sırasında çıkarılmış olan nazal

mukoza örneklerinden her bir ebadı yaklaşık 5 mm olan kübik parçalar hazırlandı. Her bir hastadan 2 adet olacak şekilde 8 hastadan 16 örnek elde edildi. Nazal mukoza örnekleri öncelikle bol fizyolojik serum ile yıkandı. Sonrasında içerisinde penicillin G (800 µg/mL), streptomycin sulfate (800 µg/mL) ve amphotericin B (2 µg/mL) içeren solüsyonlar (Firma: Thermofisher Scientific, Marka:Gibco®) ile tekrar yıkandı. Örnekler, Bernstein ve ark tarafından tanımlandığı şekilde cerrahi implantasyona kadar Dulbecco'nun modifiye Eagle vasatında (Firma: Lonza, DMEM:F12, 1:1 Mixture®) saklandı (52,53).

3.5. Nazal polip örneklerinin elde edilmesi

Yukarıdaki kriterlerle seçilen hastalara Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Bölümünde ve Ankara Mevki Asker Hastanesi KBB Bölümünde 24.04.2016-18.08.2016 tarihleri arasında yapılan aydınlatılmış onamları imzalatılan 20 FESC (fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi) ameliyatları sırasında elde edilen NP'lerden her bir hastadan 2'şer adet olacak şekilde her bir ebadı yaklaşık 5 mm olan kübik parçalar hazırlandı. Nazal polip örnekleri öncelikle bol serum fizyolojik ile yıkandı. Sonrasında içerisinde penicillin G (800 µg/mL), streptomycin sulfate (800 µg/mL) ve amphotericin B (2 µg/mL) içeren solüsyonlar (Firma: Thermofisher Scientific, Marka: Gibco®) ile tekrar yıkandı. Örneklerin cerrahi implantasyona kadar Dulbecco'nun modifiye Eagle vasatında (Firma: Lonza, DMEM:F12, 1:1 Mixture®) saklandı. Hastalardan çıkarılan NP parçalarının kalanı ise hazırlanarak histopatolojik inceleme için gönderildi.

3.6.Örneklerin nakli

Yukarıda belirtilen yöntemlerle elde edilen nazal mukoza ve polip dokusu örnekleri 0°C soğuk zincir ile en geç 5 saat içerisinde deney hayvanlarına implante edilecek şekilde ilgili laboratuvara nakledildi.

3.7.Hayvan seçimi

Deney hayvanı olarak genetik olarak immün sistem defekti (T lenfosit yokluğu) olan *in-bred* 32 adet *Nude CD 1* fare (mice) (Kobay Deney Hayvanları A.Ş.) kullanıldı. Deney hayvanı seçiminde hücrel immünitesi olmayan bir türün seçilmesinin nedeni, implante edilecek *zenograft*'lerin canlılığını sürdürürken greft

reddi ye da “*graft versus host*” reaksiyonlarının olmaması ve böylelikle uygulanacak ilacın zenograft üzerindeki etkilerinin izlenebilmesine izin vermesidir.

3.8. Farelerin gruplara ayrılması, İmplantasyon ve Sakrifikasyon

Toplam 32 adet *CD-1 Nude* fare sekizerlik 4 gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki 8 fareye uygun şekilde analzeji ve anestezi sağlandıktan sonra karın bölgelerine yapılan vertikal bir kesi ile cilt altına ulaşıldı ve içerisine dokuların yerleştirilmesi amacıyla birbiri ile bağlantısız iki boşluk oluşturuldu (Şekil 12). İnsanlardan yukarıda belirtildiği şekilde alınan ve hazırlanan NP doku örnekleri açılan boşluklardan sağ taraftakine, nazal mukoza örnekleri ise sol tarafta açılan boşluğa yerleştirildi (Şekil 13,14). Bu 1nci grup sekiz *Nude CD 1* fareye ilaç uygulaması yapılmadı ve 6 hafta sonra yüksek doz anestezi yöntemiyle sakrifiye edilerek implante edilen zenograftlar (nazal mukoza ve NP örneği) ile deney hayvanının iç organlarından (beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, bağırsak, böbrek) histopatolojik inceleme için örnekler alındı.

Birinci grup ile aynı yöntemle implantasyon yapılan ikinci gruptaki 8 *Nude CD 1* fareye parenteral (intraperitoneal) Anti-VEGF (bevacizumab) verildi. Altı hafta sonra hayvanlar yüksek doz anestezi yöntemiyle sakrifiye edilerek çevre doku ile birlikte implante edilen *zenograft* örnekleri (nazal mukoza örneği ve NP) ve deney hayvanın iç organlarından (beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, bağırsak, böbrek) histopatolojik inceleme için örnekler alındı.

İlacın topikal olarak uygulanacağı üçüncü grupta ise her bir *Nude CD-1* farenin sırt bölgesine yapılan vertikal insizyon ile cilt altı dokusu geçilip impante edilecek nazal polip örneği ve ayarlanan dozda ve belli zaman aralığında bir ilacın uygulanmasını sağlayan osmotik bir pompa olan Alzet pompası için cep açıldı. *Zenograft* (NP) ve Alzet pompası yerleştirildikten sonra insizyon hattı sürüte edildi (Şekil 14). Alzet pompası polip üzerine bevacizumab uygulayacak şekilde ayarlandı ve ilaç bu şekilde 6 hafta boyunca topikal olarak uygulandı. Fareler altı hafta sonra yüksek doz anestezi yöntemiyle sakrifiye edilip implante edilen *zenograft* (NP örneği) ve iç organlardan (beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, bağırsak, böbrek) histopatolojik inceleme için örnekler alındı.

Dördüncü gruptaki 8 *Nude CD 1* fareye de nazal mukoza örnekleri üçüncü grupta olduğu gibi yukarıda tanımlanan şekilde implante edildi. Alzet pompası

mukoza üzerine Bevazicumab uygulayacak şekilde ayarlandı ve ilaç bu şekilde 6 hafta boyunca topikal olarak uygulandı. Fareler altı hafta sonra yüksek doz anestezi yöntemiyle kurban edilip çevre doku ile birlikte implante edilen *zenograft* (mukoza örneği) ve iç organlardan (beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, bağırsak, böbrek) histopatolojik inceleme için örnekler alındı.



Şekil 12: Nude CD-1 faerye yapılan vertikal abdominal insizyon sonrası subkutan cep açılması



Şekil 13: Nazal polip Nude CD-1 fareye açılan subkutan cebe yerleştiriliyor



Şekil 14: İmplantasyon sonrası nazal polip ve mukozanın görünümü



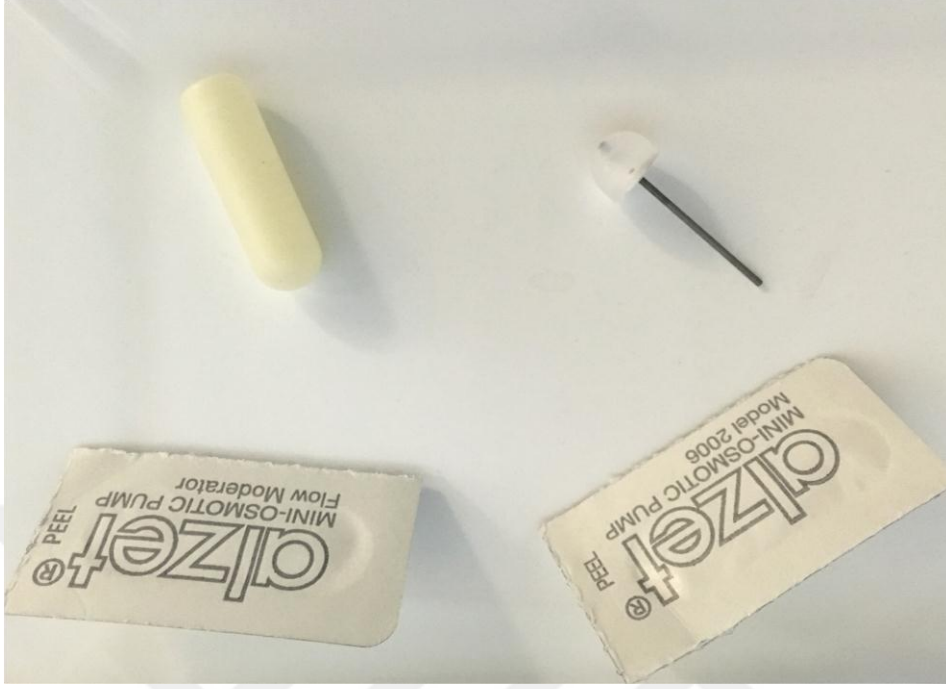
Şekil 15: Alzet pompası ve doku implantasyonu sonrası görünüm

3.9. Anestezi ve analjezi ve antibiyoterapi

Anestezi Ketamin/Xylazin (Rompun 25 cc ®)100/10mg/kg intraperitoneal yoldan verilerek sağlandı. Analjezi amacı ile 100mg/kg parasetamol (Parol ®) postoperatif 3 gün süre ile kullanıldı. Antibakteriyel profilaksi amacıyla da100mg/kg ampisilin (Ampisid ®) im yoldan tek doz verildi.

