



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**NAZAL POLİPLİ HASTALARDA EOZİNOFİLİK AKTİVİTE İLE
SEMPTOM VE RADYOLOJİK SKORLAMA ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Göksel GÖKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2016



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KBB ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**NAZAL POLİPLİ HASTALARDA EOZİNOFİLİK AKTİVİTE İLE
SEMPTOM VE RADYOLOJİK SKORLAMA ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Göksel GÖKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN

TOKAT

2016

TEŞEKKÜR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve geleceğime sağladıkları her türlü katkıdan dolayı başta değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN'e olmak üzere, diğer hocalarım Doç. Dr. İbrahim ALADAĞ'a, Doç. Dr. Levent GÜRBÜZLER'e, Doç. Dr. Sema Koç'a, Yrd. Doç. Dr. Harun SOYALIÇ'a, Yrd. Doç. Dr. B.Tahsin SOMUK'a, Yrd. Doç. Dr.Emrah SAPMAZ'a, tez savunma sınavıma iştiraklarından dolayı Cumhuriyet Üniversitesi'nden sayın Doç. Dr. İsmail Önder UYSAL'a,

Birlikte çalıştığımız tüm asistan abilerime, ablalarım, arkadaşlarıma, kardeşime; Ayhan ADMİŞ ve diğer tüm odyometrist arkadaşlara, polikliniğimizin değerli personeli Hasan beye, servis sorumlu hemşiremiz Mine hanıma, ameliyathane sorumlu hemşiremiz Nesibe hanıma ve diğer tüm servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Tez çalışmalarım esnasında desteklerini esirgemeyen İstatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Osman DEMİR'e, laboratuvar çalışmalarında değerli katkılarından dolayı Arş. Gör. Dr. Velid UNSAL'a,

Tüm öğrencilik hayatım ve asistanlığım boyunca desteklerini hep sırtımda hissettiğim değerli anneme, babama ve kardeşlerime ve tanıştığımız süre içerisinde yaptıkları herşeyden dolayı eşimin değerli ailesine,

Son olarak hayatıma kattığı eşsiz değerden dolayı sevgili eşime ve sahip olduğum en güzel şey olan biricik kızım Eslem'e

Tüm içtenliğimle sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Göksel GÖKTAŞ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı nazal polipozis (NP) hastalarında eozinofilik enflamasyonun şiddetinin; hastalığın oluşturduğu semptomların, radyolojik ve endoskopik bulguların şiddeti ile ne kadar korele olduğunu göstermek ve sonuç olarak, NP’de radyolojik, endoskopik ve semptomatik skorlar ile korelasyonu daha yüksek, yeni ve daha duyarlı olabilecek markerlar elde etmektir.

Çalışmaya 2014 Mayıs- 2015 Eylül tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi kliniğinde, NP nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan 50 hasta dahil edildi. Hastaların preoperatif burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu ve yüz-baş ağrısı semptomlarının VAS skorları, endoskopik polip skorları, Lund-MacKay BT skorları kaydedildi. Polip dokusundaki TGF- β , IL-5, IL-10, eotaksin-1, eotaksin-2, IgE, TNF- α , MBP, GM-CSF, MPO, EKP, RANTES konsantrasyonları Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü ve klinik bulgular ile korelasyonu değerlendirildi.

Elde edilen verilere göre; astımlı hastalarda IL-10 ile polip büyüklüğü arasında, eotaksin-2 ile sfenoid sinüs BT skoru arasında, TGF- β ile frontal ve sfenoid sinüs BT skoru arasında, RANTES,GM-CSF ve MPO konsantrasyonu ile burun akıntısı arasında, MPO düzeyleri ile ön etmoid, frontal sinüs ve total BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon görüldü. Ayrıca astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan hastalarda koku alma bozukluğu ile TGF- β , IL-5, eotaksin-1, eotaksin-2, IgE, TNF- α , MBP arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon görüldü.

Sonuç olarak; NP hastalarında eozinofilinin şiddeti arttıkça hastalığın kliniğinin de şiddeti artmaktadır. NP dokusundaki eozinofili ile ilişkili sitokin ve kemokinler, semptomların ve endoskopi ile BT skorunun şiddetini belirleyen ana unsurlar olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nazal polipozis, eozinofil, Lund-MacKay skoru

ABSTRACT

The aim of this study is to show correlation between eosinophilic inflammation severity and the symptoms of the disease, radiological and endoscopic findings severity; and as a result, to get new and more sensitive markers that may be correlated with symptoms, radiological and endoscopic findings severity in patients with nasal polyposis (NP).

50 patients who underwent endoscopic sinus surgery because of NP between May 2014 and September 2015 in the Otolaryngology and Head and Neck Surgery Clinic of Gaziosmanpasa University Health Research and Application Center, have been subjected to this study. Patients preoperative endoscopic polyp scores, Lund – MacKay CT scores and VAS scores of nasal congestion , anterior nasal discharge, postnasal discharge , loss of smell and facial pain-headache symptoms were recorded. TGF- β , IL-5 , IL-10 , eotaxin -1, eotaxin -2 , IgA, TNF- α , MBP , GM-CSF , MPO , ECP , RANTES concentrations in polyp tissue was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and evaluated the correlation with clinical findings.

According to the obtained data; in patients with asthma , we found statistically significant positive correlation between IL- 10 and polyp size, between eotaxin-2 and sphenoid sinus CT scores, between TGF- β and the frontal, sphenoid sinus CT scores, between RANTES, GM-CSF and MPO concentration and anterior nasal discharge, between MPO levels and anterior ethmoid, frontal sinuses and total CT scores. We also found statistically significant positive correlation between olfactory dysfunction and TGF- β , IL-5 , eotaxin -1, eotaxin -2 , IgE, TNF- α , MBP concentration in patients without asthma, allergy and aspirin intolerance.

As a result; in patients with NP, severity of the disease is increasing with increasing severity of eosinophils. Cytokines and chemokines in NP tissue which associated with eosinophilia may be the main factors determining the severity of symptoms, endoscopic and CT scores.

Key words: Nasal polyposis, eosinophil, Lund-MacKay score

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nazal polibin tanımı ve tarihçesi	3
2.2. Nazal polibin epidemiyolojisi	4
2.3. Burun ve paranasal sinüslerin histoloji ve fizyolojisi	4
2.3.1. Histoloji	4
2.3.2. Paranasal sinüslerin fizyolojisi	5
2.4. Nazal polibin etyopatogenezi	5
2.4.1. Kronik enfeksiyon	6
2.4.2. Alerji	7
2.4.3. Astım	8
2.4.4. Aspirin duyarlılığı	9
2.4.5. Genetik	9
2.4.6. Bernoulli fenomeni	10
2.4.7. Mukozal temas	10
2.4.8. Epitel rüptürü teorisi	11
2.4.9. Bağ dokusu veya müköz bezlerdeki değişiklikler	11
2.4.10. Polisakkarid molekül değişiklikleri	11
2.4.11. Anatomik bozukluklar	11
2.4.12. Bernstein' in teorisi	12
2.4.13. Vazomotor imbalans teorisi	12

2.4.14.Primer ve sekonder siliyer disfonksiyon	12
2.4.15.Kistik Fibrozis	13
2.4.16.Young sendromu	13
2.4.17.Churg Straus Sendromu	13
2.5. Nazal polibin histopatogenezi	13
2.6. Nazal polipte enflamatuar hücreler	15
2.6.1.Eozinofiller	15
2.6.2. Makrofajlar	17
2.6.3. Dendritik hücreler	18
2.6.4. Nötrofiller	18
2.6.5. Mast hücreleri	19
2.6.6. B lenfositler ve plazma hücreleri	19
2.6.7. T lenfositler	20
2.6.8. Fibroblastlar	21
2.7. NP' de ve eozinofilik enflamasyonda rolü olan mediatörler	21
2.7.1. IL-5	23
2.7.2. GM-CSF	24
2.7.3. İmmünglobulin-E	25
2.7.4. Eotaksin	26
2.7.5. EKP	27
2.7.6. TNF- α	29
2.7.7. TGF- β	29
2.7.8. RANTES	31
2.7.9. MBP	32
2.7.10. IL-10	32
2.7.11. Myeloperoksidaz (MPO) ve EPO	33
2.8. NP' de tanı ve tedavi	34
2.8.1. Tanı	34
2.8.1.1. Semptomlar	34
2.8.1.2. Fizik muayene	35
2.8.1.3. Görüntüleme	35

2.8.2. Tedavi	36
2.8.2.1. Farmakoterapi	36
2.8.2.2. Cerrahi tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma grubu hasta seçimi	39
3.2. Kullanılan parametreler	39
3.2.1. Semptomların VAS skorlaması	39
3.2.2. Lund-Mackay BT skorlaması	40
3.2.3. Endoskopik polip skorlaması	41
3.2.4. Laboratuvar parametreleri	42
3.3. İstatistiki yöntem	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
6. KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR

KRS	: Kronik rinosinüzit
NP	: Nazal polipozis
IL	: İnterlökin
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktörü-alfa
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
MBP	: Majör basic protein
EKP	: Eozinofilik katyonik protein
EPO	: Eozinofil peroksidaz
EDN	: Eozinofil kökenli nörotoksin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
KF	: Kistik fibrozis
HLA	: Human leukocyte antigen
LT	: Lökotrienler
TGF- β	: Transforming growth faktör
PAF	: Platelet aktive edici faktör
Ig	: İmmünglobulin
DH	: Dentritik hücre
PAR-2	: Proteazla aktive olan reseptör
PPR	: Patern Tanıma Reseptörleri
Th	: T-helper
RANTES	: Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
GRO	: Growth-regulated protein alpha
MDC	: Miyeloid dendritik hücreler
TARC	: Timus ve aktivasyon-regüle kemokin
MCP	: Monosit kemotaktik protein
BAFF	: B-hücre aktive eden faktör
IFN	: İnterferon

TSLP	:Timik stromal lenfopoetin
TLR	:Toll like receptör
PDGF	:Trombositten elde edilen büyüme faktörü
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
CCL	:CC kemokin ligandı
Treg	:T regülatör hücre
Foxp	:Forkhead box p
STAT	:Transkripsiyonun sinyal transduser ve aktivatörü
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
VAS	:Visual analog skala
MPO	:Myeloperoksidaz
SOR	:Serbest oksijen radikalleri
SNOT-22	:Sinonasal Outcome Test 22
ELISA	:Enzyme-linked immunosorbent assay

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Lund-MacKay PNS-BT skörlama sistemi	41
Tablo 2: Cinsiyet dağılımı	44
Tablo 3: Gruplara göre hasta dağılımı	44
Tablo 4: NP grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi sköru bilgileri	46
Tablo 5: NAP grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi sköru bilgileri	47
Tablo 6: NPA grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi sköru bilgileri	47
Tablo 7: NPAL grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi sköru bilgileri	47
Tablo 8: NP grubu Lund-MacKay BT skörları	48
Tablo 9: NAP grubu Lund-MacKay BT skörları	49
Tablo 10: NPA grubu Lund-MacKay BT skörları	49
Tablo 11: NPAL grubu Lund-MacKay BT skörları	49
Tablo 12: NP grubu semptom VAS skörları	50
Tablo 13: NAP grubu semptom VAS skörları	51
Tablo 14: NPA grubu semptom VAS skörları	51
Tablo 15: NPAL grubu semptom VAS skörları	51
Tablo 16: Cinsiyete göre klinik şiddetin ve grupların dağılımı	52
Tablo 17: Klinik veriler arasındaki korelasyon	55
Tablo 18: Grup ayırımı yapılmadan laboratuvar ile klinik arasındaki korelasyon	56
Tablo 19: NP grubunda laboratuvar ile klinik arasındaki korelasyon	58
Tablo 20: NPA grubunda laboratuvar ile klinik arasındaki korelasyon	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. VAS skollama cetveli	40
Şekil 2. NP endoskopik skollaması	42



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik rinosinüzit (KRS); en az biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olmak şartıyla, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüzde ağrı ya da basınç hissi, anozmi ya da hipozmi semptomlarından en az ikisinin 12 haftadan daha uzun sürmesi olarak tanımlanır. KRS endoskopik ve radyolojik bulgulara göre nazal polipsiz kronik rinosinüzit (NP'siz KRS) ve nazal polipli kronik rinosinüzit (NP'li KRS) olarak sınıflandırılır (1, 2).

Nazal polip(NP) paranazal sinüslerin kronik mukozal enflamasyonu olup, nazal kaviteye doğru sarkan benign mukozal kitlelerdir. Nazal polipozis nazal poliplerin klinikte en sık görüldüğü formdur ve birden fazla polibi ifade etmek için kullanılır. Çoğu zaman pediküllü , düzgün yüzeyle, jelatinöz yapıdadırlar. Burun kitlelerinin en sık nedenidir (3, 4). Değişik çalışmalarda NP'nin prevalansı %1-4 arasında bulunmuştur ve erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha fazla görülmektedir (5, 6).

Çoğunlukla 40-60 yaş aralığında görülen bir durumdur. Etyopatogeneziyle ilgili birçok teori ileri sürülmesine rağmen henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Kronik lokal enfeksiyonlar, alerji, bronşiyal astım, aspirin alerjisi, genetik, mukozal temas, anatomik bozukluklar, Bernoulli fenomeni, konnektif doku değişiklikleri, epitel rüptürü, immünolojik ve biyokimyasal faktörler etyopatogenezde major etmenler olduğu düşünülmektedir (7-9).

NP oluşumunda birçok enflamatuar hücre, sitokin, büyüme faktörü ve kimyasal mediatör rol oynar. NP' deki enflamasyondan sorumlu hücreler; başta eozinofiller olmak üzere lökosit, mast hücreleri ve lenfositlerdir. Kistik fibrozis, immotil silia sendromu, young sendromunda baskın hücre nötrofil iken, bunlar dışındaki NP hastalarında baskın hücre genellikle eozinofillerdir. Nazal poliplerde T lenfosit oranı B lenfositlerden daha fazla bulunmuştur. Ayrıca CD 8+ T lenfositlerin CD 4+ T lenfositlere oranla daha fazla olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (3, 10).

İnflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler (interlökin 1-B (IL-1B)), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), eotaksin eozinofilleri enflamasyon alanına yönlendirmektedir. Ortama gelen eozinofil hücrelerinden salınan mediatörler, nöropeptitler ve histamin ortamdaki iyon akışında ve miktarında değişiklikler yaparak ve matriksi oluşturan kollajen sentezini arttırarak ödem ve polip oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca eozinofillerden salınan majör basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (EKP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) gibi mediatörler ortama daha fazla eozinofil toplanmasına ve eozinofillerin ömrünün uzamasına neden olurlar. Submukozada oluşan ödem ve enflamasyon sonucu epitelyal zedelenme, nekroz ve rüptür gelişir ve ödemli mukoza bu noktadan prolabe olur ve bu ödemli mukozanın etrafının zamanla stratifiye epitel ile çevrilmesi sonucu NP oluşmaktadır (10-14).

NP'de burun tıkanıklığı, yüz ağrısı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu gibi semptomlar çeşitli şiddetlerde görülebilmektedir. Bu semptomların şiddeti ile, NP'nin endoskopik skoru ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15).

Bu çalışmanın amacı; eozinofillerden direk salınan veya başka hücreler tarafından salgılandıkları halde eozinofilik enflamasyona katkı sağlayan bazı mediatörlerin, toksinlerin ve sitokinlerin NP dokusundaki yükü ile hastalığın oluşturduğu semptomların, radyolojik ve endoskopik bulguların şiddeti ile ne kadar korele olduğunu göstermek ve sonuç olarak, NP'de radyolojik, endoskopik ve semptomatik derece ile korelasyonu daha yüksek, yeni ve daha duyarlı olabilecek markerlar elde etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nazal polibin tanımı ve tarihçesi

NP; burun ve paranasal sinüslerin kronik mukozal inflamasyonu ile karakterize, multifaktöriyel nedenli olduğu düşünülen fakat etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, nazal kavite içerisine doğru gelişen benign yapıda, pedinküllü, düzgün yüzeyli jelatinöz yapıya sahip kitlelerdir. Burun kitlelerinin en sık sebebidir (11). Klinik pratikte NP ile NP'li KRS aynı klinik antiteyi tarif etmektedir (1).

NP'nin tarihçesi Milattan Önce 4000 li yıllara, Antik Mısır'a dayanmaktadır. Bildiğimiz bilgilere göre hastasının ve doktorunun adının bulunduğu (Hasta:Kral Sahura, Doktor:Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır (16). İlk yazılı belgeler M.Ö. 1000 li yıllarda yazıldığı düşünülen Hint kaynaklarıdır. Hipokrat, polibi ve polipektomiye ilk tanımlayan kişidir. Hipokrat ayrıca farklı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatmıştır. İbn-i Sina bugün kullandığımız sinerlere benzer aletler ile polipleri çıkarmış ve kızgın demirler ile dağıtarak polipleri tedavi etmeye çalışmıştır (17).

1800'lü yılların başında bir neoplazi olduğu düşünülen nazal polipler, 19.yüzyılın ortalarında Paget tarafından ve poliplerin histolojisini tanımlayan Billroth tarafından büyük kısmı benign tümörler olarak tanımlanmıştır. 1885 yılında Woakes ve 1954 yılında Berdal nazal poliplerin enflamatuvar lezyonlar olduğunu ileri sürmüştür. 1872 yılında Voltani nazal poliplerin astım ile olan ilişkisini göstermiş. 1922 yılında da Widal, astım, aspirin intoleransı ve nazal poliplerin birlikte sık görüldüğünü bildirmiştir. 1882' de Zuckerlandl, poliplerin etmoid yapılardan, burun lateral duvarından kaynaklandığını söylemiş. 1930' lu yıllarda nazal poliplerin alerji nedeniyle oluştuğu düşünülmüş, ancak birçok çalışma poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediğini ortaya çıkarmıştır. Günümüzde nasal polipozis enflamatuvar bir sürecin ürünü olarak kabul edilmektedir (16, 18, 19).

2.2.Nazal polibin epidemiyolojisi

NP prevelansının, yapılan araştırmalar ışığında, %1-4 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Asemptomatik nazal polipler dūřünüldüğü zaman bu oranın gerçek bir oran olmadığını söylemek mümkündür. Otopsi çalışmalarında anterior rinoskopi ile nazal polip oranı %2, normal nazal endoskopi ile % 26, ayrıntılı etmoid sinüs endoskopisi ile % 42 oranında bulunmuştur (3, 6, 20).

Nazal poliplerin görölme sıklığı 20 yaşından sonra yaşla beraber artar. En sık görölme yaşı 40-60 yaş aralıdır ve 60 yaşından sonra görölme sıklığı azalır. Erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla görölür. Çocuklarda insidansı yaklaşık % 0,1 civarında tespit edilmiştir. Özellikle 10 yaşın altında NP görölün çocuklarda Kistik Fibrozis ve Kartagener Sendromu açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Çocukluk yaş grubu NP'lerin % 20'sini kistik fibrozis,% 5 ini siliyer disfonksiyon oluşturmaktadır (3, 21).

Aspirin intoleransı bulunan hastaların % 36'sında, astımlı hastaların % 7'sinde nazal polipozis görölümüştür. Alerjik rinitli hastalarda NP görölme sıklığı % 1,5'dir. NP nonalerjik astımlı hastalarda % 13 oranında görölürken, alerjik astımlı hastalarda bu oran % 5 e dūřmektedir (21).

2.3.Burun ve paranasal sinüslerin histoloji ve fizyolojisi

2.3.1.Histoloji

Nazal kavite histolojik açıdan; nazal vestiböl, alt ve orta konkaların ön yüzleri ile birlikte nazal kavitenin ön 1/3'ü, nazal kavitenin arka 2/3'ü ve olfaktör bölge olmak üzere dört farklı bölgede değerlendirilir. Vestiböl, nazal kavitenin girişindeki 1-2 cm'lik bölümdür ve kıl, ter ve yağ bezleri ile birlikte keratinize çok katlı skuamoz epitelle örtölüdür. Alt ve orta konkaların ön yüzleri ile birlikte nazal kavitenin ön 1/3'ü atrium olarak anılır. Vestibölün çok katlı skuamoz epiteli burada transizyonel epitele dönüşür. Olfaktör bölge, her iki üst konkanın süperomedial kısmı, septumun

üst kısmı ve nazal çatıdadır. Bu bölge olfaktör epitel ile döşelidir. Olfaktör epitel lamina propria üzerine yerleşmiştir ve submukozası bulunmaz. Nazal kavitenin arka 2/3'ü respiratör mukoza ile yani psödostratifiye kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel silyalı ve silyazis kolumnar hücreler, müsin salgılayan goblet hücreleri ve bazal hücrelerden oluşur. Bazal membran altında submukozada serömüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koana yakınında bulunurlar. Paranasal sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar azdır. Hemen sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Paranasal sinüs mukozası nazal kavite mukozasına göre daha ince ve daha kısadır. Lamina propria çok incedir ve alttaki periostiuma sıkıca yapışmıştır (21, 22).

2.3.2. Paranasal sinüslerin fizyolojisi

Paranasal sinüslerin fonksiyonları halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, üzerinde hemfikir olunan görevleri arasında; solunum havasını ısıtma ve nemlendirme, hava basıncı değişikliklerini tamponlama, olfaktör mukoza alanını genişletme, ses rezonansına katkı sağlama, kafatasının ağırlığını azaltma, orbita ve beyin gibi yapıları travmaların etkisinden koruma, yüz gelişimde rol alma, nazal pasajı nemli tutmak amacıyla mukus salgılama sayılabilir (3). Paranasal sinüslerin bu görevlerini sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmeleri için, düzenli olarak havalanmaları ve salgılarını doğal ostiumları aracılığıyla nazal kaviteye drene etmeleri gereklidir. Bir paranasal sinüsün bunu sağlayabilmesi sağlıklı çalışan açık bir ostiuma sahip olması ile mümkündür (23).

2.4. Nazal polipin etyopatogenezi

Nazal polip multifaktöriyel bir hastalıktır. Mukoza ödemi polip oluşumuna yol açan temel patolojik durumdur. NP oluşumuyla ilgili ortaya atılan teoriler bu mukoza ödeminin nedenlerini açıklamaya çalışır. Enfeksiyon, enflamasyon, alerji, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis gibi çeşitli etkenler submukozal ödeme neden olarak polip oluşumunda rol oynar. Nazal polip oluşumunda anahtar bölge olarak kabul edilen osteomeatal komplekste meydana gelen tıkanıklık, orta meatusta

sekresyonların birikmesine neden olur. Endotelin gevşek birleşim yerlerinden sıvının ektravazasyonu ile ödem oluşur. Ödem ve enflamasyon arttıkça, orta meatus staz ve tıkanıklık artar. Artan ödemle birlikte mukozal yüzeylerin birbirine teması ile epitel nekrozları ve kayıpları oluşur. Epitel nekrozu olan sahalarda granülasyon dokuları gelişir ve bu dokular, çevre epiteli ile reepitelize olur. Fakat bu epitelizasyon, ödemli dokunun etrafını çevreleyerek oluştuğu için, yer çekiminin etkisiyle lümeneye doğru bombeleşmektedir (24). Sebep ne olursa olsun, nazal polipin ilk şekli, mukozada sadece sınırlı bir bölgede veya yaygın olarak ödemin oluşması ve mukozanın hipertrofisidir. Eğer tetikleyici etken devam ederse ödem polipeşir. Artan ödem, yerçekiminin etkisiyle, içine su doldurulmuş bir balon gibi, ince sapı ile burun içini dolduran bir kitle haline gelmektedir (25).

NP gelişimi ile ilgili çok sayıda teori ileri sürülmüştür . NP' nin etyopatogenezini açıklamak için öne sürülen teoriler ve NP ile ilişkilendirilen durumlar şunlardır:

2.4.1.Kronik enfeksiyon

KRS burun ve paranasal sinüslerin üç aydan uzun süreli semptomatik, polipoid mukozal kalınlaşma ile karakterize enflamatuvar hastalığıdır. Nazal polip oluşumu ise kronik enflamasyonun son basamağı olarak kabul edilir (26).

En sık görülen patojenler β -Hemolitik streptokoklar, Staphylococcus aureus, Moraxella Catarrhalis, Haemophilus influenza ve Streptococcus pneumonia' dır (24, 27). Deneysel olarak rinosinüzit oluşturulan tavşanlarda NP geliştiği görülmüştür (28). NP'li hastalardan alınan salgı örneklerinde %60-70 oranında Staphylococcus aureus'a rastlanmıştır. Staphylococcus ve streptococcus ekzotoksinlerine karşı serumda Ig E antikorları artmaktadır. Özellikle artan TH-1 ve TH-2 lenfositlerden salgılanan sitokinler nazal mukozada hasara neden olur ve nazal polipozisi oluşturacak enflamatuvar süreç başlamış olur (29, 30).

Son yıllarda alerjik fungal sinüzitlerin NP etyolojisinde önemli yeri olduğuna inanılmaktadır. NP' li hastalarda özellikle *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Candida albicans*'ın varlığı tespit edilmiştir. NP' de; lokal antifungal immün yanıtta artış gösteren IL-10'nun arttığı gösterilmiştir (19). KRS olgularının yaklaşık %5-10' unu alerjik fungal rinosinüzitlerin oluşturduğu belirtilmektedir. Bir çalışmada KRS'li olgularda %42.8 oranında mantar alerjisi saptanmıştır (31, 32).

Mantar enfeksiyonu hipotezine göre, poliplerin oluşmasından mantarlar sorumlu tutulmaktadır. Mukoza enflamasyonu sonucu dokuda artan eozinofiller, saprofit olarak bulunan, henüz zararsız olan fungusu çevreleyerek, degranülasyona uğrar. Parçalanmış eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkar ve bunlar fungusu parçalayarak mukozal hasar oluştururlar. Mukozada oluşan hasar ise, polipleşmeye neden olmaktadır (25).

NP oluşumunda virüslerin de katkısının olabileceği yönünde yapılan çalışmalarda, viral etyoloji kanıtlanamamıştır. Bazı çalışmalarda NP' de *Helicobacter pylori*'nin tespit edilmesi de polip etyopatogenezinde bir çok mikroorganizmanın rol olabileceğini düşündürmektedir (33).

2.4.2.Alerji

Alerjik rinitli hastaların %0,5 ila 4,5'inde NP vardır. Öte yandan, NP'li hastalardaki alerji prevalansının %10-64 arasında değiştiği kaydedilmiştir. Atopinin alerji oluşumu için zemin hazırladığı kabul edilmekte. Nazal alerjik enflamasyonun atopik kişilerde KRS oluşma ihtimalini arttırdığı düşünülmekte. Alerjik rinitte, sinüs ostiumlarındaki nazal mukoza ödemi, sinüs havalanmasını bozarak KRS oluşumuna zemin hazırlar (1).

Birçok çalışma, KRS'li hastaların %50-84'ünün deri prick testinin pozitif olduğunu kaydetmiştir. Fakat epidemiyolojik çalışmalarda polen mevsiminde polene alerjisi olan hastalardaki enfeksiyöz KRS'nin insidansında hiçbir artış olmadığını gösterilmiştir. İmmünoterapi gören alerji hastalarından, tedaviden en çok fayda

görenler, öyküsünde rekürren rinosinüzit atakları geçirenlerdir (34). Nazal polipozisli hastaların mukoza örneklerinde %80-90 eozinofil hakimiyeti mevcut olup bunların büyük kısmında alerjik rinit, astım semptomlarının bulunması etyolojide alerjinin rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir (13). Bachert ve ark. NP'de total ve spesifik IgE ile eozinofilik infiltrasyon seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tüm bu bilgiler ışığında alerjik rinitin prevalansının KRS'li hastalarda artış gösterdiği, fakat alerjinin KRS'deki rolünün belirsiz olduğu söylenebilir (1, 34).

Yapılan bir çalışmada, deri prick testi ile endoskopik polip skoru, PNS-BT skoru, semptom skorları ve rekürrens arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada serum total eozinofil miktarı ile PNS-BT skoru arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Nazal poliplerde IgE miktarının normal dokulardan fazla olması, atopik hastalarda operasyon sonrası polip rekürrensini normal hastalardan daha fazla olması gibi bulgular da nazal polip etyolojisinde alerjinin rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (35, 36)

2.4.3.Astım

Astımlı bireylerde NP %10-15 oranında görülürken, NP' li hastalarda hırıltı ve solunum rahatsızlığı %31-42 ve astım %26 oranında görülmektedir. Aynı çalışmalarda kontrol grubunda astım görülme sıklığı % 6 olarak belirtilmiştir (1, 37). GA2LEN, 18-75 yaş aralığında 52 000 yetişkini incelemiş ve astımın KRS ile güçlü bir bağı olduğu sonucuna varmıştır. Astımla olan bağ KRS ve alerjik rinitin arasındaki bağdan daha güçlüdür (1). NP, atopik olmayan astım hastalarında atopik astım hastalarından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Astımı şiddetli olan kişilerde NP'in daha sık görüldüğü ve NP' li hastalarda astımın daha şiddetli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (38).

Astım hastalarının PNS-BT incelemesinde, anormal sinüs mukozasının oldukça yaygın olduğu görülmüştür. Normal bireylerde NP'nin ortaya çıkma süresi 9-13 yıl iken, aspirine bağlı astımda bu süre sadece iki yıldır. % 10' luk kesimde polip ve astım eş zamanlı ortaya çıkarken, geri kalan kesimde önce polip daha sonra

astım çıkar. NP'li KRS'li astım hastalarında nazal semptomlar daha belirgindir. Alobid ve ark. astımı olan NP'li KRS'li hastaların koku duyularının, astımı olmayan NP'li KRS'li olgulara göre daha fazla bozulduğunu göstermişlerdir. Özellikle inatçı astımın, koku duyusu üzerinde daha çok etkisi olduğunu ve koku kaybının NP ve astımın şiddetini belirlemek için klinik bir araç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (1, 39).

2.4.4. Aspirin duyarlılığı

Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında NP'li KRS vardır ve bu hastaların %96' sınında PNS-BT de anormal bulgular vardır. Aspirine duyarlılığı olan hastalarda, astım ve NP sıklıkla non-atopiktir ve prevalans 40 yaşın üstünde artar. NP, astım ve aspirin duyarlılığının beraber bulunduğu triad Samter Sendromu olarak tanımlanmıştır. Samter triadı olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha sık NP ve rinosinüzit görülür. HLA A1/B8' in astımlı ve aspirin hassasiyetli hastalardaki insidansının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Zhang ve ark. aspirin duyarlılığı olan NP hastalarının çoğunluğunda enterotoksine karşı IgE antikorları bulunabileceğini kaydetmiştir (1).

2.4.5. Genetik

NP'li hastaların %14' ünde aile öyküsü mevcuttur. NP' nin aynı ailedeki bireylerde birlikte görülme sıklığı, genetik faktörlerin de etyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (40).

Kistik fibrozis, Kartagener sendromu ve Young Sendromu gibi NP görülme olasılığının arttığı hastalıklarla birlikte genetik predispozisyondan söz edilmektedir. NP'li hastalarda HLA (Human leukocyte antigen)-A1/B8 antijeni normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. Rekürren nazal poliplerde yapılan bir çalışmada 8.kromozomun uzun kolunda farklılıklar tespit edilmiştir (24).

Keleş ve ark.' ı NP' li hastalarda HLA-B 07 ve -Cw 12 alelinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek, HLA-B 57 ve -Cw 04 alelinin sağlıklı kişilere göre daha düşük saptadılar. Astım ve nazal polibi olanlarda HLA-A 24, -Cw 12 ve -DRB1 04 alelinde sağlıklı bireylere göre anlamlı artış saptanırken, HLA-Cw 06 allelinde anlamlı düşüş saptamışlardır. Aspirin alerjisi ve nazal polibi olan hastalarda ise HLA-A 24, -Cw 01, -Cw 12, -DRB1 04 gen bölgelerinde anlamlı artış saptandığı belirtilmiştir. Farklı çalışmalarda Samter triadı olan hastalarda HLA A1B8 doku antijeninin normal popülasyona göre görülme insidansı daha yüksek bulunmuştur (8, 40).

2.4.6. Bernoulli fenomeni

Enflamasyonun bütün nazal kavitede ve paranasal sinüslerde olduğu durumlarda bile poliplerin genelde osteomeatal kompleks çevresinden ve etmoid sinüslerden kaynaklanması, solunum olaylarında değişen burun boşluğu basınçlarının en fazla bu anatomik bölgeleri etkilediği düşüncesini güçlü kılar. Bernoulli fenomeni; havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra dar bölge arkasındaki negatif basıncın artmasıyla mukozanın düşük basınçlı tarafa doğru çekilmesi prensibine dayanır. Özellikle etmoidin dar kanallarındaki ödematöz mukoza basıncın az olduğu tarafa doğru hareket edebilir. Nazal kavite basıncının ve hava akım hızının değişkenlik göstermesi nedeniyle, Bernoulli fenomeninin etyopatogeneizde rolünün olmadığını düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (3, 24, 41)

2.4.7. Mukozal temas

Enfeksiyon, kimyasal ve toksik irritasyon ve ısı dışında basınç da polip oluşumunu uyaran faktörler arasındadır. Nazal polipler sıklıkla nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişmektedir. Özellikle etmoid sinüslerde oluşan mukozal ödem, karşı mukozayla teması neden olarak polip gelişimine zemin oluşturmaktadır. Temas sonrası oluşan mukozal hasar, sinüs drenajını ve siliyer fonksiyonu bozar. Bu da bakteriyel invazyona ve sinüzite yol açar. Sinüzit, stazı ve mukozal ödemi arttırarak poliplerin daha fazla büyümesine neden olur (3, 24).

2.4.8. Epitel rüptürü teorisi

Herhangi bir nedenle oluşan nazal mukoza ödeminin oluşturduğu basınç ile oluşan epitel rüptürünün nazal polibin oluşumunun nedeni olduğu öne sürülmüştür. Teoriye göre oluşan bu defektten lamina propriya aşağıya sarkar. Epitel bu açıklığı örtemez ve lamina propriya herniye olmaya devam ederse, içinde vasküler yapılar olan bir sapı olan polip oluşumu başlamış olur. Polibin büyümesi ile mukozadan yeni glandlar oluşur. Tos'a göre submukozal dokuda artan ödem nedeniyle oluşan epitel rüptürü ile sinüs içine prolapsus ve bunun üzerinde yeni oluşan epitel tabakası ile polip dokusu oluşmaktadır (19, 41).

2.4.9. Bağı dokusu veya müköz bezlerdeki değişiklikler

Nazal polip oluşumunda tetikleyici faktörün, müköz bezlerdeki dilatasyon ve kistik değişikliklerin neden olduğu epitel zedelenmesi ve bunun sonucunda submukozanın herniasyonu olduğu ileri sürülmüştür (3, 19, 41).

2.4.10. Polisakkarid molekül değişiklikleri

Nazal polip oluşumunun kollajen dokusundaki değişikliklerle ilgili olabileceği üzerine yapılan çalışmalarda, kollajen miktarının normal olduğu görülmüştür (42).

2.4.11. Anatomik bozukluklar

Osteomeatal kompleks bölgesini daraltan durumların nazal polip oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir. Bu durumlara örnek olarak; agger nazı hücreleri, konka bülloza, paradoks orta konka, mediale eğimli unsinat çıkıntı, hipertrofik etmoid bulla gibi anatomik varyasyonlar verilebilir. Nazal polibi olan ve olmayan hastalar arasında bu anatomik varyasyonların görülme sıklığı açısından fark bulunamamış

fakat poliplerin sıklıkla osteomeatal kompleks bölgesinden kaynaklanması, bu bölgenin nazal polip oluşumunda önemli olduğunu düşündürmektedir (41).

2.4.12. Bernstein' in teorisi:

Bu teori enfeksiyon veya sekonder türbülant hava akımı sonucu, sinüs mukozasında veya nazal mukozada oluşan enflamatuar değişikliğe dayanır. Enflamasyon sonrası submukozada ülserasyon veya prolapsus olabilir. Bunu reepitelizasyon ve yeni gland formasyonu oluşumu takip eder. Bu süreç içinde nazal mukozadaki epitel hücrelerinin luminal yüzeyindeki sodyum kanallarının bütünlüğünün bozulmasıyla, artan sodyum absorpsiyonuyla oluşan suyun retansiyonu polip formasyonuna neden olur (25).

2.4.13. Vazomotor imbalans teorisi

Bu teori nazal poliplerin inervasyon eksikliği ve zayıf kanlanma gibi özelliklerine dayanır. Mast hücrelerinden salgılanan mediatörler nedeniyle vasküler regülasyon bozulur ve vasküler permeabilite artar. Özellikle polip pedinkülünde ve stromasındaki ödem gelişip venöz obstrüksiyonla bu durumu daha da arttırır (25).

Ayrıca otonom sinir sistemindeki zayıflık, glandlarda sekretuar aktivitenin azalmasına sebep olur. Bu da nazal mukoza ve nazal poliplerde vasküler permeabiliteyi artırır. Böylece inervasyonu az olan glandlar kistik bir hal alır ve artmış vasküler geçirgenlik, nazal mukoza ve poliplerde geri dönüşü olmayan doku ödemeine neden olur (25).

2.4.14. Primer ve sekonder siliyer disfonksiyon

Siliyalar, paranasal sinüslerin temizlenmesinde ve kronik enflamasyonun önlenmesinde önemli bir rol oynar. Primer silyer diskinezi, Kartegener Sendromu'nda görülür. Bu hastalık otozomal resesif olarak genetik geçiş gösterir. Tüm vücuttaki siliyer fonksiyonlar etkilendiği için KRS yanında bronşiektazi ve

infertilite de görülür. NP yaygın bir sorundur ve bu hastaların çoğunlukla uzun bir solunum yolu hastalıkları geçmişi vardır (43).

KRS'li hastalarda sekonder siliyer diskinezi görülmektedir ve restorasyon zaman alsa da, muhtemelen geri dönüşümlüdür. Bu polipler özellikleri bakımından eozinofilik olmaktan ziyade, genellikle nötrofiliktirler (1).

2.4.15.Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis (KF)'li hastalarda, mukozanın aşırı yapışkan olması nedeniyle siliyalar mukozayı taşımakta zorlanır ve bu da siliyer bozukluğa, mukozal hiperplaziye ve sonunda KRS'ye sebep olur. NP'ler KF'li hastaların %40'ında vardır (44). Burunda polip olan 16 yaşından küçüklerde mutlaka ekarte edilmelidir. Bu polipler özellikleri bakımından eozinofilik olmaktan ziyade, genellikle nötrofiliktirler (1).

2.4.16.Young sendromu

Mukus viskozitesinin artması sonucu belirtiler ortaya çıkar. Young sendromunun esasını obstrüktif azospermi ve kronik sinobronşial hastalık birlikteliği oluşturur. Silier yapılar normaldir (45).

2.4.17. Churg Straus Sendromu

Küçük damarların nekrotizan alerjik bir vaskülitir. Tipik olarak, astım, akciğer enfeksiyonları, ektravasküler nekrotizan granülomlar, ve hipereozinofili ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık % 50 sinde nazal polip vardır (46).

2.5.Nazal polibin histopatogenezi

Nazal polipler histolojik olarak; psödostratifiye silli kolumnar epitel ile çevrili, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücrelerinin hiperplazisi, lamina

propriyada ekstrasellüler matrikste protein toplanması, ödem, glandüler hiperplazi, bazal membran kalınlaşması gibi yapısal değişikliklerle karakterize dokulardır (1, 9).

Normal nazal mukoza ile polip dokusu arasındaki farklar; ödem, eozinofili, gland hipertrofisi ve yeni gland oluşumu ve epitel büyümesindeki farklılıklarıdır. Histolojiyi detaylandırarak olursak, nazal polipte psödostratifye silli kolumnar epitel (respiratuar epitel) ile örtülü normal yüzey mukozası olduğu görülür. Epitel içinde goblet hücre sayısı artmış ve bazal membran kalınlaşmıştır. Bazal membranda daha çok eozinofilik hücre hakimiyeti mevcuttur. Stroma ödemlidir. Asıl epitel tipi silialı yalancı çok katlı silindirik epiteldir. Ama polip dokusu üzerinde transizyonel, skuamöz veya keratinize olmayan epitele de rastlanabilir. Transizyonel epitel daha kalın olup, genelde önde yerleşen poliplerin ön kısmında bulunur ve bu bölgede goblet hücreleri daha azdır. Goblet hücrelerinin sayısı, aynı polibin farklı bölgelerinde ve polipler arasında farklılık gösterebilir. Polipler arasındaki bu farklılıkları; epitel yüzeyinde temas, alerji veya enfeksiyonun varlığı, polibin büyüme hızı ve yaşı, poliplerin yüzeyindeki hasar ve rejenerasyon evresi gibi faktörler belirler (42).