3.10. Anti-VEGF uygulanması

Bevacizumab (Avastin ®) 2. gruba intraperitoneal yolla 5mg/kg/hafta olacak şekilde (haftada 1 kez) verildi. Üçüncü ve 4. gruplara ilaç 2006 model Alzet pompasıyla (Şekil 16) 1 mg/kg/gün dozunda topikal olarak verildi. Alzet pompası, yukarıda değinildiği üzere osmotik prensiplere dayanarak istenilen dokuya topikal ilaç uygulanmasını mümkün kılan bir düzenedir. Düzenegün 2006 modeli diğer versiyonlarından daha fazla ilaç depolayıp daha yüksek dozda ve daha uzun süre ilaç uygulanabilmesine izin vermektedir (54). Alzet pompası ile ilaç uygulamasının 6 hafta boyunca yapılmasının nedeni söz konusu aygıtın bu süre etkin olarak çalışabildiğinin gösterilmiş olması, diğer yandan da bu sürenin bir ilacın nazal polip ve mukoza üzerindeki etkilerini izlemek için yeterli bir süre olmasıdır.



Şekil 16: 2006 model Alzet pompası

3.11. Histopatolojik inceleme

Sakrifiye edilen farelerden elde edilen nazal polip ve nazal mukoza doku örnekleri ve deney hayvanlarının iç organları (beyin, kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, bağırsak, böbrek) öncelikle %10'luk formaldehitte bekletilerek takibe alındı ve ardından parafin bloklar oluşturuldu. Parafin bloklardan 8- μ m kalınlığında kesitler alınarak Hemotoksilen-Eozin (H&E) boyası ve periyodik asit *shift* (PAS) boyası ile boyandı. Histopatolojik incelemelerde ödem, bazal membran kalınlığı, varsa iltihabi hücre infiltrasyonu, niteliği ve yoğunluğu, vasküler proliferasyon varlığı ve derecesi, epitelyal hücrelerin kalınlığı, subepitelyal dokular ve fibroblastların sayıları ölçüldü ve aşağıda açıklandığı şekilde 0-4 arasında derecelendirildi. Histolojik incelemelerin amacı **a.** bevacizumab'ın lokal ve sistemik olarak verildiğinde nazal mukoza ve NP üzerinde yarattığı etkileri ve **b.** bu uygulamaların iç organlarda yarattığı histolojik değişiklikleri kaydetmektir. Dokularda oluşan ve atrofi-küçülme yönünde olması öngörülen ya da beklenen değişikliklerin incelenmesinde basitçe polibin kitlesinin (hacminin ya da ebatlarının) küçülmesinin değil de histopatolojik ölçütlerin alınmasının sebebi hem doku örneğinin böylesi bir ölçüm için çok küçük olması hem

de kenarlarının düzensiz olması idi. Buna ek olarak mikroskopik incelemenin hataya daha az yer bırakacağı düşünöldü.

3.12. Sonuçların değerlendirilmesi

H&E ile boyanmış preparatlarda yapılan histolojik incelemede kaydedilen epitel hücre proliferasyonu, iltihabi hücre infiltrasyonu, ödem ve vasköler proliferasyon yoğunluklarına göre Bernstein ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde 0-4 arasında derecelendirildi (52,53), PAS ile boyanmış örneklerde Goblet hücrelerinin birim alandaki sayıları da aynı yöntemle kantifiye edildi, bazal membran kalınlık ve dejenerasyon derecesine göre 0-4 arasında skorlandı (52,53). VEGF ile boyama yapılan nazal mukoza dokusundaki boyanın tutulma yoğunluğuna göre 0-4 arasında derecelendirildi. Anti-VEGF'ün (bevucizumab) sistemik etkilerini anlamak için yukarıda belirtilen organlardan elde edilen örneklerin histopatolojik incelemelerinde nekroz, konjesyon, tromboz ve enflamasyonun şiddeti Erdogan ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde 0-3 arasında skorlandı (55). Kontrol grubunu oluşturan birinci gruptaki nazal polip örnekleri ile 2. Grup (poliplere sistemik ilaç uygulaması yapılan grup) ve 3. Gruptaki (poliplere topikal ilaç uygulaması yapılan grup) sistemik ve topikal ilaç uygulanan NP örnekleri ödem, bazal membran kalınlığı, varsa iltihabi hücre infiltrasyonu, niteliği ve yoğunluğu, vasköler proliferasyon varlığı ve derecesi, epitelyal hücrelerin kalınlığı, subepitelyal dokular ve fibroblastların sayıları gibi parametrelere göre yukarıda tanımlandığı şekilde 0-4 arasında derecelendirildi. Kontrol grubunu oluşturan birinci gruptaki nazal polip örnekleri ile 2. Grup ve 3. Gruptaki sistemik ve topikal ilaç uygulanan nazal mukoza örnekleri 0-4 arasında skorlandı. Kontrol grubunu oluşturan birinci gruptaki nazal mukoza örnekleri ile 2. Grup ve 4. Gruptaki sistemik ve topikal ilaç uygulanan nazal mukoza örnekleri 0-4 arasında skorlandı. Numerik değerler MaxStat Lite version 3.60 programı kullanılarak non-parametrik t test kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilip ve birbiriyle karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

1. Bevucizumab'ın sistemik (i.p.) kullanımı ile hücresele immün yanıt yeteneği olmayan Nude CD 1 farelere implante edilen NP dokusunda H&E boyası ile yukarıda incelenen enflamatuar parametrelerde (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonu (yoğunluğu), vasküler proliferasyon, epitelyal hücrelerin kalınlığı ve subepiyetal dokuların kalınlığında) kontrol dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p < 0.0001$) azalma saptandı (Tablo 3) (Şekil 17,19).

2. Nazal mukozadan alınan örneklerin normal nazal mukoza olacağı düşünölmüştü. Fakat konka büllöza rezeksiyonu ve septorinoplasti operasyonunda elde edilen nazal mukoza örneklerinde az da olsa enflamatuar değişiklere rastlanmıştır. İlacın i.p. kullanımı ile nazal mukozada H&E boyası ile yukarıda incelenen enflamatuar parametrelerde (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon varlığı, epitelyal hücrelerin kalınlığı ve subepitelyal dokuların kalınlığında) kontrol dokulara göre azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) değişiklikler saptandı (Tablo 4) (Şekil 20,21).

3. Bevucizumab'ın Alzet pompası aracılığı ile topikal olarak uygulanması ile NP'lerde H&E boyası ile yukarıda incelenen enflamatuar parametrelerde (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler proliferasyon varlığı, epitelyal hücrelerin kalınlığı ve subepitelyal dokuların kalınlığında) kontrol dokularla karşılaştırıldığında azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler ($p = 0.0002$) saptandı (Tablo 3)(Şekil 17,18).

4. Bevucizumab'ın Alzet pompası aracılığı ile topikal olarak uygulanması sonrasında nazal mukozada H&E boyası ile yukarıda incelenen enflamatuar parametrelerde (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler proliferasyon varlığı, epitelyal hücrelerin kalınlığı ve subepitelyal dokuların kalınlığı) değişiklikler saptandı ve kontrollerle karşılaştırıldığında bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.0001$) (Tablo 4) (Şekil 20,22).

5. Bevucizumab'ın NP üzerindeki enflamatuar yanıtı azaltıcı etkisinin istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sistemik kullanımı ile lokal kullanımından daha belirgin olduğu ($p = 0.0117$) saptandı (Tablo 3). Bevucizumab'ın nazal mukoza üzerindeki enflamatuar yanıtı azaltıcı etkisinin istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sistemik

kullanımı ile lokal kullanımından daha belirgin olduğu ($p=0.1489$) saptandı (Tablo 4)(Şekil 21,22).

6. Yukarıdaki yöntemlerle yapılan histolojik incelemelerde yukarıda belirtilen yöntemlerle Bevucizumab'ın hem lokal hem sistemik uygulamalarında örneklenen barsak, beyin, kalp ve dalakta toksisite bulgusuna rastlanmadı. Bu ölçütlerle tüm gruplarda mideler incelendiğinde kontrol grubu ile topikal ilaç uygulanan grup karşılaştırıldı $p < 0.0001$ bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; sistemik ve topikal ilaç uygulaması karşılaştırıldığında $p = 0.0031$ bulunmuştur ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Şekil 23). Böbrekler incelendiğinde kontrol grubuna göre sistemik grupta $p = 0,0106$ ve anlamlı kabul edilmiştir; kontrol grubu ile topikal ilaç uygulanan grup karşılaştırıldığında $p = 0,1322$ bulunmuş ve toksisite lehine istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir; sistemik ve topikal ilaç uygulaması karşılaştırıldığında $p = 0,0106$ bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Şekil 24). Karaciğerler incelendiğinde sistemik uygulama grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p = 0.0017$ bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; kontrol grubu ile topikal ilaç uygulanan grup karşılaştırıldığında $p = 0.4918$ bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir; sistemik ve topikal ilaç uygulamasının sonuçları karşılaştırıldığında $p = 0.0002$ bulunmuştur ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Şekil 25). Akciğerler incelendiğinde kontrol grubuna göre sistemik grupta $p = 0,4606$, topikal ilaç uygulanan grupta $p = 1$, sistemik ve topikal ilaç uygulaması karşılaştırıldığında $p=0,4606$ bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (Tablo 5, 6 ve 7).

Tablo 3: H&E boyama sonrası enflamatuvar parametrelere (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonunun yoğunluğu, vasküler proliferasyon, epitelyal ve subepitelyal dokuların kalınlığı ve fibroblastların sayıları) göre nazal poliplerin skorları (0-4 arasında)

(Kontrol grubu ile topikal grup $p=0.0002$, kontrol grubu ile sistemik grup $p<0.0001$, topikal ve sistemik grup $p=0.0117$)

	Kontrol	Grubu	Topikal	Uygulama	Sistemik
	Nazal Polip		Nazal Polip		Uygulama Nazal Polip
1	3		1		1
2	4		3		2
3	4		2		2
4	3		3		1
5	3		3		3
6	4		3		2
7	3		3		2
8	3		2		3

Tablo 4: Nazal mukoza örneklerinin H&E boyama sonrası enflamatuvar parametrelere (ödem, bazal membran kalınlığı, iltihabi hücre infiltrasyonunun yoğunluğu, vasküler proliferasyon, epitelyal ve subepitelyal dokuların kalınlığı ve fibroblastların sayıları) göre nazal poliplerin skorları (0-4 arasında) (Kontrol grubu ile topikal grup $p=0.0001$, kontrol grubu ile sistemik grup $p< 0.0001$, topikal ve sistemik grup $p=0.1489$)

	Kontrol Grubu Nazal Mukoza	Topikal Uygulama Mukoza	Nazal Nazal	Sistemik Uygulama Nazal Mukoza
1	3	3		1
2	4	1		1
3	4	2		3
4	3	2		3
5	3	2		1
6	3	3		1
7	3	3		1
8	3	2		2

Tablo 5: Mide toksisite skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skrolandı.(0-3 arasında). (Kontrol grubu ile sistemik grup p=0.0313)

	Kontrol	Topikal Bevasizumab	Sistemik Bevasizumab
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	1
5	0	0	2
6	0	0	2
7	0	0	0
8	0	0	1
9		0	
10		0	
11		0	
12		0	
13		0	
14		0	
15		0	

Tablo 6 : Akciğer toksisite skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skrolandı.(0-3 arasında). (Kontrol grubu ile sistemik grup p=0.591)

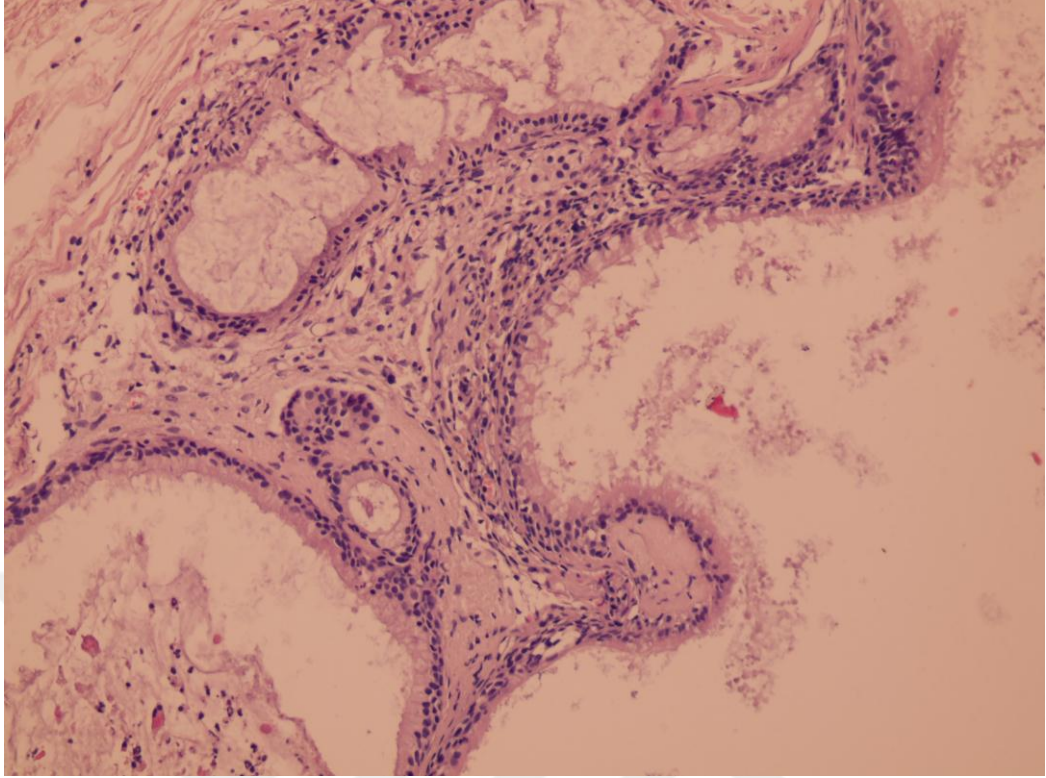
	Kontrol	Topikal Bevasizumab	Sistemik Bevasizumab
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	1	1	0
5	0	0	1
6	1	0	0
7	0	1	1
8	0	0	0
9		0	
10		0	
11		0	
12		0	
13		0	
14		0	
15		0	
16		0	

Tablo 7: Böbrek toksiste skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skrolandı.(0-3 arasında). (Kontrol grubu ile sistemik grup p=0.0017)

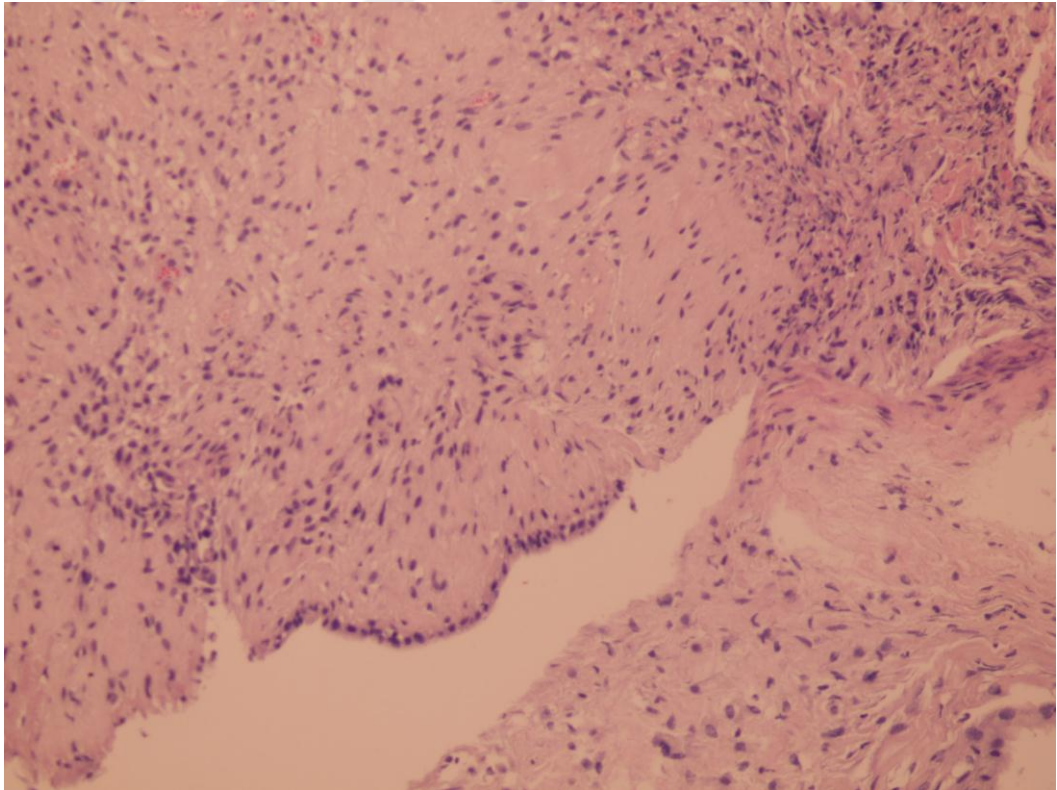
	Kontrol	Topikal Bevasizumab	Sistemik Bevasizumab
1	0	0	1
2	0	0	0
3	0	1	1
4	0	0	0
5	0	0	2
6	0	0	1
7	0	0	1
8	0	0	1
9		1	
10		1	
11		1	
12		0	
13		0	
14		0	
15		0	
16		0	