Submukoza ödemli ve az sayıda vasküler ve nöronal yapı içerir. Polip içerisindeki enflamatuar hücreler, eozinofil hakimiyetiyle birlikte, nötrofil, lenfosit ve altgrupları, plazma hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlardır. Bu hücreler subepitelyal bölgede, daha çok perivasküler ve periglandüler alanlarda yerleşir (42).

Nazal poliplerdeki müköz bezlerin nazal poliplerin patogenezi ve hipertrofisinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır. Bu glandlar tübüler yapıda olup, şekil ve boyut açısından nazal kavitedeki glandlardan oldukça farklıdır. En fazla görülenleri, 1-8 mm uzunluğunda olan ve polibin orta veya distal kısmından gelişen uzun tübüler glandlardır. Bunlar polibin sapına doğru, birbirlerine ve polibin uzun aksına paralel olarak büyürler. Bu glandlar değişik dejenerasyon dönemlerinde bulunabilir. Yapılan çalışmalar polip içindeki glandların salgılama yeteneklerini zamanla kaybettikleri göstermiştir. Polip dokusu büyüdükçe

bezlerin de boyutu artar. Zamanla içlerinde sekresyon birikir ve dejenerasyon başlar, küçük psödokist halini alır (25, 42).

2.6.Nazal polipte enflamatuar hücreler

NP, kronik enflamasyonun sonucu olan klinik bir tablodur. Bu enflamasyonun oluşmasında skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi ve epiteliyal hücre proliferasyonu ile birlikte eozinofil, mast hücreleri , bazofil, lenfosit ve makrofaj gibi hücrelerin de rolü vardır. Bu hücreler içinde NP' de etkisi ve sayısı en belirgin olan hücreler, Kistik fibrozis ve Kartagener sendromlu hastalar dışında, eozinofillerdir (47).

2.6.1.Eozinofiller

Eozinofiller; kan, kemik iliği ve diğer dokularda bulunan,mukozal yüzeylerde öncelikle parazitlere karşı immün savunmada ve proenflamatuar hücre olarak alerjik reaksiyonlarda da görevli granülositlerdir. Tüm periferik lökositlerin % 1-2' sini oluşturur. Ayrıca, eozinofillerin doku remodellinginde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Eozinofillerin bazı solunum yolu hastalıklarındaki, özellikle de astım ve alerjik rinit, rolü solunum mukozasında yüksek miktarlarda bulunmalarına bağlı olabilir. Eozinofiller KRS'de de önemli bir hücredir. Hatta bir zamanlar çoğu otör KRS'nin tamamen eozinofilik bir hastalık olduğunu düşünmüştür. Sinonazal mukozadaki eozinofilik hasarın, KRS'nin ana patofizyolojik mekanizması olduğu düşünülmektedir. NP' deki eozinofili oranı alerjik rinitin de bulunduğu aynı hastada birbirinden bağımsızdır. Ayrıca, KRS'deki doku eozinofili seviyesi, objektif hastalık şiddetiyle ve eşlik eden astımla ilişkili bulunmuştur (1).

NP' li hastaların %80-90' ında eozinofil dominant hücredir. Fakat NP' nin noneozinofilik tiplerinin özellikle de KF ve immotil silia sendromu' nda var olduğu hep bilinmekteydi. Özellikle, KRS doku örneklerinin NP'siz KRS ve NP'li KRS olarak ayrılmasıyla, eozinofilinin polipoid tipte daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

Eozinofiller atopiden bağımsız olarak, nazal polip oluşumunda kritik rol oynar. Fakat NP'li KRS ile mukozal eozinofili arasındaki ilişki; Asyalılarda görülen poliplerde ve Batılı/Beyaz ırktaki poliplerin ispatlanabilir bir azınlığında görülmemiştir. Beyaz ırktaki poliplerinin yaklaşık %80'inde dominant hücre eozinofil iken, Asyalılardaki poliplerin ancak %50'sinden azında kontrol dokularda görülenden daha fazla doku eozinofilisi görülmüştür. Ayrıca, dünya genelinde NP'siz KRS olgularının çoğunluğu NP'li KRS olgularına kıyasla nispeten non-eozinofilik gibi görünmektedir. Bu çalışmalara bakıldığında eozinofillerin NP' nin veya KRS'nin oluşumu için mutlaka gerekli olmadıkları gösterilmiştir. Fakat güncel bir çalışma, yüksek seviyedeki doku eozinofilisinin doğrudan revizyon cerrahi ve kötü prognoz ile ilgili olduğunu göstermiştir (1).

Min ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada NP' li hastaların poliplerinde aktive olmuş eozinofillerin miktarında artış bulunmuşken, aktive olmamış eozinofillerde belirgin bir artış görmemişlerdir (48). NP oluşumunun erken döneminde eozinofilik granüositlerin, albümin ile dolu olan subepitelyal alanı doldurdukları histolojik olarak gösterilmiştir. Eozinofillerin alt ve üst solunum yollarındaki hastalıklarda ana etkisi epitel harabiyetidir. Eozinofilik granüllerden salınan toksik mediatörler; silier fonksiyonda bozulma, epitel lizisi ve sinir harabiyeti yapar. Salınan toksik maddeler arasında vazoaktif maddeler, kemotaktik faktörler, süperoksit anyonlar, lipid mediatörler, lökotrienler (LT), platelet aktive edici faktör (PAF), EKP, EPO, MBP, EDN sayılabilir. Eozinofiller ayrıca GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β (Transforming growth faktör), TNF- α gibi sitokinleri de içerir. NP' de epitelial bariyerin önceden zayıflatıldığı böylece eozinofilik degranülasyonun sadece süreci hızlandırdığı öne sürülmüştür. NP'deki eozinofil degranülasyonu mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat diğer dokulardan elde edilen veriler İmmünglobulin-A (IgA) reseptörlerinin çapraz bağlanmasının önemli bir tetikleyici olduğunu öne sürmektedir. IgA'nın eozinofil üzerindeki etkileri antijen olmasa bile oluşabilir. Nazal poliplerde IgA miktarının yüksek bulunması bu immünglobulinin degranülasyonda rolü olduğunu düşündürülebilir. Direk toksik etkilere ek olarak, NP'deki eozinofiller, makrofajları ve monositleri toplayan CCL23 eksprese eder. Bu hücrelerin salgıları NP'li KRS'de enflamasyona yardımcı olur. Yukarıda bahsedilen

mekanizmalara ek olarak, eozinofiller, ekstraselüler proteinleri bırakarak subepitelyal dokuların fibrotik değişimlerini artırır ve kollajen sentezi stimülasyonu ile de doku hasarı yapabilir (1, 49).

Eozinofillerin NP' deki etki mekanizmaları üç temel basamaktan oluşur:

1. Eozinofil kemotaksisi yapan mediatörlerin, epitel ve diğer hücreler tarafından lokal ekspresyonu.
2. Eozinofillerden salınan GM-CSF ve IL-5 gibi sitokinlerin salınımı ile birlikte, eozinofillerin apoptozisinin geciktirilerek etki süresinin uzatılması.
3. Endotelin adezyon molekülleri (özellikle VCAM-1'in) ekspresyonu (1).

NP' deki bütün bu eozinofil toplanması, aktivasyonu ve etki süresinin uzatılması süreci, aslında T helper 2(Th2) sitokinleri tarafından yukarıda bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla yapılır. NP'li KRS'de ayrıca stafilokokal süperantijenlerin öncelikle lokal Th2 sitokin salınımını çoğaltarak mukozal eozinofiliyi arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Stafilokokkal biyofilmlerin, polip durumundan veya süperantijenlerden bağımsız olarak, KRS'deki eozinofiliyi yönetmede ilave rolü olabileceği söylenmektedir. Fakat bu potansiyel etkinin mekanizması kesin değildir. İn vitro deneylerde *Alternaria* türü mantarın, Th2 hücrelerinden sitokin salınımını arttırmasıyla doku eozinofilisini arttırdığını öne sürülmüştür. Fakat farklı çalışmalar bu in vitro gözlemleri doğrulayamamıştır (1).

2.6.2.Makrofajlar

Makrofajların, primer immün yanıt, partiküllerin yok edilmesi, doku homeostazisi, edinsel immün yanıtın koordinasyonu, enflamasyon, doku tamiri gibi görevleri vardır. Klasik makrofaj aktivasyon yolağı (M1 makrofajlar), intraselüler patojenlere karşı proenflamatuar yanıtı tetikleyen Th1 hücrelerin sitokinleriyle çalışır. Alternatif makrofaj aktivasyon yolağı (M2 makrofajlar) ise lokal ortamdaki Th2 hücrelerinin sitokinleriyle çalışır. Alternatif yolak parazitlere karşı savunmada, humoral immünite ve doku onarımında önemlidir. Alternatif yolağı kullanan makrofajlar, NP'siz KRS ve normal sinonazal mukozanın aksine NP'li KRS

hastalarında daha yüksek seviyede görülür. Eozinofiller, CCL23 aracılığıyla, NP'li KRS'deki makrofajların toplanmasında rol alırlar. NP kaynaklı makrofajlar NP'li KRS patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen S. aureus'un fagositozunu yapamıyor olabilir. Ayrıca, nazal poliplerden salgılanan M2 makrofajlar, NP'li KRS patogeneğinde rolü olan Dendritik hücre (DH)' ler ve Th2 hücreleri için kemotaktik bir sitokin olan CCL18 salgırlar (1, 50, 51).

2.6.3.Dendritik hücreler

DH' ler antijenlerin yakalanması ve immatür T hücrelerine sunulması yanında enflamatuar mediatörlerin salgılanması ile hem doğal hem de edinsel İmmünitede rol alan hücrelerdir. DH'ler nazal mukozada mevcuttur ve çoklu alt kümelerinin olduğu belirtilmektedir. NP mukozasında aktif DH'ler mevcuttur. Araştırmalar NP'siz KRS ve normal nazal mukozaya kıyasla NP'li KRS'de DH'lerin arttığını göstermiştir. DH kemoattraktanları olan CCL2 ve CCL20 polip dokusunda yüksek bulunmuş ve bunun immatür DH'lerin sinonazal mukozaya toplanması anlamına geldiği fikri öne sürülmüştür. DH'ler üzerinde etkileri olduğu bilinen D3 vitamini NP'li KRS'de düşük bulunmuştur. DH'lerin mukozal immün yanıtta oynadıkları rol, bunları kronik solunum yolu enflamasyonlarının kontrolünde aranan hücrelerden biri yapmıştır (1, 52, 53).

2.6.4.Nötrofiller

Nötrofiller, hücre dışındaki etkenlerin erken fagositozunda ve etkisiz hale getirilmesinde rolleri olan immün efektör hücrelerdir. Migrasyonunda; Patern Tanıma Reseptörleri' nin (PPR) stimülasyonu, selektin, integrin ligandları ve kemokinlerin salınımı tetikleyen sitokinler rol alır. KRS'de nötrofil migrasyonunda ana rolü oynayan kemokin IL-8 olabilir ve kısmen nazal mukoza epiteli tarafından PAR-2 (Proteazla aktive olan reseptör) stimülasyonuna cevaben salınır (54). Nötrofilin KRS'deki rolü net olarak bilinmemektedir. KF' li hastaların NP dokularında nötrofil hakimiyeti daha belirgindir. Beyaz ırkta, NP'siz KRS'de NP'li KRS'ye göre nötrofil seviyeleri daha düşüktür (55, 56). NP' li KRS' de eozinofil

hakimiyeti barizken NP'siz KRS'de eozinofil düzeyi önemsenmeyecek derecede azdır fakat NP'siz KRS ve NP'li KRS'deki nötrofilik hücre miktarı karşılaştırılabilir düzeydedir. NP'siz KRS'nin daha çok nötrofilik bir süreç olduğu, NP'li KRS'nin ise doku infiltrasyonunun göreceli derecesine göre daha çok eozinofilik bir süreç olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, eozinofilik infiltrasyonu az olan NP'li KRS hastalarının bazılarında, nötrofillerin hastalığın ana hücresi olabileceği öne sürülmüştür (57).

2.6.5.Mast hücreleri

Mast hücreleri, sinonazal mukozada da üretilen, hümöral immünite ve yara iyileşmesinde rolü olan hücrelerdir. Aktive olmuş mast hücrelerinden histamin, serotonin, proteoglikanlar, serin proteazlar, eikozanoidler, kemokinler ve sitokinler salınır. Mast hücrelerinin aktivasyonu genelde PPR stimülasyonu yoluyla olur (1, 58). Mast hücresi degranülasyonu en sık olarak IgE çapraz bağlanması yoluyla alerjik rinitte olur. Yapılan çalışmalar, mast hücresi degranülasyonunun bir stafilokok yüzey antijeni olan protein A ile direkt olarak tetiklenebildiğini göstermiştir (59). Mast hücresi prostaglandinlerinin NP' deki Th2 lenfosit salınımı ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mast hücrelerinden salgılanan mediyatörler doku ödemi artırır ve serin proteazları PAR reseptörlerini etkileyerek ekstraselüler matriksi hasara uğratar ve böylece mukozanın bariyer bütünlüğünü bozulmuş olur. Çalışmalar NP' li KRS' deki mast hücrelerinin NP' siz KRS' dekilere göre daha aktif olduğunu ve dış uyaranlara karşı daha duyarlı olduklarını göstermiştir (60). NP dokusunda mast hücrelerinin sayısının normal doku ile aynı olduğu ancak mast hücresi degranülasyonunun arttığı belirtilmektedir. Ayrıca NP' de üretilen IgE'nin IgE-mast hücresi-FcepsilonRI kaskadı ile nazal poliplerin rekürrensini artmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (1, 61). Bachert ve ark.yaptıkları çalışmada, erken evre nazal polipte mast hücrelerinin bulunmadığını ve NP' nin başlangıcında mast hücrelerinin muhtemelen rolünün olmadığını göstermiştir (5).

2.6.6.B lenfositler ve plazma hücreleri

B lenfositlerin farklılaşması sonucu oluşan olgun plazma hücrelerinden salgılanan

immünglobulinler adaptif immün yanıtın önemli bir parçasıdır. NP'siz KRS ve normal sinonazal mukoza ile kıyaslandığında NP' li KRS ' de bakteriyel ve fungal antijenlere karşı yüksek düzeyde immünglobulin, özellikle IgA, IgE ve IgG sentezlendiği gösterilmiştir. Üstelik NP' deki immünglobulin seviyesi ile kandaki immünglobulin seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir. Bu da immünglobulin sentezinin lokal olarak burun mukozasında oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca bu bulgulara paralel olarak, NP'siz KRS ve normal sinonazal mukoza ile karşılaştırıldığında NP' li KRS ' de yüksek B lenfosit ve plazma hücresi seviyeleri bildirilmiştir. NP' de B lenfosit immün yanıtının bir kanıtı da nazal poliplerde foliküllere benzeyen germinal merkezlerin varlığının gösterilmiş olmasıdır (1, 34, 62). Stafilokoksik protein A' nın laboratuvar çalışmalarında B hücrelerine direkt proliferatif etkili olduğu gösterilmiş ve muhtemelen NP' de IgE sürecini etkilemektedir (63).

2.6.7.T lenfositler

T lenfosit NP ilişkisini inceleyen çalışmalar çoğunlukla in-vitro düzeyde olup hayvan deneyleri yok denecek kadar azdır. Dolayısıyla T lenfositlerin nazal mukozada ve NP' deki rolü ile ilgili bilinenler tahmine dayanmaktadır. Kontrol gruplarına kıyasla hem NP'siz KRS hem de NP'li KRS' de artmış T lenfosit seviyeleri mevcuttur (55, 64). Kronik hava yolu enflamasyonundaki T lenfositlerin rolü ile ilgili çalışmalar daha çok CD4+ T lenfositler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar, KRS'de, ağırlığı ırksal farklılıklar göstermekle birlikte, hem T-helper(Th)1 hem de Th2'nin artmış olduğunu göstermiştir. Normal nazal mukozada CD4+ hücrelerin CD8+ hücrelerde 2 kat daha fazla olduğu gösterilmektedir. NP'lerde bu oranın CD8+ T-hücreleri lehine kaydığı gösterilmiştir ama patogenezdaki etkileri belirsizliğini korumaktadır. Baskın T hücre paterninin tespit edilmesi, patofizyolojiyi belirlemede ve yeni tedavilere yön vermede yardımcı olabilir. Ayrıca T lenfositlerin düzenleyici hücrelerinin (Treg) NP' li hastalarda baskılandığı gösterilmiştir (1, 55, 65).

2.6.8.Fibroblastlar

Fibroblastlar NP dokusu içerisinde de bulunan, aktif halleri önemli derecede proteoglikan, sitokin (GM-CSF, IL-6, IL-8, RANTES) ve kemokin (eotaksin) sentezleyen hücrelerdir. Normal mukozaya kıyasla NP stromasında tip 1,3 ve 4 kollagenin anlamlı derecede arttığı görülür. Ayrıca mast hücreleri ve eozinofillerin aktifleşmesinde ve hayatta kalmasında da fibroblastların rolü olduğu düşünülmektedir (4).

2.7.NP' de ve eozinofilik enflamasyonda rolü olan sitokin ve kemokinler

Sinonazal mukoza epitel hücreleri doğal ve kazanılmış immün yanıtta aktif rol oynar (66). Solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan ve parazit, virüs, mantar, bakteri ve alerjenler gibi patojenleri tanıyan reseptörlerin patojenlerle etkileşimi, doğal hücrel immünitede rol alan hücrelerin transmigrasyonu yanı sıra çeşitli kemokinlerin ve sitokinlerin de salınımına sebep olur. Sinonazal epitel hücreleri bu tepkiyi sadece endojen bir patojen ile karşılaştığında değil, hücrel bir hasar durumunda da verebilir (1, 67, 68).

Sinonazal epitel hücrelerinin reseptörlerinin uyarılması ile salınan sitokinler arasında; IL-1, TNF- α , IFN α/β (İnterferon alfa/beta), GM-CSF, eotaksinler, RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted), IP-10, IL-6, IL-8, GRO- α (growth-regulated protein alpha), MDC (Miyeloid dendritik hücreler), TARC (Timus ve aktivasyon-regüle kemokin), MCP-4 (Monosit kemotaktik protein), BAFF (B-hücre aktive edici faktör), osteopontin, IL-25, IL-32, IL-33 ve TSLP (Timik stromal lenfopoetin) sayılabilir (1, 69-71). Bu sitokinler ağrı, şişlik, vasküler permeabilite artışı gibi enflamatuar olaylara ek olarak, kemokin özellikleri ile; eozinofil, nötrofil mast hücreleri, dendritik hücreler ve lenfositler gibi lökositlerin kemotaksisini de sağlarlar. Yapılan çalışmalar KRS hastalarında sinonazal epitel hücrelerinden salınan sitokinlerin aktif form sayısının artmış olduğu göstermiştir (72). Sitokinlerin salınımındaki değişikliğe bakılarak, KRS patogenezinde rollerinin olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır (1).

Eozinofillerin NP' deki kaçınılmaz rolü düşüldüğünde, eozinofil metabolizmasında etkili sitokinlerden ve kemokinlerden bahsetmek doğru olacaktır. Öncelikle sitokinlerin ve kemokinlerin eozinofil biyolojisindeki rolüne genel bir bakış sunduktan sonra, NP patofizyolojisi ile ilişkili sitokinlerin ve kemokinlerin ayrı ayrı mekanizmaları, görevleri ve eozinofil ve NP ile olan ilişkisini ayrıntılı olarak sunmayı planladık.

Eozinofillerin oluşumu ve kemik iliğindeki proliferasyonu, kemik iliğinden salınımı ve apoptozisinin inhibisyonu, Th2 hücrelerinden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinler ile olur (73). Eotaksin ve RANTES gibi kemokinler, CCR3 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan eozinofillerin üretimi ve aktif hale getirilmesini sağlar (5). NP dokusunda kontrol konka dokusuna kıyasla eotaksin-1 ve eotaksin-2 mRNA ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Ayrıca enflamasyon alanından salınan eotaksin, hem kan hem de doku eozinofilisinin başlangıcında önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir. İn vivo deneyler, eozinofil infiltrasyonunda eotaksin IL-5 ile birlikte rol aldığını göstermektedir. Ayrıca IL-5 sadece eozinofillerin kemik iliğinden salınımında değil, eotaksine yanıt olarak salınan eozinofillerin regülasyonunda da kritik rol oynar (73). Bachert ve ark. NP dokusunda IL-5 ve eotaksin birlikte artışını ve bunun dokudaki eozinofilik aktivasyon göstergesi olan EKP konsantrasyonundaki artışla anlamlı korele olduğunu gösterdiler (5).

Dokuya eozinofil infiltrasyonunu, genelde programlanmış hücre ölümü ile birlikte hücrelerin eliminasyonu izler. IL-3, IL-5, GM-CSF ve IFN- γ gibi sitokinler tarafından inhibe edilen apoptozis eozinofillerin dokuda birikmesine neden olur.

Eozinofilik granül proteinlerinden olan EKP ve diğer proteinler, vasküler permeabiliteyi artırarak NP' deki ödemin oluşumuna katkı sağlarlar. Ayrıca kontrol gruplarına kıyasla NP dokusunda EKP ile birlikte albümin konsantrasyonunun da artması, eozinofillerin plazma eksüdasyonunu indüklediğini gösterir (5).

2.7.1.IL-5

IL-5' in dört kaynağı vardır. Ana kaynağı Th2 lenfositlerdir. Ayrıca myeloid seri hücrelerinden mast hücreleri ve eozinofiller de IL-5' in kaynağıdır. Üçüncü kaynak ise, TNF-alfa stimülasyonu ile IL-5 mRNA ve proteini üreten bronş ve nazal epitel hücreleridir. Son olarak viral enfeksiyon (Ebstein-Barr virüsünün dönüştürdüğü B lenfosit hücresi) ve malign nedenlerle (Hodgkin lenfomadaki Reed-Sternberg hücreleri) transformasyon gösteren hücreler de IL-5 üretir (74-78). T hücreleri alerjik enflamasyonda rolü olan hücrelerin kontrolünde görev alır. IL-5' i depolamazlar, uygun stimülasyon ile hemen sentezler ve salarlar. Eozinofil ve mast hücreleri ise, granüllerinde depoladıkları IL-5' i, aktive olduklarında salarlar. Böylelikle alerjik enflamasyonun otokrin kontrolünü sağlarlar (79, 80).

IL-5 eozinofilik enflamasyon için anahtar sitokindir. Eozinofiller IL-5' e spesifik reseptörü olan tek lökositlerdir (49). Hem eozinofillerin prekürsörleri hem de matür eozinofiller üzerinde çeşitli etkileri vardır. Kemik iliğinde myelositlerin eozinofillere farklılaşmasını uyarır, eozinofilik granüler proteinlerin salınımını düzenleyerek eozinofillerin proenflamatuar fonksiyonlarını regüle eder, kendisi zayıf bir kemotaktik mediatör olmasına karşın diğer hücrelerden IL-8, RANTES, PAF gibi daha güçlü eozinofilik kemotaktiklerin salınımını uyarır, salgılanmasını arttırdıkları VCAM-1, ICAM-1 ile eozinofillerin endotele yapışmasına katkı sağlar, eozinofillerin programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek etki süresini uzatır (81).

NP stromasında kontrol dokulara oranla IL-5 konsantrasyonunun arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu miktar, NP' si olmayan alerjik hastalarda ve alerjisi olmayan NP' li hastalarda birbirine yakın oranlarda ve kontrol dokulardan daha yüksek bulunmuştur (49). İlginç bir şekilde astımlı NP' li hastalarda astımlı olmayanlara göre, aspirin sensitivitesi olan NP' li hastalarda, sensitivitesi olmayanlara göre IL-5 protein konsantrasyonları daha yüksektir (82). Nazal polip stromasındaki IL-5 pozitif hücrelerin % 69' unun eozinofil olduğu gösterilmiştir. Nazal polip stromasında eozinofil apoptozisinin geciktiği gösterilmiştir. Anti-IL-5

tedavisinin, nazal polip epiteli hücre kültürlerinde eozinofil apoptozisini indüklediği ve eozinofil sayısında anlamlı azalma sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (49). Simon ve ark. nazal polip hücre kültürlerinde ilk 12 gün eozinofil apoptozisi görülmediğini, diğer eozinofilik önemli faktörlerin (IL-3, GM-CSF) nadiren görülmesine karşın IL-5 mRNA ve proteinin düzenli bir şekilde görüldüğünü belirttiler (83).

2.7.2.GM-CSF

GM-CSF' nin major kaynakları; aktif T ve B lenfositler, monosit/makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar, nötrofiller, eozinofiller, mezotelial hücreler, kondrositler, Paneth hücreleri ve tümör hücreleridir. GM-CSF üretimi IL-1 β , IL-23, IL-12, prostaglandin E2, TNF- α ,IL-1, toll like receptör (TLR) ile uyarılırken, IFN- γ , IL-4, IL-10 e farmakolojik ajanlarla (siklosporin, glukokortikoidler) inhibe edilir. GM-CSF makrofaj, monosit, nötrofil, eozinofil, dentritik hücreler ve mikroglia hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonunu stimüle eder. Aynı zamanda hematopoetik büyüme faktörü olarak görev alır. Proenflamatuar sitokin üretimi, antijen sunumu, fagositoz, lökosit kemotaksisi ve adezyonu gibi görevleri de vardır (84).

GM-CSF, IL-5 gibi; eozinofiller için potent bir kemotaktik, diferensiasyon ve aktivasyon faktörü, apoptozis geciktirici bir ajandır. Ayrıca GM-CSF eozinofillerin sitotoksik özelliğini artırır (85). Birçok çalışmada NP dokusunda GM-CSF pozitif mRNA' ya sahip hücre sayısının kontrol dokuya göre anlamlı fazlalığı gösterilmiştir. Bu artış hem alerjik hem de non-alerjik NP' li hastalarda mevcuttur. NP dokusundaki eozinofil miktarının fazlalığı; GM-CSF, IL-5, RANTES gibi sitokinlerin lokal olarak salınımı ile açıklanılmaya çalışılır. Eozinofiller lokal salgıladıkları GM-CSF ve diğer sitokinler ile hem otokrin olarak fazla miktarda eozinofil salınımını hem de apoptozis gecikmesi ile etki sürelerinin uzamasını sağlar. Steroidler NP hücrelerinden GM-CSF salınımını üzerine de inhibitör etki gösterir (85-87).

2.7.3. İmmünglobulin-E

IgE immünglobulin subtipleri içinde serum konsantrasyonu en düşük olan ve en kısa yarılanma ömrüne sahip (yaklaşık 2 gün) olanıdır. IgE' ye izotip dönüşümü için 2 tür sinyal gereklidir. Birincisi IL-4 ya da IL-13 reseptörlerinin uyarımı, ikincisi B lenfositler üzerindeki CD40' ın T lenfositlerin yüzeyindeki CD40L ile etkileşimidir. Antijenin Ig tarafından B lenfositlere sunulması ile Ig sınıf değişimi başlar. Bu süreçte oluşan işlenmiş ürünler MHC class II Th2 hücrelere sunularak IL-4 ve IL-13 salınımı uyarılır ve IgE dönüşümü tamamlanır. Bu işlem genellikle lenfoid organların germinal merkezlerinde olur. Atopik astımlı ve alerjik rinitli hastaların respiratuar mukozasında ve gıda alerjisi olan hastaların gastrointestinal sisteminde de IgE dönüşümü olduğu bildirilmiştir. IgE nin 2 tür reseptörü bulunur; B hücreleri, mast hücreleri, langerhans hücreleri, makrofaj, platelet ve eozinofil yüzeyinde bulunan düşük afiniteli reseptörler ve mast hücreleri, bazofil, antijen sunan hücreler ve eozinofille ilişkili yüksek afiniteli reseptörler. Artmış IgE düzeyleri atopik bireylerde görülür. Ayrıca; parazitik enfeksiyonlarda, bazı nonparazitik enfeksiyonlarda (EBV, CMV, HIV vb.), bazı enflamatuvar hastalıklarda, bazı hematolojik malignitelerde, kistik fibrozis e nefrotik sendrom gibi durumlarda da IgE düzeyleri artar (58).

Mevcut çalışmalar eozinofilik KRS hastalarında, noneozinofilik KRS ve kontrol hastalarına kıyasla IgE konsantrasyonunun, IgE reseptör pozitif hücre sayısının ve IL-13 mRNA ekspresyonunun arttığını gösterir (88). NP dokusunda IL-4 konsantrasyonu kontrol dokudan farklı değildir. Bunun sebebinin IL-5 salınımı için düşük miktarlarda bile IL-4' ün yeterli olduğu ve IL-13' ün IL-4 ile değişimi olduğu düşünülür (34). Alerjik rinit Th2 ve spesifik IgE bağımlı bir hastalıktır ve tip-1 hipersentivite reaksiyonu olarak bilinir. NP ile alerjik rinitin ilişkisi halen belirsizdir. Nonalerjik NP' li hastaların nazal sekresyonlarındaki IgE konsantrasyonu, NP' siz alerjik rinitli hastalarınkine yakın olduğu görülmüştür. Alerjik rinitte olduğu gibi NP' li hastalarda da IgE, Th2 yanıtını indükler. Burada önemli fark şu ki; alerjik rinitli hastalarda aynı zamanda serum IgE seviyeleri de yüksekken, NP' li hastalarda bu durum görülmemiştir. Bu da akıllara, NP' de lokal bir IgE sentezi hipotezini getirir.

Ayrıca nonalerjik NP' li hasta dokularında IgE, IL-5, EKP seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (89). Birçok otör, serum seviyesinden ve spesifik alerji testlerinden bağımsız olarak lokal IL-5 ve diğer Th2 sitokinleri ile birlikte anlamlı bir şekilde artan IgE' nin, NP patogeneze katkı sağladığını savunmaktadır (88, 90).

Artmış IgE konsantrasyonu efektör hücrelerde IgE bağımlı degranülasyonu uyarır. Mesela mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan düşük ve yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanan IgE, mast hücrelerinden histamin ve benzeri maddelerin salınımına neden olur. İlginç bir şekilde, eozinofillerin yüzeyinde bu reseptörlerin ikisi de mevcuttur. Eozinofiller IgE ile ya da antijenle uyarıldığında degranüle olur ve mediatör salar. Fakat şunu da söylemek gerekir ki, NP deki IgE, alerji testi ile gösterilmiş major bir alerjene spesifik değildir. Spesifik etkenlere bağlı IgE yanıtının NP' deki rolünü araştıran çalışmalarda, NP dokularında % 50' ye varan oranlarda spesifik lokal IgE üretildiği gösterilmiş olsa da, şu anki bilgilerimiz, NP'deki IgE bağımlı eozinofil degranülasyonunun belli bir spesifik alerjene bağlı olmadığı yönündedir (34, 89, 91). IgE uyarımı ile gerçekleşen eozinofil degranülasyonunda EKP yerine EPO ağırlıklı bir mediatör salınımı olur. Bazı NP dokularındaki EKP düşüklüğü belki bu şekilde açıklanabilir (89).

2.7.4.Eotaksin

Eozinofil kemotaksisinde sitokinlerden daha çok kemokinlerin rolü vardır. Kemokinler hedef hücreye sitokinlerden daha spesifik olarak etki eder. Selektif hücre göçünde anahtar rol oynarlar. Eozinofiller için potent kemokinler eotaksinler ve RANTES' dir. Eotaksinlerin sadece eozinofillere özel kemotaktik özellik gösterir. Eotaksinler CC-kemokin sınıfından olup (diğer sınıflar; CXC, C, CXXXC), eozinofillere spesifik CCR3 reseptörü üzerinden etki ederler. Birbirlerinden aminoasit dizilimindeki küçük farklılıklarla ayrılan üç tip eotaksin tanımlanmıştır; eotaksin-1, eotaksin-2, eotaksin-3. Bunların CCR3 reseptör afinitesi sırasıyla eotaksin-1 > eotaksin-3 > eotaksin-2 şeklindedir (92).

Eotaksinler; eozinofiller dışında, nazal ve dermal fibroblastlar ve epitelyal hücrelerden, astımlı hastaların akciğer dokusundaki sitokeratin pozitif epitelyal hücrelerden, endotelyal hücrelerden ve CD68+ makrofajlardan da salınır. Eozinofilik NP hastalarındaki nazal fibroblastlar, TNFalfa ve IL-4 uyarımı ile gerçekleşen eotaksin salınımına, noneozinofilik NP hastalarının nazal fibroblastlarına göre daha duyarlıdır (92, 93). Ayrıca NP dokusunda da eotaksin-1 ve eotaksin-2 üretimi ve ekspresyonu gösterilmiştir. Eotaksin-3' ün NP dokusunda üretimi ve salınımı ile ilgili henüz bilgi sahibi değiliz. NP dokusunda ve sinüs efüzyonunda üç eotaksin de protein konsantrasyonunun sağlam kontrol dokuya göre arttığı gösterilmiştir (92, 94). Olze ve ark. NP dokusundaki kemokinlerin konsantrasyon miktarını eotaksin-2 > eotaksin-3 > eotaksin-1 sıralamasıyla saptadılar. Aynı çalışmada aspirin intoleransı olan NP' li hastalardaki eotaksin 1-2-3 konsantrasyonu nonalerjik hastalardan daha yüksek saptanırken, sadece eotaksin-3 konsantrasyonu alerjik hastalardan daha yüksek bulunmuştur. NP dokusundaki eotaksin konsantrasyonu ile eozinofil sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu durum muhtemelen, eotaksinlerin CCR3 reseptörleri ile özel etkileşimi ve eozinofil üzerindeki CCR3 reseptör ekspresyonundaki selektif artış ile ilgilidir. Eotaksin konsantrasyonundaki artış eozinofil kemotaksisini artırır. Ortamda sayısı artan eozinofillerin salgıladıkları eotaksinler ve diğer kemokin ve sitokinler pozitif feedback ile eozinofil salınımını artırır (92).

2.7.5.EKP

EKP, aktive edilmiş eozinofillere spesifik granüllerden salınan mediatörlerden biridir. Çok düşük mitalarda nötrofil ve monositlerde de bulunabilir. Nötrofiller sadece ortamdaki EKP' yi alırken, monositler çok düşük miktarda EKP sentezleyebilir fakat makrofaja dönüştükten sonra bu özelliğini kaybeder. O nedenle EKP eozinofillere spesifik bir marker olarak kabul edilir. Eozinofillerden EKP salınımı iki şekilde uyarılır; Ig-A ve Ig-G bağımlı olan salınım ve C3 ve C5 kompleman bağımlı salınım. IL-5, IL-3 ve GM-CSF de bu salınım pozitif katkı sağlar. EKP salınımı; siklosporin ve rapamisin (immünsüpresif), deksametazon

(antienflamatuar ve immünsüpresif), formoterol (uzun etkili β_2 agonist) ve pemirolast (antialerjik) gibi ilaçlar tarafından inhibe edilir (95).

EKP' nin sitotoksik ve non-toksik olmak üzere birçok biyolojik aktivitesi mevcuttur. Sitotoksik aktivitesi; parazit, bakteri ve virüs savunmasında önemlidir. Non-toksik görevleri arasında ise; T hücre proliferasyonunu inhibe etmesi, epitelyal hücrelerdeki adezyon molekülleri ve reseptörlerin upregülasyonu, bazofillerden histamin salınımı sayılabilir. EKP ayrıca doku onarımında da görev alır. Bu görevi; fibroblastlar kemotaksisi ile başlar, TGF- β salınımını uyararak fibroblastların intrasellüler metabolizmasına katkı sağlama ile devam eder (95).

EKP sadece eozinofilik granüllere spesifik olduğu için, eozinofilik enflamasyonun spesifik bir göstergesidir. Bu nedenle birçok patolojik durumla ilişkilidir; astım, alerjik rinit, atopik sendromlar ve NP. Artmış serum değerleri, eozinofil yükünü gösterdiği için, alerjik durumun ve semptomların şiddetini ve akut alerjen maruziyetini gösterir (95). Alerjen maruziyeti ile nazal salgılardaki ve nazal mukozadaki EKP konsantrasyonu artar (14, 96). EKP seviyesinin, alerji hikayesi olmasa bile NP hastalarının serumunda ve nazal salgılarında anlamlı oranda artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. EKP ve eozinofil seviyesinin alerji ve astım semptomları ile ilgili olduğu bilinmektedir (14). Hatta bazı çalışmalar, artmış serum EKP düzeylerini, KRS hastalarında semptomların ve BT skorlarının şiddeti ile korele ve revizyon cerrahi gerekliliği ile ilgili bulmuşlardır. EKP, eozinofilin NP patogenezinde doku hasarı oluşturmasını sağlayan toksik proteinlerden biridir. Nazal EKP seviyeleri, aspirin intoleransı ve astımı olan NP hastalarında olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat aynı fark alerjisi olan ve olmayan NP hastalarında görülmemiştir. Bu da NP' nin, nazal mukozanın alerjenlerle uyarılmasından bağımsız olarak, lokal salınan enflamatuar mediatörlerin neden olduğu kronik eozinofilik enflamasyonun bir sonucu olduğu fikrini destekler(96). Postoperatif takiplerde nazal salgılardaki EKP seviyeleri ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, EKP seviyelerinin azaldığı hastalarda iyileşmenin daha iyi ve rekürrens daha az olduğu, arttığı hastalarda ise revizyon cerrahi ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir (97). Tüm bunlar, EKP' nin nazal mukozal

enflamasyonun şiddetini takipte ve NP' de daha iyi tanı ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde gelecekte daha önemli bir marker olabileceğini gösterir.

2.7.6. TNF- α

Eotaksin, RANTES ve VCAM-1'in, eozinofiller için kemotaktik ajanlar olduğundan bahsetmiştik. Bu kemokinler; epitelial hücrelerden, enflamatuar hücrelerden ve fibroblastlardan çeşitli faktörlerin stimülasyonu ile oluşur. NP dokusundan izole edilen fibroblastlardan VCAM-1 üretimi TNF- α ve IL-4 tarafından stimüle edilir. Nazal fibroblastlar aynı zamanda TNF- α , IL-4, IL-13 ve endotoksin uyarımı ile RANTES ve eotaksin de salgılar. VCAM-1 eozinofillere spesifik bir adezyon molekülüdür. Görevleri tam olarak bilinmese de, NP dokusunda VCAM-1 pozitif damarların arttığı ve bununda eozinofil sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir. VCAM-1' in bilinen görevleri arasında, eozinofillerden GM-CSF üretimini arttırarak eozinofiller için otokrin kontrol sağlaması vardır. Hatta bunun NP patogenezinde, VCAM' in diğer işlevleri olan eozinofil kemotaksisi ve doku remodelinginden daha fazla katkı sağladığı söylenebilir (93). Aktif astımlı hastaların bronşial biopsi spesimenlerinde ve KRS hastalarının sinonazal mukozasında TNF- α ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (98). Bugünkü bilgilerimize göre, TNF- α ' nın NP patogenezindeki etkisi, daha çok VCAM-1 ve diğer kemotaktik ajanların salınımını uyarma sonucu, eozinofilik enflamasyona indirek katkı sağlamakla sınırlıdır (93).

2.7.7. TGF- β

TGF- β ; plateletler, lenfositler, eozinofiller, monositler ve fibroblastlar tarafından üretilen, görev spektrumu oldukça geniş ve çeşitli olan bir sitokindir. İmmünsüpresif özelliği oldukça önemlidir. T ve B lenfositler ile natural killer hücrelerinin proliferasyon, diferensiasyon ve aktivitesi üzerine inhibitör etkilidir. Ayrıca epitelial hücreler, endotelial hücreler ve fibroblastlar üzerinde de potansiyel inhibitör etkisi vardır. Bu inhibitör etkileri dışında; TGF- β , monositler, T lenfositler, nötrofiller ve fibroblastlar için kemoatraktan bir ajandır. Aynı zamanda IL-1, IL-6, TNF- α , Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), Trombositten elde edilen

büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerin salınımını arttırma gibi immünomodülatör etkileri de vardır. Ayrıca hücre regülasyonu, migrasyonu ve enflamasyonun devamında da önemli rolü vardır. Tanımlanmış beş tip TGF- β formu vardır(TGF- β -1-2-3-4-5). Sadece TGF- β -1-2-3 insanlarda bulunur (99).