Tablo 8:Karaciğer toksiste skorları: Anti-VEGF'ün sistemik etkilerini anlamak için tüm organlar histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametrelerinin şiddetine göre skrolandı.(0-3 arasında). (Kontrol grubu ile sistemik grup p=0.0017)

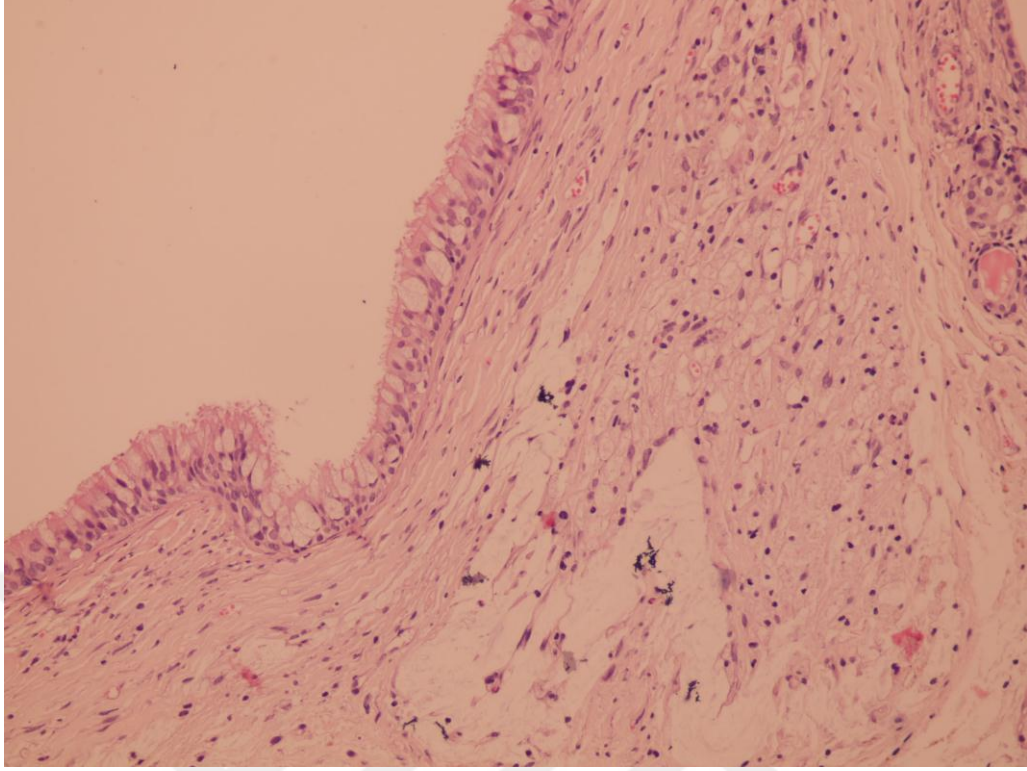
	Kontrol	Topikal Bevasizumab	Sistemik Bevasizumab
1	0	0	0
2	0	0	1
3	0	0	2
4	0	1	1
5	0	0	0
6	0	0	1
7	0	0	1
8	0	0	1
9		0	
10		0	
11		0	
12		0	
13		0	
14		0	
15		0	
16		0	



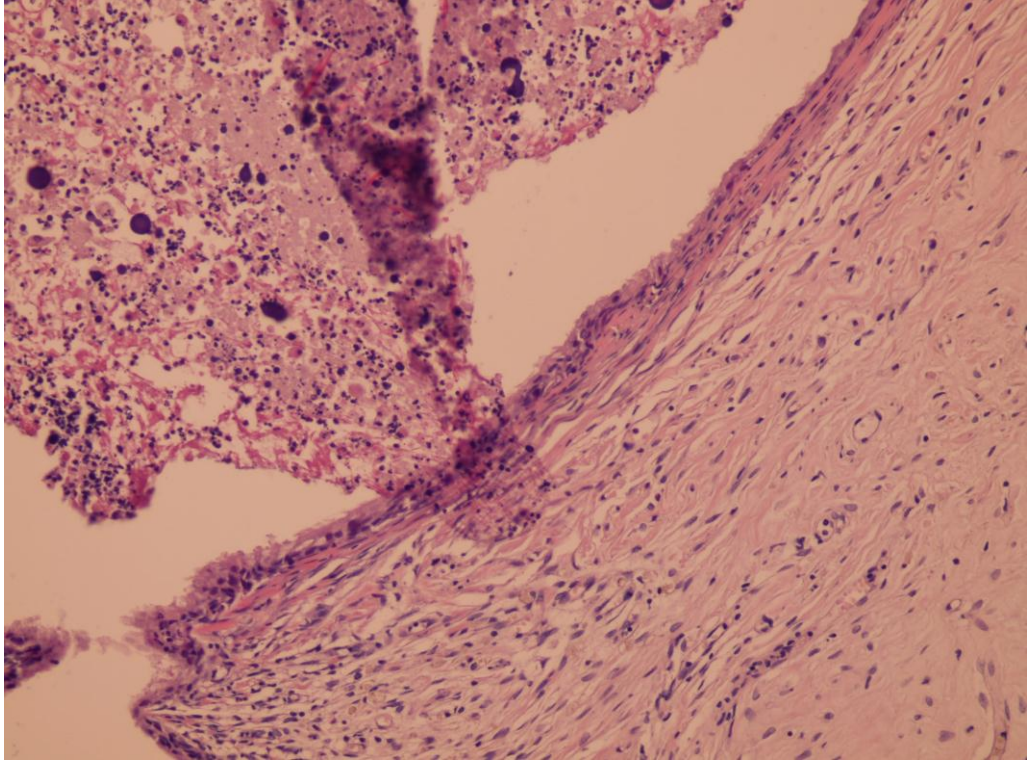
Şekil 179: Kontrol grubu polip dokusunda inflamasyon ve epitel değişiklikleri (H&E boyama X200 büyütme)



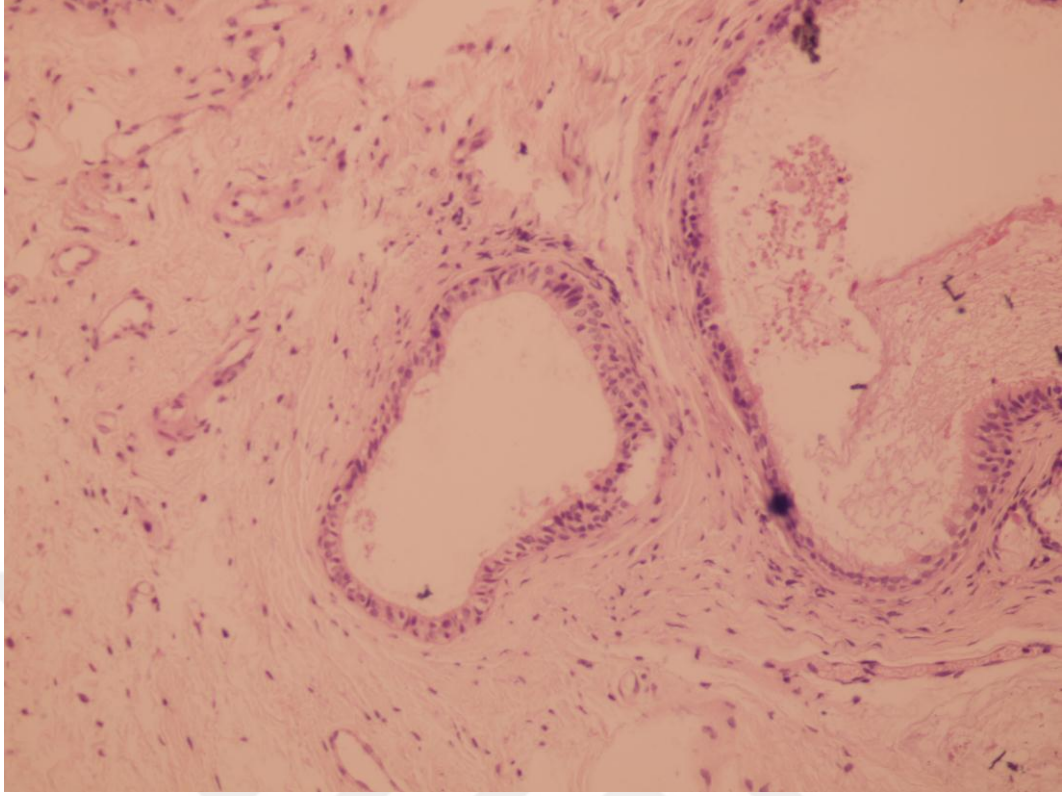
Şekil 10: Topikal ilaç ilaç gurubu, nazal polipte epitel hiperplazisi azalmış, epitel altında iltahabi infiltrasyon ve fibrozis azalmıştır (H&E boyama X200)