TGF- β ' nin NP gelişimindeki potansiyel rolü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. TGF- β ' nin fibrozis, bazal membran kalınlaşması gibi yapısal değişiklikler, ekstrasellüler matriks depozitlerinin birikimi ve bu depozitleri indirgeyen kollagenaz, heparinaz ve stromelisin gibi enzimlerin üretiminin inhibisyonu ve eozinofil ve diğer enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile NP patogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir (99, 100). Eozinofillerde üretilen TGF' ler(alfa ve beta), fibroblast büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörleri, NP' deki fibroblast proliferasyonunu ve stromadaki depozitlerin oluşmasını tetikleyebilirler. Ayrıca TGF- β ' nin fibroblastlardan VEGF (kapiller permeabiliteyi, angiogenezi ve fagositik hücrelerin birikmesini sağlayarak fibrozise katkıda bulunur), CCL2 (CC kemokin ligandı 2; monositlerin, T lenfositlerin, eozinofillerin ve bazofillerin tekrar tekrar salınımını sağlar), CCL11 (eozinofiller için kemoatraktan) üretimini arttırarak ta, NP' deki fibrotik süreci etkilediği de düşünülür (101). TGF- β ' nin subtiplerinin NP dokusunda üretimi ile ilgili çalışmalarda birçok farklı sonuç bildirilmiştir. Coste ve ark. TGF- β izoformlarını, NP ve enflame dokuda, normal mukozaya göre daha yoğun buldular. TGF- β 1' in makrofaj ve eozinofillerde diğer formlardan daha fazla bulunduğunu belirttiler (102). Eisma ve ark. TGF- β 2' nin NP dokusunda sağlıklı mukoya oranla daha fazla eksprese edildiğini gösterdiler (103). Nadolska ve ark. ise TGF- β 1' i NP dokusunda normal mukozaya göre daha düşük miktarda, TGF- β 3' ü de eozinofilik poliplerde nötrofilik poliplerden ve sağlıklı mukozadan daha yüksek miktarda saptadılar (99). Aynı şekilde Hirschberg ve ark. atopik ve non-atopik hastaların sağlıklı mukozasındaki TGF- β 1 konsantrasyonunu NP dokusundan daha yüksek seviyede buldular (104). Fakat yazarlar bu sonuçların sebebinin, TGF- β 1' in kısa inkübasyon süresinden de kaynaklanabileceğini belirttiler. Sharma ve Ziyadeh' e göre TGF- β 1 düşük konsantrasyonlarda endotelial, epitelyal ve mezenkimal hücrelerin proliferasyonunu aktive ederken yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder (105). Belki bu durum, NP

dokusundaki düşük TGF- β 1 düzeylerini de açıklayabilir. Düşük TGF- β 1 düzeyi NP dokusundaki fibroblastların proliferasyonunu ve diğer TGF- β ' lerin ortamdaki miktarını arttırıyor olabilir (99).

Cao ve ark. Th17/Treg (T regülatör hücre) arasındaki dengesizliğin NP oluşumunda rolü olduğunu gösterdiler (106). TGF- β 1' in Th17 ve Treg üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Güncel bir çalışmada TGF- β 1' in Treg hücreleri için spesifik bir transkripsiyon faktörü olan Forkhead box p(Foxp)3' ün salınımını direk olarak arttırdığı (107); başka bir çalışmada da Transkripsiyonun sinyal transduser ve aktivatörü-3' ün (STAT-3) (Th17 diferensiasyonu için gerekli bir regülatör) üretiminde rol aldığı ve Foxp3' ün fonksiyonunu önemli derecede kısıtladığı gösterilmiştir (108). NP dokusunda kontrol dokuya göre Treg hücre sayısının TGF- β 1 ile korele olarak azaldığı, Th17 sayısının ise arttığını gösteren bir çalışmada, nazal steroidlerin kullanımı ile TGF- β 1 ve Treg hücre sayısının arttığı gösterilmiştir (109).

2.7.8.RANTES

RANTES CC kemokin ailesinin bir üyesidir. İn-vitro deneylerde RANTES' in eozinofillerin kemotaksisi, endotelial transmigrasyonu, reaktif oksijen radikalleri üretimi ve EKP salınımı gibi görevlerine katkı sağladığı görülmüştür. Ayrıca hafıza T hücreleri ve monositler için de kemotaktiktir. T lenfositler, makrofajlar, sinovial fibroblastlar ve havayolu epitel hücreleri tarafından üretilir. RANTES' in lokal salınımının nazal mukozada eozinofillerin etki süresini uzattığı ve sayılarını arttırdığı düşünülmektedir. TNF- α ve IL-1B fibroblastlardan RANTES salınımını indükler (110).

Eozinofil sayısı fazla olan NP dokusunda RANTES konsantrasyonunun kontrol orta konka dokusuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat eozinofil sayısı düşük olan NP' lerde tam tersi bir durum söz konusudur. Aynı şekilde astım ve perenial alerjisi olan eozinofilik NP' li hasta dokularında orta konkadan farksız RANTES konsantrasyonları bulunmuştur. Dokudaki eozinofil ve RANTES konsantrasyonu birbirleri ile koreledir. Ayrıca KRS hastalarındaki plazma RANTES

ve eotaksin konsantrasyonu, periferik eozinofil konsantrasyonu ve hastalığın şiddeti ile anlamlı korelasyon gösterir. Artan RANTES konsantrasyonu NP dokusundaki eozinofilik enflamasyonu şiddetlendirerek NP oluşumuna katkı sağlıyor olabilir (111, 112).

2.7.9.MBP

MBP eozinofilik granüllerden salınan ana toksik proteindir. Granüllerdeki total protein kitlesinin yaklaşık % 50' sini oluşturur. Nazal ve respiratuar mukoza epitelini, parazitleri, mantarları ve bakterileri hasara uğratan potent bir toksindir. Ayrıca bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını uyarabilir ve nötrofil aktivasyonu yapabilir. Eozinofilik enflamasyon için yüksek sensitiviteye sahip olup, diğer granüler proteinler içinde NP' li KRS tanısında en önemli aday markerdir. Eozinofilik granüllerden salınan toksik maddelerin oluşturduğu epitelyal hasarın NP patogenezindeki öneminden daha önce bahsetmiştik. Bu maddeler eozinofilik enflamasyonun şiddetini gösterdiği kadar, hastalığın şiddetini de belirleyen ana unsurlar olabilir. Schmid ve ark. NP dokusunda MBP konsantrasyonunun anlamlı derecede arttığını gösterdiler. Aynı çalışmada kontrol grubundaki alerjik hastaların nazal mukuslarında eozinofilik MBP negatif bulundu. Burdan yola çıkarak alerjik rinit ve KRS' deki eozinofilik degranülasyonun farklı mekanizmalarla oluşabileceği fikri öne sürüldü. Az sayıda hasta ile yapılan bu çalışmada NP' li KRS hastalarının nazal mukuslarında %87 oranında artmış eozinofilik MBP konsantrasyonu saptandı. Bu da NP tanısında duyarlılığı %100 olan BT ve nazal endoskopiye alternatif bir immünolojik test için umut vermiştir (113).

2.7.10.IL-10

IL-10, diğer adıyla human cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF), antiinflamatuvar bir sitokindir (114). Monositler, Th2 lenfositler, Treg hücreleri tarafından üretilir (115). Th1 lenfositlerin sitokinlerini, MHC class II antigenleri ve makrofajların kostimulatör moleküllerini baskılar. B hücrelerinin ömrünü uzatarak proliferasyon ve antikor üretimini artırır (116). Ayrıca T hücrelerinden salınan IL-

10' un, hava yollarındaki alerjen spesifik Th2 yanıtının regülasyonunu sağladığı da bilinmektedir. Alerjik rinitte uzun dönemde tedavi etkinliği gösterilmiş tek tedavi olan alerjen immünoterapinin başarılı olduğu hastalarda, nazal dokuda ve periferik kanda IL-10 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.

Atopik hastaların NP hücreleri ile in vitro olarak yapılan bir deneyde, hastaların duyarlı olduğu alerjenlerle hücrelerin maruziyeti sonrası, hücrelerin IL-10 salgısını arttırdığı gösterilmiştir. IL-10 seviyeleri baskılanığında (anti-IL-10 antikoruna ile) alerjen spesifik IL-5 ve IFN γ seviyelerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (117). Yani NP dokusundaki T regülatuar hücreler, IL-10 üretimi ile, alerjen spesifik sitokinlerin salınımını baskılayarak, alerjik yanıtın regülasyonunda kritik bir rol oynadığı söylenebilir (117).

2.7.11. Myeloperoksidaz (MPO) ve EPO

Enflamasyonun doğal sonucu olarak, nötrofiller enflamasyon alanına göç eder ve aktif hale geldikten sonra ürettikleri serbest oksijen radikalleri (SOR) ile bakterisidal etki gösterirler. SOR normal immün savunma ve metabolik aktivite için gerekli olmakla birlikte, oluşturdukları doku hasarı nedeniyle çeşitli hastalıkların patogenezinde de rol oynar. MPO aktive nötrofillerden salınan, lökosit infiltrasyonu için bir indikatör ve SOR' un üretimini sağlayan bir enzimdir. Oluşan SOR' un NP patogenezindeki rolü ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda NP hücrelerinde ve hastalıklı nazal mukoza epitel hücrelerinde, SOR ve MPO miktarının kontrol dokuya göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür (118).

EPO' nun eozinofil granüllerinden salınan toksik maddelerden biri olduğundan bahsetmiştik. Diğer peroksidazlardan farklı olarak hücre içi katyonitesisi yüksektir. Diğer intrasellüler proteinlere nazaran, hücre dışı yüzeylere daha çok yapıştığı için, ölçümü de biraz zordur (119). Eozinofilik granüler proteinlerin yaklaşık %25' ini oluşturur. EPO' nun halojenlerin ve nitrik oksit oksidasyonunu katalizlemesiyle ortaya çıkan oksidan ürünler mikroorganizmalar ve konakçı hücreler üzerinde toksik etki gösterir (58). Özellikle güçlü helmintotoksik etkisi vardır. Nazal

mukoza ve solunum epitelini üzerine olan toksik etkileri, NP oluşumunda, eozinofillerin epitel hasarı teorisini destekler (113). Nonalerjik eozinofilik NP hastalarında alerjik eozinofilik NP hastalarına kıyasla EPO' nun EKP' den daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir. Bunun da eozinofillerin IgE ile uyarılması sonucu olabileceği düşünülmektedir (89). Eozinofilik enflamasyonun şiddetini belirlemede diğer toksik proteinlere göre duyarlılığı düşüktür. Bunun sebepleri; ölçümünün zor olması ve diğer peroksidazlarla olan benzerliğidir (113).

2.8.NP' de tanı ve tedavi

2.8.1.Tanı

2.8.1.1.Semptomlar

Burun tıkanıklığı NP' nin en sık görülen ve çoğu hastayı hekime getiren semptomudur. Oluşan enflamasyon, ödem ve NP' nin neden olduğu venöz sinüzoidlerdeki genişlemeyle ilişkili konjesyon burun tıkanıklığının sebepleri olarak gösterilir. Burun tıkanıklığının şiddeti NP' nin yerleşim yerine, büyüklüğüne ve eşlik eden hastalıklara göre değişir (1, 4). Seröz ya da pürülan karakterli, anterior ya da posterior burun akıntısı diğer bir major semptomdur. Alerjik fungal sinüzitli hastalarda akıntı hem çok mukoid hem de koyu yeşil renkli olabilir (4). Yüz ağrısı NP' de değişkenliği en fazla olan major semptomdur. NP'li KRS hastalarında, BT'de sinüslerde opasite olsa dahi, sinüs ostiumundaki tıkanıklık ile birlikte bir akut alevlenme olmadan, nadiren yüz ağrısı olur. Koku partiküllerinin olfaktör bölgeye ulaşmasının fiziksel olarak ya da bu bölgedeki ödem nedeniyle engellenmesi sonucu, koku bozuklukları yaygın olarak görülür (1). Hipozmi ya da anozmi şeklinde olabilir. Epidemiyolojik bir çalışmada, NP' nin koku bozukluğu için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (120). Kulakta tıkanıklık hissi, halitozis, diş ağrısı, nazal farengal larengeal ve trakeal irritasyon, uyku bozukluğu, konuşma sesinde değişiklik ve öksürük NP' de görülebilen minör semptomlardır (1).

2.8.1.2.Fizik muayene

İnspeksiyonda burun akıntısı, konuşma sesindeki değişiklik, ağız solunumu yapılıp yapılmadığı, naresten taşan polipler görülebilir. Anterior rinoskopik muayenenin, çok büyük polipler dışında, değeri tek başına sınırlıdır. Ancak KRS şüphesi olan hastalarda muayenede ilk basamak olmaya devam etmektedir. Nazal endoskopi ile; anterior bakıda görülemeyen polipler, ödem, akıntı, postoperatif muayene (kabuklanma ve skarlaşma), medikal tedaviye yanıt değerlendirilebilir. Nazal endoskopi, anterior rinoskopiye kıyasla nazofarenks, mukosilyer drenaj yolları, orta ve üst meatusun değerlendirilmesinde daha iyi aydınlatma ve görüntüleme sağlar. Rijid ya da fleksible endoskoplar kullanılabilir. 0 ve 30 derece endoskoplarla tüm nazal kavite değerlendirilebilir (1, 4).

2.8.1.3.Görüntüleme

Düz sinüs grafileri (Waters, Cald-Well ve lateral grafiler) sinüs opasifikasyonu ile birlikte nazal kavitedeki yumuşak dokular hakkında fikir verebilir. Düşük maliyet ve kolay ulaşılabiliğine rağmen, düz sinüs grafilerinin NP tanısında faydalılığı, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye kıyasla kısıtlıdır. Hatta bazen yanıltıcı bilgiler verebilir (1, 4).

NP tanısında en değerli ve dolayısıyla en sık başvuru yöntem paranazal sinüs BT' dir. Çünkü hem kemik çatıyı çok güzel gösterir hem de optimal bir yumuşak doku görüntülemesi sağlar. Fakat, tek taraflı bulgular ve semptomlar ya da diğer kötü işaretler dışındaki durumlarda, hastalığın tanısında ilk yöntem olarak düşünülmemelidir. Daha çok medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda hikaye ve endoskopik muayeneyi desteklemek için ve cerrahi öncesi başvurulur. Anatomik varyasyonların cerrahi öncesi tespit edilmesi, komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. BT ile paranazal sinüslerdeki ve nazal kavitedeki patolojik değişiklikler, kronik enflamasyon ve polip basıncı etkisiyle ince kemik septalardaki ve etmoid hücrelerin duvarlarındaki destrüksiyonlar, hatta infundibulumdaki çok küçük nazal polipler bile değerlendirilebilir. Fakat retansiyon kistleri ve mukozal kalınlaşmaları

polipten ayırt etmesi zordur (1, 4). MRG'nin radyasyon riski yoktur ve yüksek yumuşak doku hassasiyeti ile, BT'ye göre yumuşak doku kitlelerini, sekresyonlardan daha iyi ayırt eder. Bu nedenle, şüpheli neoplastik süreç tetkiklerinde MRG, BT'yi tamamlamaktadır (1).

BT görüntülemesi kullanılarak, KRS' de pek çok radyolojik evreleme sistemi tanımlanmışsa da, lokalizasyona dayanan opasifikasyon dereceleri verilen Lund-Mackay evreleme sistemi en sık kullanılanıdır. Lund-Mackay evreleme sisteminde; her bir taraftaki maksiller, anterior etmoid, posterior etmoid, sfenoid ve frontal sinüs üç dereceye göre (0=normal, 1=parsiyel opasifikasyon, 2=total opasifikasyon), osteomeatal kompleks iki dereceye göre (0=tıkalı değil veya 2=tıkalı) puanlandırılır. Her bir tarafta maksimum 12 puan üretilebilir (121). Bu skora sisteminin çeşitli çalışmalarda geçerliliği gösterilmiştir (1).

2.8.2.Tedavi

NP tedavisi, hakkında halen kesin bilgilerin olmadığı ve tartışılan bir konudur. NP cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilebilir. NP tedavisinin öncelikli amacı hastanın primer semptomlarında (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku bozuklukları vb.) iyileşme sağlamaktır. İkincil amaçlar enfeksiyon sıklığını ve rekürrensi azaltmak, alt solunum yolu ile ilgili semptomlarda iyileşme sağlamak ve komplikasyonların önüne geçmektir. Tüm bunlar; poliplerin nazal kavitede kapladıkları alanı küçülterek veya tamamen ortadan kaldırarak fizyolojik nazal solunum ile sinüslerin normal ventilasyon ve drenajını sağlayarak mümkün olur. NP tedavisinde, öncelikle medikal tedavinin denenmesi, başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir (122, 123).

2.8.2.1.Farmakoterapi

Sistemik ve topikal kortikosteroidler, NP medikal tedavisinde ilk başvuru olan ajanlardır. Sistemik kortikosteroidler, hem nazal kavitedeki hem de paranazal sinüslerdeki poliplere etkilidir fakat sistemik yan etkileri daha fazladır. Topikal

tedavinin sistemik yan etkileri yok kabul edilir fakat sinüs içerisindeki polipleri etkisi zayıftır. Lipofilik kortikosteroidler hücre yüzeyinde bulunan reseptörleri sayesinde kolaylıkla hücre sitoplazmasına girerler. Daha sonra çekirdek düzeyinde bazı genlerin transkripsiyonunda inhibitör bazılarında aktivatör etki göstererek antienflamatuar görevini yapar. Mesela antienflamatuar sitokinler olan IL-10 ve IL-1R α salınımını uyarır, çeşitli sitokin, kemokin, araziidonik asit yolağı metabolitleri ve enzimlerin salınımını bloke eder. Bu şekilde enflamatuar hücrelerin etkilerini ve ömürlerinin azalmasını sağlar.

Sistemik kortikosteroidlerin NP hastalarının % 72' sinin semptomlarında , % 52' sinin endoskopi ve BT skorlarında iyileşme sağladığı görülmektedir (2-3 haftada azaltılarak verilen 32 mg metilprednizolon tedavisi ile). Fakat bu oranlar beş ay sonrasında giderek azalmakta ve yeni tedaviye ihtiyaç doğmaktadır. Bu nedenle sistemik kortikosteroid tedavisinin cerrahiye geciktirmek ve ya kolaylaştırmak için kullanılması önerilir. Topikal kortikosteroidlerin, özellikle obstrüktif poliplerde, burun tıkanıklığı, rinore ve koku bozukluğunda önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Fakat semptomlardaki ve polip büyüklüğündeki iyileşme kısa sürelidir ve rekürrens oranı yüksektir. Topikal kortikosteroidlerin cerrahi sonrası kullanımında rekürrensi azalttığı ve semptomsuz geçirilen zaman süresini gösterilmiştir (123).

NP' li hastaların % 70' inin orta meatusunda koagülaz pozitif S.aureus olduğu gösterilmiştir. Bunlar enterotoksin üretme potansiyeli olan bakterilerdir. Bachert ve ark. antibakteriyel ajanlardan makrolidlerin, sadece kolonize olmuş bakterilerin virülansını azaltarak değil, antienflamatuar etki ile (IL-8 salınımını azaltarak) de NP tedavisinde faydalı olduğunu gösterdiler. Ayrıca makrolidler, NP' deki fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder ve antijen sunan hücrelerin ko-stimülatör moleküllerinin ve HLA-DR antijenlerinin üretimini azaltır (123, 124).

Lökotrienler araziidonik asidin 5-lipoksijenaz enzimi ile metabolize olması sonucu ortaya çıkan enflamatuar mediatörlerdir. Özel reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabilitede artışa, kemotaksise, alt solunum yolu kaslarında kontraksiyona neden olmaktadır. Özellikle aspirin hipersensitivitesi olan NP

hastalarının dokularında lökotrien konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Selektif reseptör antagonistleri (zafirlukast, montelukast, pranlukast vb) ile veya zileuton gibi 5-lipoksijenaz enzimi inhibitörleri ile etkileri önlenmektedir. Bu ajanların NP hastalarının bazı semptomlarında anlamlı iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (122, 123).

NP ile birlikte alerjisi de bulunan hastalarda antihistaminik tedavinin cerrahi sonrası semptomlarda iyileşme sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (125). NP tedavisinde etkinliklerini göstermek için henüz yeterli çalışma olmasa da; IL-4, IL-5 ve IL-13 antagonistleri, Ig-E antagonistleri, nazal furosemid, CC-3 ve eotaksin antagonistleri ve immünsüpresif tedaviler gelecekte NP tedavisinde yerini alabilecek diğer medikal tedavi seçenekleridir (123).