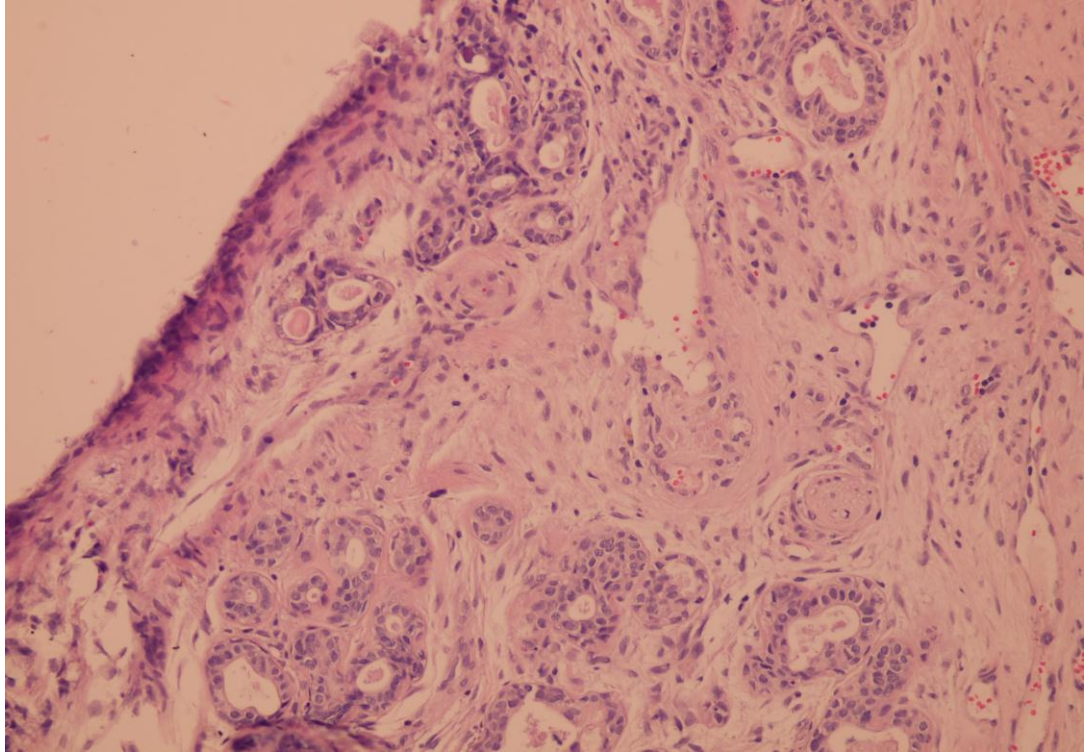
Şekil 19: Sistemik ilaç uygulanan grup, nazal polipte epitel düzenli görünümde olup, epitel altında minimal iltahabi infiltrasyon görülüyor (H&E boyama X200).



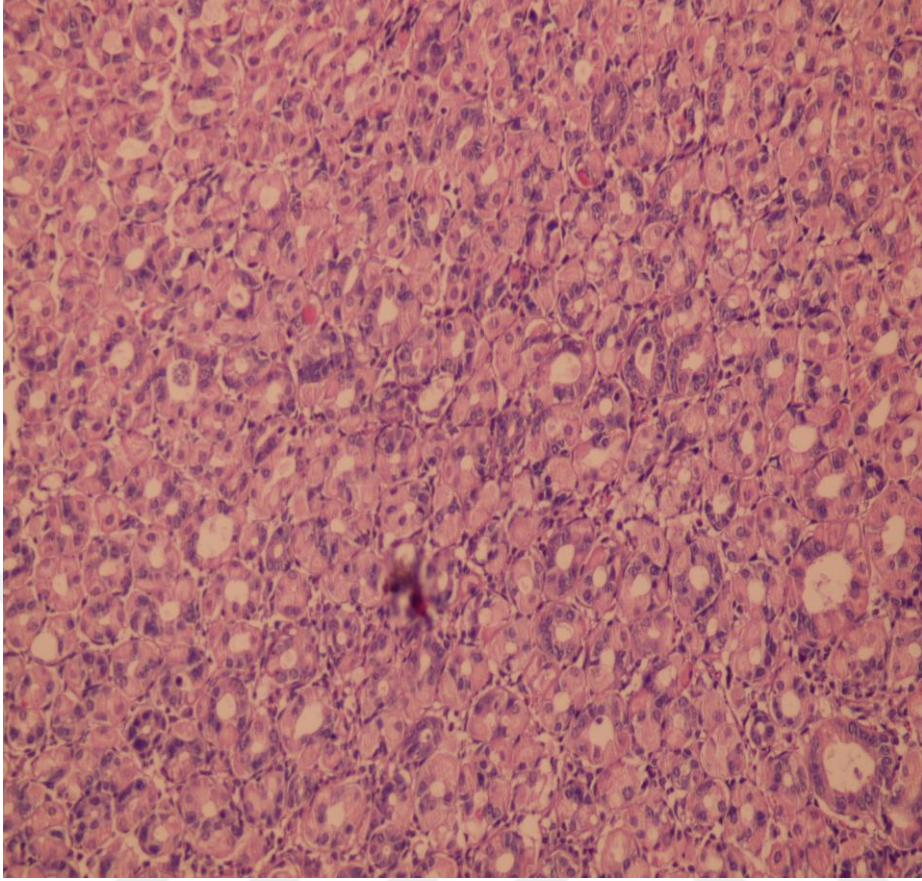
Şekil 20: Kontrol grubu nazal mukoza, yüzey epiteli hiperplastik görünümündedir. Epitel altında yoğun iltahabi infiltrasyon ve fibrozis mevcuttur. (H&E boyama X200).



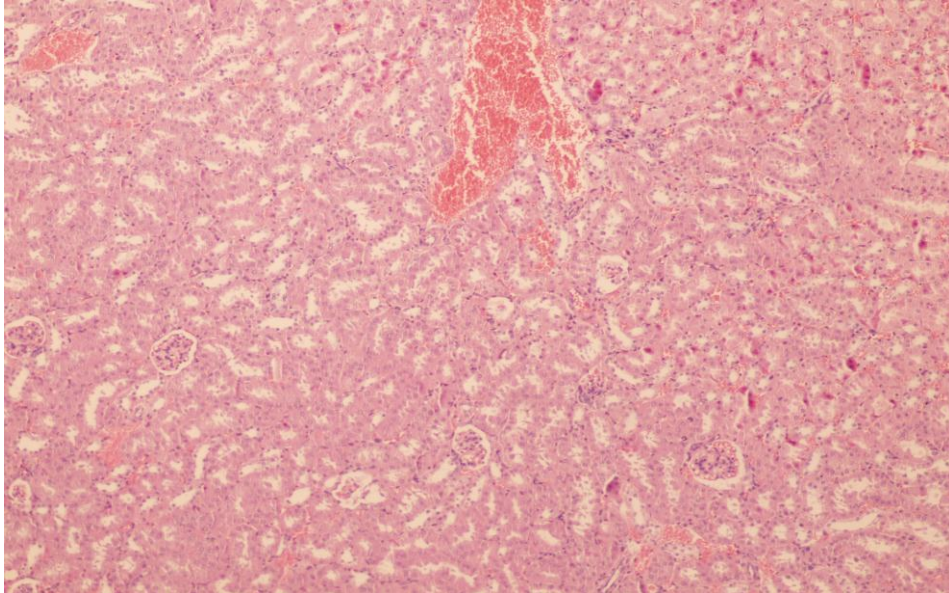
Şekil 21: Sistemik ilaç uygulanan grup nazal mukoza örneği, epitel düzenli görünümde, stromada minimal inflamasyon bulguları izleniyor (H&E boyama X200)



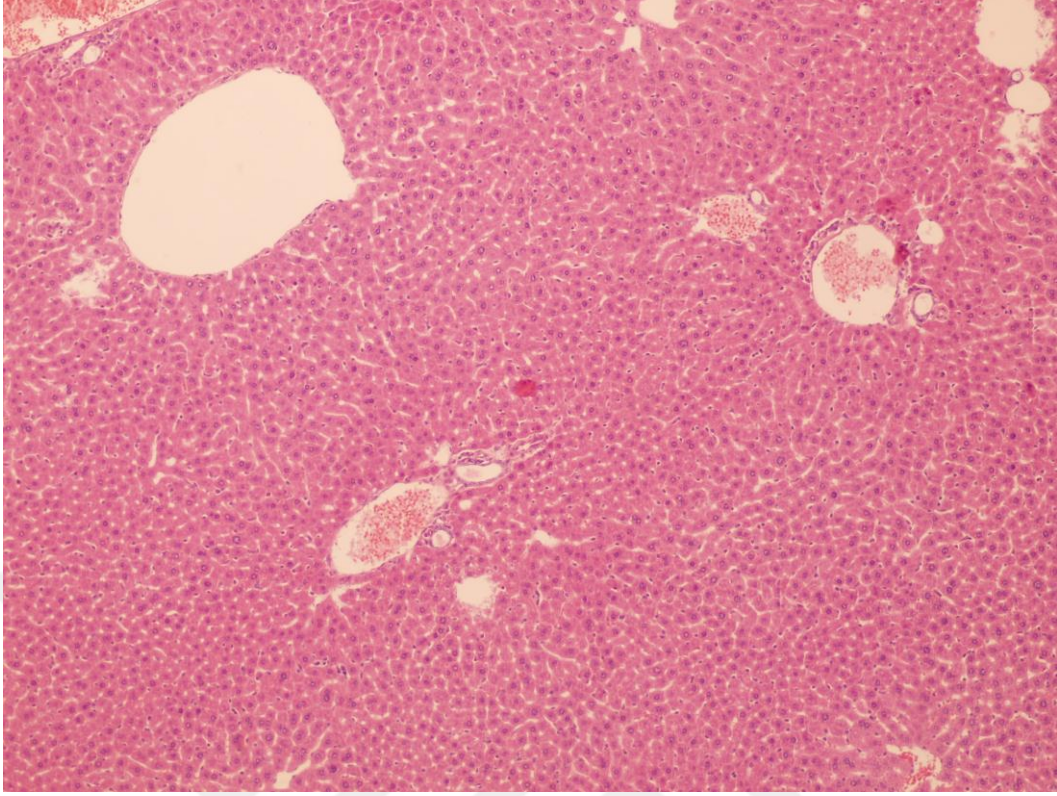
Şekil 22: Topikal ilaç uygulanan grupta epitel düzenli görünümde, stromada minimal inflamasyon bulguları izleniyor (H&E Boyama X200).



Şekil 113: Midede toksik hasar: Stromada minimal inflamasyon bulguları (H&E boyama, X200 büyütme)



Şekil 24: Böbrekte minimal toksik hasar: tübüllerde vakuoler değişiklikler, stromada konjesyon, minimal iltahabi infiltrasyon (H&E boyama, X200 büyütme)



Şekil 12: Karaciğerde minimal toksik hasar, hepatositlerde minimal dejenerasyon, minimal portal inflamasyon sinuzoidlerde dilatasyon (H&E boyama, X200 büyütme)

TARTIŞMA

Nazal polip hastalığı, kronik sinüzitin eşlik ettiği burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ve yüz ağrısı, uyku bozuklukları, koku ve tat bozuklukları ve hiponazalite semptomları ile hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozan, sık nüks eden, tedavisi zor bir hastalıktır. Bugün için geçerli kabul edilen tedavi yöntemleri hususunda genel olarak bir fikir birliği vardır. Yapılan meta-analizlerde ve konsensus toplantı sonuç raporlarında öncelikle tıbbi tedaviye şans verilmesi, cerrahinin daha sonra -tıbbi tedaviye ek olarak- denenmesi; tıbbi tedavide de topikal steroid, nazal fizyolojik serum irrigasyonu ve lökotrien antagonistleri (montelukast) kullanımı konusunda büyük ölçüde görüş birliği vardır. Kortikosteroidlerin intranazal kullanımının polip boyutunda küçülmeyi sağladığı, semptomları hafiflettiği, cerrahi sonrası rekürrens oranını azalttığı belirtilmektedir (45). Ancak, bu tedavilerin de sınırlı etkiye sahip olduğu, küratif olmadığı ve nüksleri önlemediği de yine aynı yazarlar tarafından kabul edilmektedir (56). Diğer yandan; bu tedavi rejimlerine oral steroid eklenmesi, kullanılacak topikal steroidin cinsi, formu (damla-sprey) ve dozu, antibiyotik kullanımının cinsi ve süresi, cerrahi tedavinin sınırlarının ne olması gerektiği ve zamanlaması ve antifungal tedavinin yeri konularında fikir birliği yoktur (57-63). Ancak, bu konularda verilecek kararların da hastalığın prognozunu derinden etkilediğini söylemek güçtür. Nüks oranı 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada %55,6 olarak verilmiştir (64). Rekürrensin sık olması, tekrarlayan operasyonların getirdiği mali yük ve oluşabilecek komplikasyonlar yeni tedavi seçenekleri arayışını teşvik etmektedir. Bu nedenlerle, özellikle son yıllarda alternatif tıbbi tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Hastalığın çoklu faktörlerin etkisiyle oluşmuş olduğu kabul edilmektedir, tek ve kesin bir etyolojik neden henüz saptanabilmiş değildir. Bu nedenle de etyolojiye yönelik spesifik bir tıbbi tedavi geliştirilememiştir. Denenen yeni (*novel*) tedavilerin çoğu ya immün sistemi modüle etmeye ya da patogeneze rol oynadığı bilinen mediatörlerin etki ve etkinliğini engellemeye-azaltmaya yönelik tedaviler olarak ortaya çıkmaktadır.

Nazal poliplerin etyopatogenezinde birtakım sitokinler (interlökinler) ve faktörlerin rolü olduğu gösterilmiştir. IL-4,IL-5,IL-6, IL-8, IL-13,IgE, EGF, VEGF, TGF- β bunlardan bazılarıdır (33). Bu noktadan hareketle bu mediatörleri antagonize

eden yeni tedavi arayışlarına girilmiştir. İmmünoterapi denenmiş fakat sınırlı bir etkisi olduğu, bu etkinin alerjik rinitte olduğu ölçüde güçlü olmadığı gösterilmiştir (65). Buna karşın, son bir kaç yıldır denenmekte olan antimediatör tedavilerle umut vadeden sonuçlar alınmaktadır. Kronik rinosinüzitli hastalarda IgE antagonisti olan omalizumab'ın başarılı olduğu bildirilmiştir (49). IL-5 antagonisti mepolizumab ve IL-4 ve IL-13'ü inhibe eden dupilumab ile yapılan klinik çalışmalarda da umut verici sonuçlar bulunmuştur. (49,50). Mepolizumab ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada 20 hastadan 12'sinde endoskopik muayenede, 11'inde ise radyolojik değerlendirmede düzelme tespit edilmiş (50). Çalışmamızda kullandığımız Bevasizumab da mediator antagonistleri sınıfına dahildir. Gelecekte bu grup ilaçların NP tedavisinde daha önemli bir rol oynaması kuvvetle muhtemeldir, çalışmamızın sonuçları da bu öngörüye desteklemektedir.

Nazal polipozisin orta meza mukozasının lokal hipoksiye verdiği yanıt olarak vasküler endotelial büyüme faktörünün sentezlenmesindeki artış sorumlu tutulmaktadır (15). Yapılan çalışmalarda NP inflamatuvar ve epitel hücrelerindeki VEGF oranlarının normal mukozadan daha fazla olduğu gösterilmiştir. VEGF'nin mikrovasküler permeabiliteyi artırması ve böylelikle plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonu ve ekstrasellüler matrikste birikmesini sağlamak yoluyla poliplerin büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir (37). Diğer yandan, PGE2 (prostoglandin E2), NPDF ve VEGF salgılanmasını stimüle ettiği gösterilmiştir (38). Tüm bu veriler NP oluşumunda VEGF'ün oynadığı önemli role işaret etmektedir.