2.8.2.2.Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi NP' deki iki ana tedavi yönteminden birisidir. Cerrahi yaklaşımın NP tedavisinde önemli bir rolü vardır. Cerrahi tedavi özellikle tek taraflı olgularda patolojik şüpheyi ortadan kaldırmak için erken evrede gerekli olabilir. Alerjik fungal sinüzitte genellikle cerrahi ve medikal tedavi (antifungal ilaçlar ve steroidler) kombinasyonu gereklidir. Uygulanacak hiçbir cerrahi yöntemin NP' de tam bir kür sağlama garantisi yoktur. Bu hastalığın seyri boyunca her zaman revizyon cerrahi ve uzun süreli medikal tedavi ihtimali vardır. Endoskopik sinüs cerrahisinin NP' li KRS de, özellikle medikal tedavinin başarısız olduğu olgularda uygulanması genel kabul gören yaklaşımdır. Ağır polip skoru olanlarda, revizyon cerrahi sonrası, astım veya alerjisi olan hastalarda rekürrens riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Endoskopik sinüs cerrahisi nazal polip ve astımı olan hastaların nazal ve astım semptomlarını azaltmaktadır. Cerrahi tedavi medikal tedaviye oranla polip boyutlarında daha dramatik küçülme sağlar ve nazal semptomlarda en az sistemik steroid tedavisi kadar düzelme sağlar (42, 122).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 13.05.2014 tarihinde Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 14-K204 onay numarası ile onaylandı. Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (proje no: 2014/63).

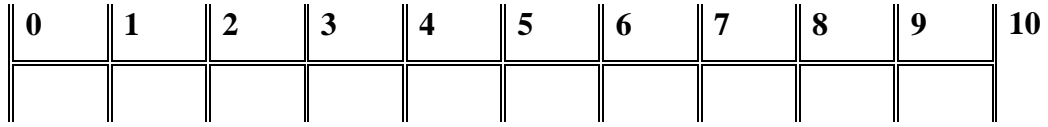
3.1.Çalışma grubu hasta seçimi

Çalışmaya 2014 Mayıs-2015 Eylül tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi kliniğinde, eozinofilik NP' li KRS tanısı almış ve en az 3 ay medikal tedavi kullanmasına rağmen tedaviye yanıt vermemiş olan ve bu nedenle endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan 50 hasta dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu onamları alındı. En az biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior/posterior nazal akıntı) olmak şartıyla, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüzde ağrı ya da basınç hissi, anozmi ya da hipozmi semptomlarından en az ikisi 12 haftadan daha uzun süren ve endoskopik bakıda ve PNS-BT' de nazal kavitede ve paranazal sinüslerde yaygın polipler görülen ve patoloji laboratuvarında yapılan mikroskopik incelemede polip dokusunda eozinofil dominansı olan hastalar eozinofilik NP' li KRS tanılı hasta olarak değerlendirildi. NP' li KRS tanısı almış hastalar 4 gruba ayrıldı; astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan hastalar, sadece aspirin intoleransı bulunan polipli hastalar, sadece astım tanısı olan polipli hastalar, sadece deri prick testi ile alerjisi doğrulanan polipli hastalar. Cerrahiden 1 ay öncesine kadar sistemik ve lokal steroid tedavisi kullanan ve kistik fibrozis, kartagener sendromu tanılı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

3.2.Kullanılan parametreler

3.2.1.Semptomların VAS skorlaması

Görsel analog skalası [visual analog skala (VAS)]; hastalığın şiddetini belirlemek için, başında “0” sonunda “10” bulunan bir cetvelin hastaya gösterilerek hissettiği dereceyi cetvel üzerinde göstermesinin istendiği bir skaladır. “0” rahatsız edici olmayan, “10” düşünülebilen en rahatsız edici şiddeti gösterir. Semptom şiddeti VAS skoruna göre “hafif”, “orta” ve “şiddetli” olarak da ayrılabilir. $VAS \leq 0-3$ ise “hafif”, $VAS=4-7$ ise “orta”, $VAS \geq 8-10$ ise “şiddetli” semptomdan bahsedilir (1).



Şekil 1: VAS skorlama cetveli (1)

Çalışma grubuna alınan hastalara, operasyon öncesi NP’ li KRS’ nin major semptomlarından olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu ve yüz-baş ağrısının şiddetleri her semptom için ayrı ayrı VAS skalası üzerinden soruldu ve göstermeleri istendi. Semptomlar hiç (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) olarak gruplandırıldı ve 0, 1, 2, 3 şeklinde derecelendirildi.

3.2.2.Lund-Mackay BT skorlaması

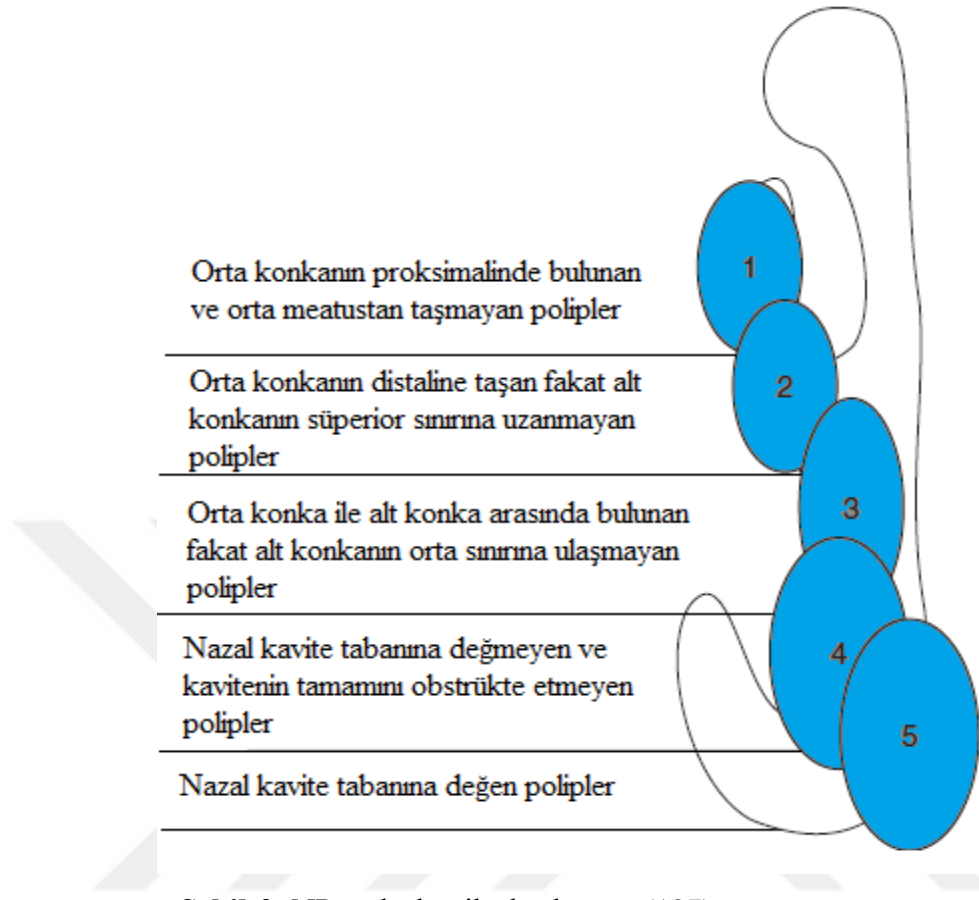
Lund-Mackay evreleme sisteminde; her bir taraftaki maksiler, anterior etmoid, posterior etmoid, sfenoid ve frontal sinüs üç dereceye göre (0=normal, 1=parsiyel opasifikasyon,2=total opasifikasyon), osteomeatal kompleks iki dereceye göre (0=tıkalı değil veya 2=tıkalı) puanlandırılır. Her bir tarafta maksimum 12 puan olmak üzere totalde en fazla 24 puan üretilebilir(121). Çalışma grubuna dahil edilen hastaların preoperatif PNS-BT ‘leri Lund-Mackay BT skorlamasına göre derecelendirildi (Tablo 1).

Tablo 1: Lund-MacKay PNS-BT skorlama sistemi

	SAĞ	SOL
Maksiler Sinüs (0,1,2)		
Ön Etmoid Sinüsler (0,1,2)		
Arka Etmoid Sinüsler (0,1,2)		
Sfenoid Sinüs (0,1,2)		
Frontal Sinüs (0,1,2)		
Osteomeatal kompleks (0,2)*		
Toplam Skor		
0:anormallik yok. 1:kısmi opasifikasyon. 2:tam opasifikasyon. *0: kapalı değil. 2: kapalı		

3.2.3.Endoskopik polip skorlaması

NP' li KRS' ye spesifik çeşitli endoskopik skorlamalar tanımlanmıştır. Biz çalışmamızda Hadley ve ark.'nın tanımlamış olduğu dört evreli klinik endoskopik skorlama sisteminin bir modifikasyonunu kullandık (126). Bu skorlama sisteminde sağ ve sol ayrı olmak üzere nazal kavitedeki poliplerin büyüklüğü beş evrede değerlendirilir. Evre 1, orta konkanın proksimalinde bulunan ve orta meatustan taşmayan polipleri; evre 2, orta konkanın distaline taşan fakat alt konkanın süperior sınırına uzanmayan polipleri; evre 3, orta konka ile alt konka arasında bulunan fakat alt konkanın orta sınırına ulaşmayan polipleri; evre 4, nazal kaviteyi total obstrükte etmeyen nazal kavite tabanına değmeyen polipleri; evre 5, nazal kavite tabanına değen ve nazal kaviteyi tamamen obstrükte eden polipleri ifade eder (şekil 2) (126, 127).



Şekil-2: NP endoskopik skorlaması (127)

3.2.4.Laboratuar parametreleri

Çalışmaya sadece eozinofilik NP' ler dahil edildi. Operasyon sırasında elde edilen NP dokularının bir kısmı %10 formalin solüsyonu içerisinde patolojik inceleme için gönderildi. Geri kalan dokular homojenizasyon aşamasına kadar -80 derecede saklandı. Ticari kitin prospektusunda önerilen homojenizasyon prosedürüne uygun olarak elde edilen doku homojenatlarında protein değerleri Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Ticari kitin prospektus bilgilerine uyularak ELISA gerçekleştirildi. TGF- β (Human TGF- β ELISA Kit, Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, Çin), IL-5 (Human IL-5 ELISA Kit, Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, Çin), IL-10 (Human IL-10 ELISA Kit, Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, Çin), eotaksin-1 (Human Eotaxin 1 ELISA Kit, Shanghai Yehua

Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, Çin), eotaksin-2 (Human Eotaxin 2 ELISA Kit, Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, Çin), IgE (Human IgE ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, WuHan, P.R.C.), TNF- α (Human TNF- α ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, WuHan, P.R.C.), MBP (Human MBP ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, WuHan, P.R.C.), GM-CSF (Human GM-CSF Platinum ELISA kit, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 21030 Viyana, Avusturalya), MPO (Human MPO Instant ELISA kit, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 21030 Viyana, Avusturalya), RANTES (Human RANTES Instant ELISA kit, Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 21030 Viyana, Avusturalya) ve EKP (Human RNASE3/EKP ELISA Kit, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd, WuHan, P.R.C.) mikro ELİSA ile çalışıldı ve sonuçlar okutularak (ELİSA, Chemwell 2910, Awareness Technology, ABD) kaydedildi.

3.3.İstatistiki yöntem

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi, nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testinden yararlanılmaktadır. Değişkenler arası doğrusal ilişkileri ortaya koymak için spearman korelasyon katsayılarından yararlanılmaktadır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4.BULGULAR

Çalışma grubuna NP' li KRS tanısı almış 50 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si kadın (% 34), 33' ü (% 66) erkekti (Tablo 2). Ortalama yaş 46,82±12,69 (min:20, maks: 67). NP' li KRS tanısı almış hastalar 4 gruba ayrıldı; astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan hastalar NP olarak isimlendirildi. Toplam 34 hasta (% 68) bu gruba dahil edildi. Sadece aspirin intoleransı bulunan polipli hastalar NAP olarak isimlendirildi. Toplam 3 hasta (% 6) bu gruba dahil edildi. Sadece astım tanısı olan polipli hastalar NPA olarak isimlendirildi. Toplam 8 hasta (% 16) bu gruba dahil edildi. Sadece deri prick testi ile alerjisi doğrulanmış polipli hastalar NPAL olarak isimlendirildi. Toplam 5 hasta (% 10) bu gruba dahil edildi (Tablo 3).

Tablo 2: Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	17	34,0
Erkek	33	66,0
Toplam	50	100,0

Tablo 3: Gruplara göre hasta dağılımı

Grup	N	%
NP	34	68,0
NAP	3	6,0
NPA	8	16,0
NPAL	5	10,0
Toplam	50	100,0

Hastaların her birinin gruplara göre ayrı ayrı yaş, cinsiyet, kaçınıcı operasyonu olduğu, total endoskopi skoru (sağ+sol); Lund-Mackay BT skorlama sistemine göre sağ ve sol total olmak üzere maksiller, ön etmoid, arka etmoid, sfenoid, frontal sinüslerin opasifikasyon dereceleri, osteomeatal kompleks kapalılık derecesi, total BT skoru; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu, yüz

ağrısı VAS skorları ve total semptom VAS skorları ve uygun değerlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 4-15' te sunuldu. Bu verilere göre NAP grubundaki hastaların ortalama ameliyat sayısı diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (3,67±2,08) (Tablo 5). Bu değerler NP için 1,74±1,21 (Tablo 4), NPA için 1,5±0,53 (Tablo 6), NPAL için 1,2±0,45 (Tablo 7) olarak bulundu. Yine NAP grubundaki hastaların total BT skorlarının (22,6±2,3) (Tablo 9) diğer gruplara göre daha yüksek, NPAL grubundaki hastaların total BT skorlarının ise diğer gruplara göre daha düşük (12,4±4,3) (Tablo 11) olduğu görüldü. Total BT skorları NP için 17±4,6 (Tablo 8), NPA için 17,5±3,9 (Tablo 10), olarak bulundu. Bazı gruplardaki hasta sayılarındaki azlıktan dolayı bu verilerin anlamlılığı istatistiksel olarak doğrulanamadı. Diğer verilerde gruplar arasında göze çarpan bir farklılık görülmedi.

NP grubundaki hastaların 8' i (%23,5) kadın 26' sı (76,5) erkekti. NAP grubundaki hastaların 2' si (%66,7) kadın 1' i (33,3) erkekti. NPA grubundaki hastaların 2' si (%25) kadın 6' sı (75) erkekti. NPAL grubundaki hastaların 5' i (%100) kadındı. NPAL grubunda hiç erkek yoktu (Tablo 16).

Cinsiyete göre klinik bulguları kıyasladığımız zaman endoskopi skoru, BT skoru ve yüz ağrısı dışında semptom skorları arasında 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi. Yüz ağrısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($\chi^2 = 8,313$; $p=0,04$) kadınlarda daha yüksek bulundu (Tablo 16).

Tablo 4: NP grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi skoru bilgileri

GRUP	Cinsiyet	Yaş	Kaçıncı ameliyat	Total endoskopik skor
NP-1	E	28	4	6
NP-2	K	51	2	6
NP-3	E	58	3	6
NP-4	E	48	2	6
NP-5	E	49	3	8
NP-6	E	55	5	8
NP-7	E	58	1	4
NP-8	K	55	1	6
NP-9	E	58	1	6
NP-10	E	49	3	8
NP-11	E	58	1	6
NP-12	E	51	1	8
NP-13	E	41	1	3
NP-14	E	65	1	6
NP-15	E	65	3	2
NP-16	E	40	3	4
NP-17	E	58	1	6
NP-18	K	63	1	6
NP-19	E	66	1	2
NP-20	K	44	1	4
NP-21	E	32	1	3
NP-22	E	32	1	3
NP-23	K	45	1	3
NP-24	K	25	3	5
NP-25	K	57	1	4
NP-26	E	50	1	8
NP-27	E	50	1	8
NP-28	E	34	1	2
NP-29	K	23	1	6
NP-30	E	64	1	10
NP-31	E	52	1	4
NP-32	E	43	1	6
NP-33	E	43	1	6
NP-34	E	33	5	5
Ort±SDS		48,32±12,03	1,74±1,21	5,41±2,02

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 5: NAP grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi skoru bilgileri

<i>GRUP</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Yaş</i>	<i>Kaçıncı ameliyat</i>	<i>Total endoskopik skor</i>
NAP-1	K	48	2	6
NAP-2	K	55	3	4
NAP-3	E	45	6	3
Ort±SDS		49,33±5,13	3,67±2,08	4,33±1,53

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 6: NPA grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi skoru bilgileri

<i>GRUP</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Yaş</i>	<i>Kaçıncı ameliyat</i>	<i>Total endoskopik skor</i>
NPA-1	E	67	2	5
NPA-2	K	40	1	4
NPA-3	E	44	2	5
NPA-4	E	64	1	8
NPA-5	K	44	1	4
NPA-6	E	65	1	2
NPA-7	E	44	2	5
NPA-8	E	30	2	8
Ort±SDS		49,75±13,72	1,5±0,53	5,13±2,03

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 7: NPAL grubu cinsiyet, yaş, ameliyat sayısı ve endoskopi skoru bilgileri

<i>GRUP</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>Yaş</i>	<i>Kaçıncı ameliyat</i>	<i>Total endoskopik skor</i>
NPAL-1	K	33	1	2
NPAL-2	K	20	1	7
NPAL-3	K	33	1	6
NPAL-4	K	40	1	2
NPAL-5	K	26	2	5
Ort±SDS		30,4±7,64	1,2±0,45	4,4±2,3

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 8: NP grubu Lund-MacKay BT skorları

<i>GRUP</i>	<i>Maksiller</i>	<i>Ön Etmoid</i>	<i>Arka Etmoid</i>	<i>Sfenoid</i>	<i>Frontal</i>	<i>Osteomeatal Komplex</i>	<i>TOTAL</i>
NP-1	3	4	4	4	4	4	23
NP-2	2	3	3	0	4	4	16
NP-3	4	4	4	2	4	4	22
NP-4	4	4	2	2	0	0	16
NP-5	4	4	4	3	4	4	23
NP-6	2	4	4	1	4	4	19
NP-7	4	3	3	0	2	2	14
NP-8	4	4	4	2	2	4	20
NP-9	4	4	4	2	3	4	21
NP-10	4	4	4	3	4	4	23
NP-11	4	4	4	2	3	4	21
NP-12	2	4	2	0	2	4	14
NP-13	3	3	2	0	2	2	12
NP-14	2	3	2	2	2	4	15
NP-15	4	4	4	4	4	4	24
NP-16	2	4	4	4	4	0	18
NP-17	3	4	4	4	3	4	22
NP-18	2	4	4	2	4	4	20
NP-19	2	2	2	2	1	2	11
NP-20	4	4	4	2	4	4	22
NP-21	2	4	4	0	2	4	16
NP-22	2	4	4	0	2	4	16
NP-23	2	2	2	1	0	4	11
NP-24	2	2	2	4	4	0	14
NP-25	2	2	2	0	0	4	10
NP-26	2	2	2	0	2	4	12
NP-27	2	2	2	0	2	4	12
NP-28	2	2	1	2	1	2	10
NP-29	3	3	4	4	4	4	22
NP-30	4	4	4	3	2	4	21
NP-31	3	2	4	0	4	2	15
NP-32	3	4	4	4	4	4	23
NP-33	3	4	4	4	4	4	23
NP-34	3	2	2	1	2	2	12
Ort±S DS	2,8±0,8	3,3±0,8	3,2±1,0	1,8±1,5	2,7±1,3	3,2±1,2	17±4,6

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 9: NAP grubu Lund-MacKay BT skorları

<i>GRUP</i>	<i>Maksiller</i>	<i>Ön Etmoid</i>	<i>Arka Etmoid</i>	<i>Sfenoid</i>	<i>Frontal</i>	<i>Osteomeatal Komplex</i>	<i>TOTAL</i>
NAP-1	4	4	4	4	4	4	24
NAP-2	4	4	4	4	4	4	24
NAP-3	2	4	4	2	4	4	20
Ort±S DS	3,3±1,1	4±0	4±0	3,3±1,1	4±0	4±0	22,6±2,3

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 10: NPA grubu Lund-MacKay BT skorları