Dokuları besleyen vasküler yapıların anjiogenezisi vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlıdır.

Bevasizumab VEGF-A'yı nötralize eden ve primer reseptörü VEGFR-2 bağlanmasını engelleyen rekombinan hümanize monoklonal IgG1 antikordur. Bu blokaj hücre geçirgenliği, proliferasyon, migrasyon ve sağ kalım gibi endotel hücre yanıtlarını inhibe eder (48). Neovaskülarizasyonla seyreden birçok patolojik durumların tedavisinde başarı ile kullanılmış ve kullanılmaktadır. Bunlar arasında, metastatik kanserler (over, küçük ve küçük olmayan hücreli akciğer, kolon, mide, serviks, meme) ve hipervaskülarizasyonla karakterli proliferatif diabetik retinopati, diabetik makular ödem, prematurite retinopatisi gibi muhtelif oftalmolojik hastalıklar sayılabilir (66, 67). Bevasizumab'ın da içinde olduğu antianjiogjenik ilaçlar

başlangıçta anti-tümör preparatlar olarak tasarlanmışlardır. Tümör gelişimi sürecinde oluşan hipoksinin yeni damar oluşumunu stimüle ettiği, bunun da tümörün kontrolsüz büyümesini kolaylaştıran bir kısır döngü başlattığı bilinmektedir. İşte anti vasküler büyüme faktörü bu ilaçlar bu döngüyü tersine çevirerek tümör dokusunda otofajiye neden olmakta, diğer yandan matür damarlar varlığını sürdürürken gelişmekte olan mikrovaskülatür gerilemektedir (66, 68, 69). Bu etki yukarıda da belirtildiği üzere anti-VEGF ilaçların daha sonra damarlanma artışı ile karakterli oftalmolojik hastalıklarda oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlamasına yol açmıştır. Sino-nazal mukoza hastalıklarından yaygın ve kanamalı aşırı damarlanmayla karakterli herediter hemorajik telenjiaktazi (*Osler-Weber-Rendu Hastalığı*)'de de belli bir ölçüde başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir (70). Nazal tutulum için topikal ve submukozal enjeksiyon, iç organ tutulumlarında da etkili olmak üzere ise sistemik olarak başarı ile kullanılmıştır (70-72). İlacın bu hastalıkta yararlanan etkisi de bizim nazal polipoziste de etkili olduğunu düşündüğümüz neovaskülarizasyonu azaltıcı ve nazal mukozadaki inflamasyonu azaltıcı etkisi ile meydana gelmektedir.

Bevacizumabın bilinen, saptanabilmiş yan etkileri daha çok hipoksemi bağlantılı ve kardiyovasküler sistem yan etkileridir. Bunlar arasında hipertansiyon, kardiyak iskemi, konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner emboli riski sayılabilir (67, 73,74). Ancak, mikrovaskülarizasyonu olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle özellikle hipervaskülarize tüm organlarda iskemi bağlantılı yan etki oluşturma potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir. Bizim deney farelerinde izlediğimiz ilacın sistemik kullanımında mide, karaciğer ve böbrekte yapılan histopatolojik incelemelerde nekroz, konjesyon-tromboz ve enflamasyon parametreleri göz önüne alındığında toksisite bulguları tespit edildi. İlacın topikal olarak uygulandığı grupta ise minimal mide toksisitesi ortaya çıkmıştır. Bu etkiler anjiogenezisin inhibe olması ve sonucunda oluşan hipoksemi ile bağlantılı olması muhtemeldir. Fakat bulgularımız ilacın bilinen yan etkileri ile uyumlu olup ilacın kullanımını engelleyecek ölçüde değildir. Elde ettiğimiz sonuçlar, ilacın tedavisi zor bir hastalık olan NP'de öncelikle topikal formda insanlarda denenmeyi hak ettiği ve hastalığın tedavisinde önemli gelişmelere yol açabileceği kanaatindeyiz. Bevacizumab gelecekte nazal polip tedavisinde önemli bir yere sahip olacaktır. Fakat çalışmamızın sonuçlarının

gösterdiği gibi sistemik kullanımında yan etkilerden kaçınmak ve optimum etkinliği sağlayacak yeni dozların ileri çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir.

İmmün yetmezlikli deney hayvanları ilk olarak 1971 yılında kullanılmıştır (75). İlk kullanım alanı, halen de kullanılmakta olduğu onkolojik çalışmalarıdır. Günümüze zenograft çalışmaları da kullanılmaktadır (53). Kullanılmış olduğumuz *CD 1 Nude mice* türü 1979 yılında gen transferi sonucu elde edilmiş bir ırktır. Timus'u olmayan bu fareler T hücre üretememekte, böylelikle implante ettiğimiz dokunun reddi önlenmekte ve aynı zamanda immün yetmezlikli olmayan bir fare kullanımında immün süpresyon için vereceğimiz ilacın zenograft üzerine yapabileceği muhtemel etkiden de kaçınılmış olmaktadır. İmmün yetmezlikli fare modelinde implante edilen zenograft poliplerin gelişimine devam ettiği Bernstein ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir (53). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu veriyi desteklemektedir. Bernstein ve ark 2012 yılında yaptıkları bir diğer çalışma ise nazal polibin implante edilip aynı zamanda ilaç denemesinin yapılabileceği yönünde diğer araştırmacılara ışık tutmuştur (54). Fakat bu sonuçları destekleyen, bu yolla ilaç uygulamaları yapılmasını deneyen başka çalışmalar yoktu. Bizim çalışmamızın sonuçları bu yöntem ile implante edilen dokuların canlılıklarını koruyabildiklerini göstermiştir. Aynı zamanda bu dokular üzerine hem sistemik hem de topikal ilaç uygulamasına olanak sağlayan bir model olduğu teyit edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarının da desteklediği gibi bevasizumab'ın nazal polipozisin tedavisinde gelecek yıllarda kullanılabilecek bir moleküldür. İntravitreal kullanımda olduğu gibi bevacizumab ve steroidler dönüşümlü olarak veya birlikte kullanılabilecektir (76). Böyle NP'lerin tedavisinde yüksek nükleer oranlarını azaltabileceğimiz yeni tedavi seçeneklerimiz olacaktır.

SONUÇLAR

1. Bu çalışma ile nazal polipozisin patogeneğinde önemli rol oynayan bir mediatör olan VEGF'nin anatagonisti Bevacizumab'ın hücrel immünitesi işlevsiz olan fare modelinde NP'lerin atrofisine yol açtığı gösterilmiştir. Bu veri yine aynı hayvanlara impante edilen ve herhangi bir kimyasalın etkisinde kalmayan kontrol dokuları ile karşılaştırılarak teyit edilmiştir.
2. Bu etki ilacın parenteral (i.p) kullanımı ile topikal kullanımında olduğundan daha belirgindir.
3. İlacın yan etkileri pulmoner hipertansiyon, barsak perforasyonu, mide kanaması, hipertansiyon, proteünüri, venöz emboli ve pulmoner emboli olup, özellikle parenteral kullanımı ile daha belirgindir, ancak bu yan etkiler Bevacizumab'ın diğer endikasyonları için kullanımında karşılaşılanlardan biraz daha farklı, fakat organ yetmezliklerine ve işlev bozukluklarına yol açacak düzeyde değildir.
4. Çalışmamızın bir diğer sonucu da immün sistemi baskılanmış deney hayvanı modelinin muhtelif kimyasalların hem topikal hem de sistemik preparatlarının etki ve yan etkilerinin test edilmesinde uygun bir model olarak kullanılabileceğini teyit ediyor olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Can Koç Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi İkinci Baskı Güneş Kitap Evleri 2013
2. Dingsör G, Kramer J, Olshot R. Flunisolide Nasal Spray 0,025 % in the Prophylactice Treatment of Nasal Polyposis after Polypectomy. *Rhinology*; 1985;23(1):49-58.
3. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. *J Laryngol Otol*. 2003;117(1):1-9.
4. Larsen P.L, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope*. 1991;101(3):305-12.
5. Little SC, Early SB, Woodard CR et al. Dual action of TGF-b1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope*. 2008;118(2):320-4.
6. Zaravinos A, Soufla G, Bizakis J, Spandidos DA. Expression analysis of VEGFA, FGF2, TGF-b1, EGF and IGF1 in human nasal polyposis. *Oncol Rep*. 2008;19(2):385-91.
7. Bobic S, Hox V, Callebaut I, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 1 expression in nasal polyp tissue. *Allergy*. 2014;69(2):237-45.
8. Cho JS, Kang JH, Han IH, et al. Activation of TLR4 induces VEGF expression via Akt pathway in nasal polyps. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(9):1038-47
9. Folkmann J, Shing Y. Angiogenesis. *J. Biol. Chem*. 1992;5;267(16):10931-4.
10. Ferrara N., Houck K., Jakeman L. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J. Cell Biochem*. 1991;47(3):211-8.
11. Park SK, Kim HI, Yang YI. Roles of vascular endothelial growth factor, Angiopoietin 1, and Angiopoietin 2 in nasal polyp. *Laryngoscope*. 2009;119(2):409-13..
12. Cho JS, Kang JH, Park IH, Lee HM. Steroids inhibit vascular endothelial growth factor expression via TLR4/Akt/NF-κB pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;13;239(8):913-921.