<i>GRUP</i>	<i>Maksiller</i>	<i>Ön Etmoid</i>	<i>Arka Etmoid</i>	<i>Sfenoid</i>	<i>Frontal</i>	<i>Osteomeatal Komplex</i>	<i>TOTAL</i>
NPA-1	2	3	3	0	0	4	12
NPA-2	4	4	4	2	4	4	22
NPA-3	2	2	2	2	3	4	15
NPA-4	4	4	4	2	4	4	22
NPA-5	2	4	4	2	4	4	20
NPA-6	2	2	2	2	2	4	14
NPA-7	2	2	2	2	3	4	15
NPA-8	2	4	2	4	4	4	20
Ort±S DS	2,5±0,9	3,1±0,9	2,8±0,9	2±1,0	3±1,4	4±0	17,5±3,9

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 11: NPAL grubu Lund-MacKay BT skorları

<i>GRUP</i>	<i>Maksiller</i>	<i>Ön Etmoid</i>	<i>Arka Etmoid</i>	<i>Sfenoid</i>	<i>Frontal</i>	<i>Osteomeatal Komplex</i>	<i>TOTAL</i>
NPAL-1	2	2	2	2	2	4	14
NPAL-2	1	4	2	0	1	2	9
NPAL-3	2	2	2	0	2	2	8
NPAL-4	2	2	2	0	2	4	12
NPAL-5	2	4	4	2	3	4	19
Ort±SDS	1,8±0,4	2,8±1,0	2,4±0,8	0,8±1,0	2±0,7	3,2±1,0	12,4±4,3

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 12: NP grubu semptom VAS skorları

<i>GRUP</i>	<i>Burun tıkanıklığı</i>	<i>Burun akıntısı</i>	<i>Geniz akıntısı</i>	<i>Koku alma bozukluğu</i>	<i>Yüz ağrısı</i>	<i>Total semptom</i>
NP-1	3	3	2	3	2	13
NP-2	3	3	3	3	2	14
NP-3	3	2	2	3	2	12
NP-4	2	2	2	2	2	10
NP-5	2	2	1	3	3	11
NP-6	3	0	2	3	2	10
NP-7	2	3	3	0	3	11
NP-8	3	3	1	3	1	11
NP-9	3	2	2	3	2	12
NP-10	2	2	1	3	3	11
NP-11	3	2	2	3	2	12
NP-12	3	0	0	3	0	6
NP-13	2	0	0	3	0	5
NP-14	3	1	3	2	0	9
NP-15	3	3	0	3	0	9
NP-16	3	2	2	3	0	10
NP-17	3	1	1	3	1	9
NP-18	1	1	1	3	1	7
NP-19	2	3	1	3	1	10
NP-20	3	0	3	3	3	12
NP-21	3	2	1	3	2	11
NP-22	3	2	1	3	2	11
NP-23	2	2	1	3	3	11
NP-24	2	1	2	3	3	11
NP-25	3	1	1	1	3	9
NP-26	3	1	1	3	1	9
NP-27	3	1	1	3	1	9
NP-28	2	2	2	3	3	12
NP-29	3	1	1	3	1	9
NP-30	3	0	0	2	0	5
NP-31	3	3	3	1	1	11
NP-32	3	1	0	3	0	7
NP-33	3	1	0	3	0	7
NP-34	3	3	1	3	1	11
Ort±SD S	2,6±0,5	1,6±1,0	1,3±0,9	2,7±0,7	1,5±1,0	9,9±2,1

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 13: NAP grubu semptom VAS skorları

<i>GRUP</i>	<i>Burun tıkanıklığı</i>	<i>Burun akıntısı</i>	<i>Geniz akıntısı</i>	<i>Koku alma bozukluğu</i>	<i>Yüz ağrısı</i>	<i>Total semptom</i>
NAP-1	3	1	2	3	1	10
NAP-2	3	2	0	3	0	8
NAP-3	3	3	1	3	2	12
Ort±SD S	3±0	2±1	1±1	3±0	1±1	10±2

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 14: NPA grubu semptom VAS skorları

<i>GRUP</i>	<i>Burun tıkanıklığı</i>	<i>Burun akıntısı</i>	<i>Geniz akıntısı</i>	<i>Koku alma bozukluğu</i>	<i>Yüz ağrısı</i>	<i>Total semptom</i>
NPA-1	3	0	2	3	0	8
NPA-2	3	3	3	3	3	15
NPA-3	3	1	1	2	1	8
NPA-4	2	3	3	3	1	12
NPA-5	3	2	1	3	1	10
NPA-6	2	3	2	2	1	10
NPA-7	3	1	1	2	1	8
NPA-8	3	3	3	3	2	14
Ort±SD S	2,75±0,4	2±1,1	2±0,9	2,6±0,5	1,2±0,8	10,6±2,7

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 15: NPAL grubu semptom VAS skorları

<i>GRUP</i>	<i>Burun tıkanıklığı</i>	<i>Burun akıntısı</i> <i>Geniz akıntısı</i>	<i>Koku alma bozukluğu</i>	<i>Yüz ağrısı</i>	<i>Total semptom</i>	
NPAL-1	3	3	2	3	13	
NPAL-2	3	1	2	2	11	
NPAL-3	3	3	3	2	12	
NPAL-4	3	2	1	3	10	
NPAL-5	3	3	3	3	15	
Ort±SD S	3±0	2,4±0,8	2,2±0,8	2,6±0,5	2±1	12,2±1,9

Ort±SDS (Ortalama±Standart sapma)

Tablo 16: Cinsiyete göre klinik şiddetin ve grupların dağılımı

		Cinsiyet		χ^2	p
		Kadın	Erkek		
		n(%)	n(%)		
GRUP	NP	8(23,5)	26(76,5)	13,082	0,004
	NAP	2(66,7)	1(33,3)		
	NPA	2(25)	6(75)		
	NPAL	5(100)	0(0)		
Total endoskopik skor		4,7±1,4	5,4±2,1	1,261	0,213
Maksiller		2,5±1,0	2,8±0,8	3,823	0,281
Ön etmoid		3,1±0,9	3,3±0,8	0,355	0,837
Arka etmoid		3,1±0,9	3,1±1,0	0,589	0,899
Sfenoid		1,8±1,5	1,9±1,4	1,66	0,798
Frontal		2,8±1,4	2,7±1,2	2,088	0,72
Osteomeatal kompleks		3,5±1,1	3,3±1,1	0,352	0,839
Total BT		16,8±5,4	17,4±4,4	0,400	0,691
Burun tıkanıklığı		2,7±0,5	2,7±0,4	3,305	0,192
Burun akıntısı		1,8±0,9	1,7±1,0	1,564	0,668
Geniz akıntısı		1,7±0,9	1,4±0,9	2,605	0,457
Koku alma Bozukluğu		2,7±0,5	2,6±0,6	1,095	0,778
Yüz ağrısı		1,8±1,0	1,3±0,9	8,313	0,04

Grup ayrımı yapılmaksızın klinik bilgilerin kendi arasındaki ilişkisine baktık (Tablo 17). Hastaların geçirilen ameliyat sayısı arttıkça sfenoid sinüs ($r=0,351$; $p=0,012$), frontal sinüs ($r=0,422$; $p=0,002$) ve total BT ($r=0,305$; $p=0,031$) skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü. Ameliyat sayısı ile bunlar dışında BT skorları ve semptom skorları arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi. Yaş ile sadece maksiller sinüs BT skoru ($r=0,295$; $p=0,037$) arasında pozitif korelasyon görülürken, yüz ağrısı ($r=-0,287$; $p=0,045$) ve total semptom VAS skoru ($r=-0,320$; $p=0,023$) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon görüldü. Total endoskopi skoru ile ön etmoid ($r=0,359$; $p=0,01$) ve total BT skoru ($r=0,248$; $p=0,046$) arasında pozitif korelasyon görülürken, burun akıntısı VAS skoru ile anlamlı bir şekilde negatif korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,321$; $p=0,023$). Ön etmoid ($r=0,344$; $p=0,015$), arka etmoid ($r=0,345$; $p=0,014$), frontal ($r=0,361$; $p=0,01$), osteomeatal kompleks ($r=0,304$; $p=0,032$) ve total BT ($r=0,365$; $p=0,009$) skorları ile koku alma bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon bulundu. BT skorları arasında sadece osteomeatal kompleks ile burun tıkanıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($r=0,372$; $p=0,008$). Bunlar dışında BT skorları ile semptom skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Öncelikle çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda olmak üzere NP, NPAL, NPA ve NAP gruplarında; TGF- β , IL-5, IL-10, eotaksin-1, eotaksin-2, IgE, TNF- α , MBP, GM-CSF, MPO, RANTES ve EKP değerleri ile ameliyat sayısı, yaş, total endoskopi skoru, BT skorları (maksiller, ön etmoid, arka etmoid, sfenoid, frontal sinüslerin ve osteomeatal kompleksin BT skorları ve total BT skoru ile ayrı ayrı) ve semptom skorları (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu, yüz ağrısı ve total VAS skorları ile ayrı ayrı) arasındaki ilişki spearman korelasyon testi ile incelendi.

Tüm hasta verileri incelendiğinde (Tablo-18) IL-5($r=-0,317$; $p=0,038$) , eotaksin-2($r=-0,322$; $p=0,035$), TNF- α ($r=-0,352$; $p=0,024$) ve MBP($r=-0,404$; $p=0,009$) ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon tespit edildi. TGF- β ($r=-0,341$; $p=0,024$), IL-10($r=-0,350$; $p=0,021$), eotaksin-2($r=-0,339$;

p=0,026), IgE(r= -0,327; p=0,032) ile maksiller sinüs BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon saptandı. GM-CSF(r= -0,347; p=0,048), MPO(r= -0,378; p=0,03) ve EKP(r= -0,449; p=0,009) ile burun tıkanıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğunu gördük. GM-CSF(r=0,390; p=0,025), MPO(r=0,410; p=0,018) ve RANTES(r= 0,360; p=0,04) ile burun akıntısı arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 18).

Aynı şekilde grup ayrımı yapılmadığında; koku alma bozukluğu skoru ile sadece TNF- α (r= 0,375; p=0,016) ve MBP(r= 0,428; p=0,005) arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü. Yüz ağrısı ile de sadece TNF- α (r= 0,391; p=0,013) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Tüm hastaların bilgileri incelendiğinde, bu veriler dışında diğer değerler arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi (Tablo 18).

NP grubundaki hastalarda yaş arttıkça TNF- α (r= -0,426; p=0,024) ve MBP (r= -0,468; p=0,012) konsantrasyonunun azaldığı görüldü. GM-CSF (r= -0,426; p=0,024), MPO (r= -0,426; p=0,024) ve EKP (r= -0,426; p=0,024) düzeyleri arttıkça hastaların burun tıkanıklığı semptomlarının azaldığını tespit ettik. Aynı şekilde TGF- β (r= -0,398; p=0,032), IL-10 (r= -0,369; p=0,049), eotaksin-1(r= -0,393; p=0,035), ve eotaksin-2 (r= -0,393; p=0,035) ile geniz akıntısı arasında da negatif korelasyon görüldü. Koku alma bozukluğu ile TGF- β (r= 0,435; p=0,018), IL-5(r= 0,386; p=0,039), eotaksin-1(r= 0,386; p=0,039), eotaksin-2 (r= 0,406; p=0,029), IgE (r= 0,569; p=0,001), TNF- α (r= 0,480; p=0,01), MBP (r= 0,581; p=0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon mevcuttu. NP grubunda; elde edilen protein değerleri ile herhangi bir BT skoru ve endoskopi skoru arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 19).

Tablo 17: Klinik veriler arasındaki korelasyon

	Kacınca Ameliyat	Yaş	TOTAL ENDOSKOPIK SKOR		ÖN ARKA MAKSİLLER ETMOİD ETMOİD SFENOİD FRONTAL KOMPLEKS	OSTEOMEATAL BT TOPLAM	TIKANIKLIĞI	BURUN AKINTISI	GENİZ AKINTISI	BURUN AKINTISI	BURUN AKINTISI	KOKU ALMA BOZUKLUĞU	YÜZ AĞRISI				
			r	p													
Kacınca Ameliyat	r	-0,97	1														
Yaş	p	,501															
TOTAL ENDOSKOPIK SKOR	r	,100	,116	1													
	p	,490	,422														
MAKSİLLER	r	,099	,295	,199	1												
	p	,495	,037	,166													
ÖN ETMOİD	r	,194	,040	,359	,447	1											
	p	,177	,783	,010	,001												
ARKA ETMOİD	r	,162	,132	,168	,550	,753	1										
	p	,260	,362	,243	,000	,000											
SFENOİD	r	,351	-,052	,137	,408	,417	,420	1									
	p	,012	,722	,342	,003	,003	,002										
FRONTAL	r	,422	-,087	,219	,351	,477	,667	,588	1								
	p	,002	,547	,126	,012	,000	,000	,000									
OSTEOMEATAL KOMPLEKS	r	-,043	,235	,215	,095	,307	,389	,152	,267	1							
	p	,765	,101	,135	,513	,030	,005	,291	,061								
BT TOPLAM	r	,305	,113	,284	,685	,750	,829	,729	,774	,481	1						
	p	,031	,434	,046	,000	,000	,000	,000	,000	,000							
BURUN TIKANIKLIĞI	r	,058	-,180	,114	-,086	,167	,236	-,028	,145	,372	,164	1					
	p	,690	,210	,432	,551	,246	,098	,848	,315	,008	,254						
BURUN AKINTISI	r	,144	-,072	-,321	,117	-,047	,065	,032	,100	-,140	,039	-,096	1				
	p	,319	,620	,023	,419	,746	,652	,823	,491	,331	,787	,507					
GENİZ AKINTISI	r	,032	-,068	,040	-,034	-,061	-,057	-,135	,087	-,220	-,117	-,020	,372	1			
	p	,825	,640	,784	,815	,671	,696	,350	,548	,125	,420	,892	,008				
KOKU ALMA BOZUKLUĞU	r	,189	-,168	,008	,097	,344	,345	,270	,361	,304	,365	,042	,020	-,213	1		
	p	,188	,245	,956	,503	,015	,014	,058	,010	,032	,009	,770	,889	,138			
YÜZ AĞRISI	r	,141	-,287	-,116	,020	,038	-,017	-,099	-,003	-,057	-,051	-,244	,306	,427	,008	1	
	p	,333	,045	,429	,894	,795	,907	,500	,982	,696	,728	,091	,033	,002	,954		
TOTAL VAS	r	,148	-,320	-,096	,073	,097	,104	-,045	,161	-,066	,040	,013	,681	,705	,181	,703	1
	p	,304	,023	,507	,616	,504	,471	,756	,263	,648	,783	,929	,000	,000	,209	,000	

Tablo 18: Grup ayrımı yapılmadan laboratuvar ile klinik arasındaki korelasyon

Dğişkenler	TGF_B (ng/L)	IL-5	IL-10 (pg/ml)	EOTAKSİN1 (ng/L)	EOTAKSİN2 (ng/ml)	IG-E (ng/ml)	TNF-A (pg/ml)	MBP (pg/ml)	GM-CSF	MPO	RANTES	ECP (pg/ml)
Kaçmıcı Ameliyat	r	-0,160	-0,194	-0,237	-0,195	-0,245	-0,122	-0,085	0,110	0,124	0,199	0,116
	p	0,299	0,213	0,126	0,211	0,113	0,437	0,596	0,541	0,492	0,268	0,521
Yaş	r	-0,232	-0,317	-0,139	-0,233	-0,322	-0,217	-0,352	-0,108	0,055	0,208	0,037
	p	0,130	0,038	0,374	0,132	0,035	0,162	0,024	0,551	0,762	0,246	0,838
TOTAL ENDOSKOPIK SKOR	r	0,108	0,054	-0,033	0,086	0,059	0,209	0,106	0,202	0,185	0,047	0,099
	p	0,486	0,731	0,836	0,583	0,708	0,178	0,510	0,259	0,302	0,797	0,583
MAKSİLLER	r	-0,341	-0,256	-0,350	-0,218	-0,339	-0,327	-0,105	-0,263	0,299	0,260	0,174
	p	0,024	0,098	0,021	0,160	0,026	0,032	0,512	0,139	0,091	0,144	0,333
ÖNETMOİD	r	0,052	0,080	-0,010	0,093	0,018	0,000	0,244	-0,099	0,300	0,171	0,090
	p	0,738	0,609	0,949	0,555	0,910	0,999	0,125	0,584	0,089	0,340	0,618
ARKA ETMOİD	r	-0,079	-0,013	-0,100	0,027	-0,135	-0,174	0,187	-0,160	0,176	0,104	0,039
	p	0,610	0,935	0,524	0,864	0,386	0,264	0,241	0,374	0,328	0,564	0,831
SEFENOİD	r	-0,039	0,065	-0,062	0,079	0,057	-0,136	0,082	-0,007	0,271	-0,058	0,177
	p	0,800	0,676	0,695	0,615	0,717	0,385	0,612	0,616	0,127	0,750	0,326
FRONTAL	r	0,004	0,050	-0,133	0,077	-0,035	0,028	0,148	-0,029	0,254	0,095	0,180
	p	0,980	0,749	0,394	0,624	0,821	0,856	0,355	0,402	0,153	0,598	0,317
OSTEOMEATAL KOMPLEKS	r	0,066	-0,170	-0,013	-0,101	-0,125	0,056	0,106	-0,165	-0,145	-0,021	-0,129
	p	0,672	0,275	0,934	0,521	0,424	0,719	0,508	0,357	0,421	0,906	0,475
BT TOPLAM	r	-0,117	-0,107	-0,206	-0,061	-0,183	-0,150	0,115	-0,056	0,283	0,153	0,157
	p	0,451	0,493	0,184	0,697	0,241	0,336	0,474	0,728	0,695	0,111	0,394
BURUN TIKANIKLIĞI	r	0,005	-0,156	-0,185	-0,193	-0,198	0,099	-0,194	-0,347	-0,378	-0,169	-0,449
	p	0,973	0,317	0,235	0,215	0,203	0,526	0,225	0,048	0,030	0,348	0,009
BURUN AKINTISI	r	0,235	0,030	-0,037	0,052	0,022	-0,057	-0,034	0,390	0,410	0,360	0,306
	p	0,124	0,848	0,815	0,738	0,887	0,714	0,831	0,025	0,018	0,040	0,083
GENİZ AKINTISI	r	-0,127	-0,097	-0,085	-0,145	-0,101	0,079	0,108	-0,197	0,283	-0,090	-0,098
	p	0,410	0,535	0,586	0,353	0,521	0,616	0,502	0,216	0,110	0,865	0,620
KOKU ALMA BOZUKLUĞU	r	0,208	0,109	0,179	0,175	0,160	0,248	0,375	-0,144	0,067	-0,034	0,095
	p	0,176	0,486	0,252	0,262	0,305	0,109	0,016	0,423	0,713	0,852	0,600
YÜZ AĞRISI	r	0,056	0,084	0,164	0,037	0,092	0,043	-0,015	0,057	0,232	-0,039	-0,076
	p	0,723	0,595	0,300	0,814	0,564	0,785	0,013	0,927	0,757	0,202	0,834
TOTAL VAS	r	0,145	0,090	0,044	0,059	0,093	0,137	0,287	0,012	0,269	0,063	0,080
	p	0,347	0,567	0,778	0,709	0,552	0,380	0,069	0,131	0,162	0,730	0,657

NPA grubunda TGF- β ile frontal ($r= 0,808$; $p=0,028$) ve sfenoid($r= 0,802$; $p=0,030$) sinüs opasifikasyon skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon, yaş ile TGF- β arasında istatistiksel olarak anlamsız olsa da ($r= -0,721$; $p=0,068$) kuvvetli negatif korelasyon mevcuttu. IL-10 ile ($r= 0,771$; $p=0,042$) total endoskopi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görüldü. Eotaksin-2 ile sfenoid sinüs BT skoru arasında kuvvetli bir korelasyon tespit edildi ($r= 0, 802$; $p=0,030$). MPO ile ön etmoid ($r= 0, 777$; $p=0,040$), frontal sinüs ($r= 0, 867$; $p=0,012$) ve total BT ($r= 0, 800$; $p=0,031$) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon görülürken istatistiksel olarak anlamsız olsa da MPO ile burun akıntısı ($r= 0, 709$; $p=0,074$) ve total semptom ($r= 0, 709$; $p=0,074$) VAS skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon görüldü (Tablo 20).

NAP ve NPAL gruplarında elde edilen istatistiksel verilerin, muhtemelen hasta sayısının azlığından dolayı, güvenilir olmadığını düşündüğümüz için bu hastalardaki klinik ile laboratuvar korelasyonunu değerlendirme dışı bıraktık.