13. Karatzanis AD, Samara KD, Antoniou KM, et al. Investigation of angiogenetic pathways in nasal polyposis. *Mol Med Rep.* 2012;5(5):1158-62.
14. Park SK, Kim HI, Yang YI, Hur DY. Effects of methotrexate on vascular endothelial growth factor, angiopoietin 1, and angiopoietin 2 in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(4):e129-32.
15. Shun CT, Lin SK, Hong CY, et al. Hypoxia induces cysteine-rich 61, vascular endothelial growth factor, and interleukin-8 expressions in human nasal polyp fibroblasts: An implication of neutrophils in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(1):15-8.
16. Lee HS, Myers A, Kim J. Vascular endothelial growth factor drives autocrine epithelial cell proliferation and survival in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(11):1056-67.
17. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Hur DY. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Jan;71(1):23-8.
18. Uchida J, Kanai K, Asano K, et al. Influence of fluticasone propionate on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor from nasal fibroblasts in vitro. *In Vivo.* 2004 Nov-Dec;18(6):767-70.
19. Coste A, Brugel L, Maître B, et al. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J.* 2000;15(2):367-72.
20. Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep.* 2014;4:6:108.
21. Arevalo JF. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor in the management of complications of proliferative diabetic retinopathy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013;2(1):20-4.
22. Brinkerhoff BT, Choong NW, Treisman JS, Poetker DM. Intravenous and topical intranasal bevacizumab (Avastin) in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(3):349-51.
23. Kaja S, Hilgenberg JD, Everett E, et al. Effects of dilution and prolonged storage with preservative in a polyethylene container on Bevacizumab

- (Avastin™) for topical delivery as a nasal spray in anti-hereditary hemorrhagic telangiectasia and related therapies. *Hum Antibodies*. 2011;20(3-4):95-101.
24. Özkarakaş H, Yıldırım N. Sinüs Hastalıkları 1. Baskı Nobel tıp kitapevleri 2003.
 25. Koç C. Cummings otolaringoloji baş ve boyun cerrahisi 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri 2007.
 26. Korkut N. Baş Boyun Cerrahisi Otolaringoloji 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri 2011.
 27. Önerci M., Nazal Polipozis, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2006.
 28. Portenko GM. Prevalence of polypous rhinosinusitis among the population. *Vestn Otorinolaringol*. 1989;(1):52-4.
 29. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
 30. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):243-9.
 31. Lund V. Introduction, *Allergy*. 1999;54 Suppl 53:5-6.
 32. Sung KL, Li Y, Elices M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor regulates the functional adhesive state of very late antigen-4 expressed by eosinophils. *J Immunol*. 1997;158(2):919-27.
 33. Micozkadioglu D, Unal M. The role of inflammation in the etiopathogenesis of nasal polyposis *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2003;11(2):60-2.
 34. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(6):C1358-66.
 35. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Hakkıdalıcı H. Endotel Hücreleri için Önemli Bir Protein İlesi; Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf), Ailenin Üyeleri, Yapısı ve Sentezi C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26 (4):181 – 184
 36. Marcinkiewicz J, Stręk P, Strus M, Głowacki R, Ciszek-Lenda M, Zagórska-Świeży, Gawda A, Tomusiak A. *Staphylococcus epidermidis* and biofilm-

- associated neutrophils in chronic rhinosinusitis. A pilot study. *Int J Exp Pathol*. 2015 Dec;96(6):378-86
37. Bobic S, Hox V, Callebaut I, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 1 expression in nasal polyp tissue. *Allergy*. 2014; 69 (2):237-45.
 38. Han DY, Cho JS, Moon YM, et al. Effect of prostaglandin e2 on vascular endothelial growth factor production in nasal polyp fibroblasts. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5 (4): 224-31
 39. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31: 183–184.
 40. Koehne C, Bajetta E, Lin E et al. Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *J Clin Oncol* 2006;24(18 suppl):3508.
 41. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 843–850.
 42. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
 43. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62:121-127.
 44. Ebbens FA, Maldonado M, Groot EJJ, et al. Topikal glucocorticoids downregulate COX-1 positive cells in nasal polyps. *Allergy* 2009;64:96-103.
 45. Bonfils P, Nores J, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three- year follow-up period. *Laryngoscope* 2003;113:683-687.
 46. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope* 2004;114:811-813.

47. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003; Oct;113:1703-1706
48. Genentech Inc. Avastin (bevacizumab) [package insert]. Available at <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>, accessed December 14, 2011.
49. Pauwels B, Jonstam K, Bachert C. Emerging biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(3):349-61.
50. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):989-95.e1-8.
51. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;2;315(5):469-79.
52. Bernstein JM, Brooks SP, Lehman HK, et al. Human nasal polyp microenvironments maintained in a viable and functional state as xenografts in NOD-scid IL2rgamma(null) mice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(12):866-75.
53. Bernstein JM, Lehman H, Lis M, et al. Humanized mouse model used to monitor MUC gene expression in nasal polyps and to preclinically evaluate the efficacy of montelukast in reducing mucus production. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(5):307-16.
54. Alzet Osmotic Pump. Pump Selection (erişim tarihi 04.10.2016) Web Sayfası http://www.alzet.com/products/guide_to_use/pump_selection.html
55. Erdogan H, Fadillioglu E, Yagmurca M, et al. Protein oxidation and lipid peroxidation after renal ischemia-reperfusion injury: protective effects of erdosteine and N-acetylcysteine. *Urol Res*. 2006;34:41-46.
56. Aouad RK, Chiu AG. State of the art treatment of nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(5):291-8.

57. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;26;4:CD011993
58. Head K, Chong LY, Hopkins C, et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;26;4:CD011992.
59. Head K, Chong LY, Piroomchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 26;4:CD011994
60. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006991
61. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;20;(11):CD006990
62. Sacks PL 4th1, Harvey RJ, Rimmer J, et al. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(2):141-7
63. Dass K, Peters AT. Diagnosis and Management of Rhinosinusitis: Highlights from the 2015 Practice Parameter. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):29
64. Wang CS, Lou HF, Meng YF, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2016;7;51(4):268-72)
65. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, et al. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(2):145-50.
66. Klein A, Loewenstein A Therapeutic Monoclonal Antibodies and Fragments: Bevacizumab. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:232-45.
67. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res.* 2015;3;7:133-43
68. Ulivi P, Marisi G, Passardi A. Relationship between hypoxia and response to

- antiangiogenic therapy in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Apr 12.
69. Liu J, Fan L, Wang H, Sun G. Autophagy, a double-edged sword in anti-angiogenesis therapy. *Med Oncol*. 2016;33(1):10.
70. Sautter NB, Smith TL. Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(3):639-54.
71. Brinkerhoff BT, Choong NW, Treisman JS, Poetker DM. Intravenous and topical intranasal bevacizumab (Avastin) in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(3):349-51.
72. Fodstad P, Dheyauldeen S, Rinde M, Bachmann-Harildstad G. Anti-VEGF with 3-week intervals is effective on anemia in a patient with severe hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Hematol*. 2011;90(5):611-2.
73. Chen J, Lu Y, Zheng Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015;18(9):4751-60.
74. Li X, Huang R, Xu Z. Risk of Adverse Vascular Events in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Patients Treated with Bevacizumab: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2015;1(5):14698.
75. Zatz MM, Lance EM. The distribution of ⁵¹Cr-labeled lymphocytes into antigen-stimulated mice. Lymphocyte trapping. *J Exp Med*. 1971;134(1):224-41.
76. Chiquet C, Bron AM, Straub M, Dupuy C, Isaico R, Aptel F, Creuzot-Garcher C. Retinal Vein Occlusions: Therapeutic Switch in Macular Oedema Treatment with a 12-Month Follow-Up. *Ophthalmic Res*. 2016;55(3):152-8.