Tablo 19: NP grubunda laboratuvar ile klinik arasındaki korelasyon

Değişkenler	IGF_B (ng/L)		IL-5 (pg/ml)		EOTAKSİN 1 (ng/L)		EOTAKSİN 2 (ng/ml)		IG-E (ng/ml)		TNF-A (pg/ml)		MBP (pg/ml)		GM-CSF		MPO		RANTES		ECP (pg/ml)		
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	
Kaçmıcı Ameliyat	-0,160	0,406	-0,046	0,812	-0,217	0,258	-0,052	0,790	-0,146	0,451	-0,102	0,591	0,156	0,428	0,080	0,686	0,205	0,336	0,262	0,217	0,249	0,240	0,267
	-0,055	0,776	-0,206	0,283	-0,118	0,544	-0,180	0,351	-0,208	0,278	-0,045	0,812	-0,426	0,024	-0,468	0,012	-0,038	0,859	0,261	0,218	0,354	0,090	0,740
Yaş	0,029	0,880	-0,060	0,758	-0,211	0,272	0,001	0,997	-0,127	0,511	0,012	0,948	0,158	0,421	0,134	0,496	0,137	0,524	0,034	0,875	0,023	0,914	0,458
	0,880	0,758	0,272	0,997	0,511	0,421	0,137	0,034	0,875	0,023	0,914	0,458	0,137	0,524	0,034	0,875	0,023	0,914	0,458	0,137	0,034	0,875	
TOTAL ENDOSKOPİK SKOR	-0,219	0,254	-0,127	0,512	-0,299	0,115	-0,156	0,420	-0,292	0,124	-0,228	0,225	-0,097	0,623	-0,193	0,324	-0,253	0,112	0,333	0,116	0,329	0,116	0,363
	0,254	0,011	0,512	0,087	0,115	-0,125	0,060	0,420	0,124	-0,063	0,225	-0,005	0,623	0,324	0,224	0,233	-0,211	0,112	0,333	0,116	0,329	0,116	0,363
ÖNETMOİD	-0,011	0,953	0,087	0,653	-0,125	0,517	0,060	0,759	-0,063	0,744	-0,005	0,980	0,365	0,056	0,224	0,322	-0,211	0,097	0,162	0,354	0,097	0,162	0,121
	0,953	0,024	0,653	0,109	0,517	-0,097	0,084	0,759	0,744	0,056	0,980	0,365	0,056	0,224	0,322	0,252	0,322	0,653	0,451	0,354	0,097	0,162	0,121
ARKEİTMOİD	-0,024	0,900	0,109	0,574	-0,097	0,616	0,084	0,665	-0,043	0,826	-0,047	0,806	0,329	0,088	0,225	0,249	-0,120	0,080	0,102	0,635	0,080	0,102	0,009
	0,900	0,016	0,574	0,205	0,616	0,015	0,161	0,665	0,826	0,088	0,806	0,329	0,088	0,249	0,225	0,249	0,576	0,712	0,635	0,080	0,102	0,009	0,968
SİNENOİD	0,016	0,936	0,205	0,286	0,015	0,940	0,161	0,404	0,124	0,521	-0,094	0,622	0,222	0,256	0,124	0,529	-0,009	0,167	0,262	0,262	0,167	0,262	0,005
	0,936	-0,042	0,286	0,100	0,940	-0,153	0,059	0,404	0,521	-0,089	0,622	0,256	0,256	0,529	0,124	0,529	0,968	0,436	0,215	0,262	0,167	0,262	0,005
FRONTAL	-0,042	0,829	0,100	0,605	-0,153	0,429	0,059	0,760	-0,089	0,647	0,051	0,788	0,291	0,133	0,104	0,599	0,047	0,032	-0,112	0,032	-0,112	0,032	0,017
	0,829	0,149	0,605	0,096	0,429	-0,029	0,083	0,670	0,647	-0,080	0,788	0,291	0,133	0,599	0,104	0,599	0,829	0,883	0,603	0,032	-0,112	0,032	0,017
OSTEOMETAL KOMPLEKS	0,149	0,440	-0,096	0,621	-0,029	0,880	-0,083	0,670	-0,080	0,679	0,193	0,306	0,166	0,399	0,086	0,664	-0,293	0,164	0,244	0,633	-0,103	0,148	0,148
	0,440	-0,018	0,621	0,042	0,880	-0,189	0,006	0,670	0,679	-0,080	0,306	0,166	0,399	0,664	0,086	0,664	0,164	0,244	0,633	0,148	0,103	0,148	0,148
BT TOPLAM	-0,018	0,928	0,042	0,829	-0,189	0,326	0,006	0,977	-0,137	0,478	-0,019	0,922	0,292	0,131	0,137	0,486	-0,158	0,141	0,048	0,462	0,511	0,822	0,828
	0,928	-0,085	0,829	0,207	0,326	-0,244	0,201	0,977	0,478	-0,276	0,922	0,042	0,292	0,131	0,137	0,486	0,462	0,511	0,822	0,462	0,511	0,822	0,828
BURUN TIKANIKLIĞI	-0,085	0,663	-0,207	0,282	-0,244	0,202	-0,201	0,295	-0,276	0,148	0,042	0,824	-0,259	0,183	0,058	0,771	-0,456	0,016	0,505	-0,143	0,016	0,505	0,014
	0,663	0,059	0,282	0,204	0,202	-0,185	0,295	0,202	0,148	0,824	0,824	-0,259	0,183	0,771	0,058	0,771	0,025	0,016	0,505	-0,143	0,016	0,505	0,014
BURUN AKINTISI	0,059	0,760	-0,204	0,289	-0,185	0,337	-0,178	0,357	-0,230	0,229	-0,117	0,540	-0,069	0,729	-0,129	0,512	0,390	0,313	0,287	0,313	0,287	0,313	0,163
	0,760	-0,398	0,289	-0,357	0,337	-0,369	0,357	0,357	0,229	0,229	0,540	0,540	-0,069	0,729	-0,129	0,512	0,390	0,313	0,287	0,313	0,287	0,313	0,163
GENİZ AKINTISI	-0,398	0,032	-0,357	0,058	-0,369	0,049	-0,393	0,035	-0,393	0,035	-0,135	0,688	0,058	0,770	-0,289	0,136	0,329	-0,092	-0,138	-0,092	-0,138	-0,145	0,498
	0,032	0,435	0,058	0,386	0,049	0,272	0,035	0,386	0,035	0,406	0,688	0,058	0,770	0,136	0,329	0,116	0,116	0,668	0,519	-0,138	0,668	0,519	0,498
KOKU ALMA BOZUKLUĞU	0,435	0,018	0,386	0,039	0,272	0,154	0,386	0,039	0,406	0,029	0,569	0,480	0,480	0,581	0,581	-0,006	-0,115	-0,125	-0,115	-0,125	-0,115	-0,125	0,028
	0,018	-0,179	0,039	-0,025	0,154	0,039	0,039	0,039	0,406	0,029	0,569	0,480	0,480	0,581	0,581	-0,006	-0,115	-0,125	-0,115	-0,125	-0,115	-0,125	0,028
YÜZ AĞRISI	-0,179	0,363	-0,025	0,900	0,128	0,516	-0,081	0,684	-0,017	0,932	-0,008	0,965	0,349	0,074	-0,125	0,535	0,143	0,208	-0,034	0,208	-0,034	0,208	-0,013
	0,363	-0,176	0,900	0,051	0,516	-0,197	0,684	0,932	0,932	0,932	-0,008	0,965	0,349	0,074	-0,125	0,535	0,143	0,208	-0,034	0,208	-0,034	0,208	-0,013
TOTAL VAS	-0,176	0,360	-0,159	0,411	-0,173	0,370	-0,197	0,306	-0,200	0,298	0,022	0,908	0,305	0,114	-0,007	0,972	0,320	0,045	-0,051	0,045	-0,051	0,045	-0,028
	0,360	-0,176	0,411	0,370	0,370	0,306	0,306	0,298	0,298	0,298	0,022	0,908	0,305	0,114	-0,007	0,972	0,320	0,045	-0,051	0,045	-0,051	0,045	-0,028

Tablo 20: NPA grubunda laboratuvar ile klinik arasındaki korelasyon

Değişkenler	IGF_B (ng/L)	IL-5 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	EOTAKSİN 1 (ng/L)	EOTAKSİN 2 (ng/ml)	IG-E (ng/ml)	TNF-A (pg/ml)	MBP (pg/ml)	GM-CSF	MPO	RANTES	ECP (pg/ml)	
Kaçmıcı Ameliyat	r	0,000	-0,433	0,144	-0,289	0,000	0,144	-0,289	0,144	0,000	-0,433	-0,144	-0,577
	p	1,000	0,332	0,758	0,530	1,000	0,758	0,530	0,758	1,000	0,332	0,758	0,175
Yaş	r	-0,721	-0,252	-0,036	-0,288	-0,577	-0,334	-0,593	-0,074	-0,288	-0,487	-0,487	-0,018
	p	0,068	0,585	0,939	0,531	0,175	0,465	0,161	0,875	0,531	0,268	0,268	0,969
TOTAL ENDOSKOPIK SKOR	r	0,477	0,147	0,771	0,422	0,422	0,532	-0,312	0,073	0,569	0,422	0,275	0,092
	p	0,279	0,753	0,042	0,345	0,345	0,219	0,496	0,876	0,182	0,345	0,550	0,845
MAKSİLLER	r	0,000	0,000	0,000	0,158	-0,158	-0,158	0,158	-0,632	0,158	0,474	-0,158	0,158
	p	1,000	1,000	1,000	0,735	0,735	0,735	0,735	0,127	0,735	0,282	0,735	0,735
ÖNENTİMOİD	r	0,618	0,458	0,478	0,458	0,458	0,577	0,577	0,144	0,139	0,777	0,458	0,299
	p	0,140	0,301	0,278	0,301	0,301	0,175	0,175	0,758	0,766	0,040	0,301	0,515
ARKA ETMOİD	r	0,077	0,231	0,154	0,231	-0,077	0,289	0,433	-0,144	-0,077	0,386	0,077	0,231
	p	0,869	0,618	0,741	0,618	0,869	0,530	0,332	0,758	0,869	0,393	0,869	0,618
SFENOİD	r	0,802	0,535	0,267	0,535	0,802	0,408	0,204	0,408	0,535	0,668	0,668	0,401
	p	0,030	0,216	0,562	0,216	0,030	0,363	0,661	0,363	0,216	0,101	0,101	0,373
FRONTAL	r	0,808	0,630	0,374	0,670	0,670	0,657	0,538	0,120	0,473	0,867	0,670	0,493
	p	0,028	0,129	0,408	0,100	0,100	0,109	0,213	0,799	0,284	0,012	0,100	0,261
OSTEOMEATAL KOMPLEKS	r	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BT İOPLAM	r	0,564	0,436	0,236	0,546	0,400	0,385	0,422	-0,220	0,436	0,800	0,400	0,418
	p	0,187	0,328	0,610	0,205	0,374	0,393	0,345	0,635	0,328	0,031	0,374	0,350
BURUN TIKANIKLIĞI	r	0,158	-0,316	-0,158	-0,316	0,000	0,316	0,474	0,158	-0,316	-0,316	0,000	-0,632
	p	0,735	0,490	0,735	0,490	1,000	0,490	0,282	0,735	0,490	0,490	1,000	0,127
BURUN AKINTISI	r	0,335	0,374	0,039	0,335	0,335	-0,139	0,279	-0,139	0,256	0,709	0,236	0,473
	p	0,463	0,408	0,933	0,463	0,463	0,766	0,545	0,766	0,579	0,074	0,610	0,284
GENİZ AKINTISI	r	0,132	-0,057	0,189	0,038	0,038	-0,077	0,231	-0,309	0,038	0,548	-0,132	0,019
	p	0,777	0,904	0,685	0,936	0,936	0,869	0,618	0,501	0,936	0,203	0,777	0,968
KOKU ALMA BOZUKLUĞU	r	0,316	0,158	0,474	0,158	0,158	0,577	0,577	0,144	-0,158	0,474	0,158	0,000
	p	0,490	0,735	0,282	0,735	0,735	0,175	0,175	0,758	0,735	0,282	0,735	1,000
YÜZ AĞRISI	r	0,453	0,118	-0,217	0,118	0,315	-0,089	0,668	-0,267	0,118	0,493	0,217	0,020
	p	0,307	0,801	0,641	0,801	0,491	0,849	0,101	0,562	0,801	0,261	0,641	0,967
TOTAL VAS	r	0,418	0,236	0,036	0,218	0,291	0,055	0,582	-0,182	0,073	0,709	0,200	0,200
	p	0,350	0,610	0,938	0,638	0,527	0,908	0,170	0,696	0,877	0,074	0,667	0,667

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

NP etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Kronik lokal enfeksiyonlar, alerji, bronşiyal astım, aspirin alerjisi, genetik, mukozal temas, anatomik bozukluklar, Bernoulli fenomeni, konnektif doku değişiklikleri, epitel rüptürü, immünolojik ve biyokimyasal faktörlerin NP oluşumunda rolü olduğu belirtilmektedir (7-9). Ortaya atılan tüm bu teoriler ve faktörler NP oluşumundan sorumlu olan kronik enflamasyonun nedenini açıklamaya çalışır. NP' nin nedeni olan bu kronik enflamasyonda rolü en belirgin olan ve üzerinde en fazla çalışma yapılan hücreler eozinofillerdir. Bunun dışında lökosit, mast hücreleri, lenfositler ve makrofajlarında NP patogenezinde rolü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Tüm bu hücrelerden salınan sitokinler, büyüme faktörleri ve kimyasal mediatörler NP oluşumu için gerekli olan patolojik süreçten sorumludurlar (3, 10).

Eozinofillerin rolü NP'li KRS' de NP' siz KRS ' ye oranla daha belirgindir. NP' li KRS hastalarının %80-90' ının polip dokularında baskın olan hücrenin eozinofil olduğu görülmüştür (1). Beyaz ırtaki poliplerinin yaklaşık %80'inde dominant hücre eozinofil iken, asyalılardaki poliplerin ancak %50'sinden azında kontrol dokularda görülenden daha fazla doku eozinofilisi görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu oran %56 olarak bulundu. NP' nin noneozinofilik tipleri daha çok KF ve Kartagener sendromlu hastalarda görülür. Eozinofiller tabii ki KRS oluşması için olmazsa olmaz hücreler değildir, fakat yapılan çalışmalar NP dokusundaki eozinofil yükünün revizyon cerrahi ve kötü prognoz ile ilgili olduğunu göstermiştir (1).

Min ve ark. yaptıkları bir çalışmada NP dokusunda aktive olmuş eozinofil miktarında artış bulmuşken, aktive olmamış eozinofillerde belirgin bir artış görmemişlerdir (48). Eozinofillerin alt ve üst solunum yollarındaki hastalıklarda ana etkisi epitel harabiyetidir. Eozinofilik granüllerden salınan toksik mediatörler; silier fonksiyonda bozulma, epitel lizisi ve sinir harabiyeti yapar. Salınan toksik maddeler arasında vazoaktif maddeler, kemotaktik faktörler, süperoksit anyonlar, lipid

mediatörler, LT, PAF, EKP, EPO, MBP, EDN sayılabilir. Eozinofiller ayrıca GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , TNF- α gibi sitokinleri de üretirler (1, 49).

NP'de burun tıkanıklığı, yüz ağrısı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu gibi semptomlar çeşitli şiddetlerde görülebilmektedir. Bu semptomların şiddeti ile, NP'nin endoskopik skoru ve/veya BT skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15). Fakat bizim çalışmamızda, NP endoskopik ya da BT skoru yüksek olduğu halde belirtilen semptomları hafif şiddetlerde tarifleyen, aynı şekilde nazal polip endoskopik ya da BT skoru düşük olduğu halde belirtilen semptomları ağır şiddetlerde tarifleyen ya da takiplerinde endoskopik olarak polip görülmemesine rağmen semptom şiddetinde azalma görülmeyen hastaların sayısı önemsenmeyecek derecede değildir. Bu da semptomlarla korelasyonu daha duyarlı olan başka parameterlerin araştırılmasını değerli kılmaktadır .

Eozinofilik enflamasyonun şiddeti, NP semptomları, NP endoskopik skoru ve BT skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcut olup, bu çalışmalarda yukarıdaki parametreler arasında farklı korelasyonlar tespit edilmiştir. Eozinofilik NP hastalarının eozinofilik olmayanlara göre preoperatif semptom ve radyolojik skorlamaları daha yüksek olduğu kabul edilir (14, 15, 128). Fakat eozinofilik ve non eozinofilik NP arasında semptom VAS skoru, endoskopi skoru ve BT skoru arasında fark olmadığını savunan çalışmalarda vardır(129).

Primer olarak, çeşitli morfolojik anormalliklere bağlı, osteomeatal kompleksin kapalı olmasından kaynaklanan KRS' lerde, şiddetli eozinofilik infiltrasyonun olduğu KRS 'lere göre kliniğin ve post operatif iyileşmenin daha iyi olduğu görülmüştür (130). Tüm kan hücrelerinin % 6' sından fazla eozinofil sayısına sahip KRS hastalarında postoperatif prognozun anlamlı derecede daha kötü olduğu ve dolaşımdaki eozinofil sayısının fazla olmasının kötü prognostik faktör olabileceği belirtilmektedir (131). Ayrıca dolaşımdaki eozinofil sayısı arttıkça BT skorlarının ve endoskopik skorların da arttığı önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Kan eozinofilisi ile NP dokusundaki eozinofili arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar

da mevcuttur (128, 132). Szucs ve ark. 48 NP'li KRS ve NP' siz KRS hasta mukozasında total enflamatuar hücre sayısı ile Lund-MacKay BT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki buldular. Ayrıca eozinofil yükü ile BT skoru arasında anlamlıya yakın bir korelasyon tesbit ettiler (133). Perry ve ark.' da astımı olan NP hastalarında, eşlik eden eozinofilik infiltrasyonun derecesine bağlı olarak, olfaktör disfonksiyonun sadece osteomeatal kompleks kapalılığına bağlı oluşan KRS hastalarına göre daha belirgin olduğunu belirttiler (134).

Haruna ve ark. 84 NP' li KRS hastasının etmoid sinüs dokusundaki aktif eozinofil miktarı ile preoperatif subjektif semptom ve BT skorları arasındaki ilişkiyi incelediler. Bu çalışmada semptom olarak burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı ve koku alma bozukluğunu sorguladılar. Aktif eozinofil sayısı açısından iki grup oluşturdular. Birinci grubu aktif eozinofil yüzdesi yüksek grup (\geq %79), ikinci grubu ise aktif eozinofil yüzdesi düşük (\leq 39,5) grup olarak belirlendi. Her iki grup arasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve baş ağrısı semptomlarının VAS skorları arasında anlamlı fark görülmemişken, koku alma bozukluğu VAS skorlarını birinci grupta anlamlı derece daha yüksek buldular. Ayrıca; frontal, maksiller ve sfenoid sinüs BT skorları arasında da iki grup arasında fark görülmemişken, ön ve arka etmoid sinüs skorları birinci grupta anlamlı derecede yüksek buldular (135)

Başka bir çalışmada, Kountakis ve ark. 28 eozinofilik (Grup-1) ve 19 noneozinofilik (Grup-2) NP hastasında, preoperatif BT skorlarını Grup-1 için 9.5 ± 1.2 , Grup-2 için 17.3 ± 1.0 ($P = .00002$), preoperatif endoskopi skorlarını Grup-1 için 4.1 ± 0.8 Grup-2 için 7.2 ± 0.7 ($P = .007$) olarak tespit ettiler ve sonuçları istatistiksel olarak anlamlı buldular. Fakat semptom skorlarında iki grup arasında bir fark görmediklerini belirttiler. Ayrıca eozinofilik grupta astım insidansını da daha yüksek buldular. Önceki çalışmalara benzer şekilde periferik eozinofili ile NP doku eozinofilisi arasında anlamlı korelasyon gördüler ($p < 0.002$) (136).

EKP sadece eozinofilik granüllerden salınan bu nedenle eozinofilik enflamasyonun spesifik bir göstergesi olarak bilinen bir proteindir (95). Alerjen maruziyeti ile nazal salgılardaki ve nazal mukozadaki EKP konsantrasyonu artar(14,

96). EKP seviyesinin, alerji hikayesi olmasa bile NP hastalarının serumunda ve nazal salgılarında anlamlı oranda artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (14). Sun ve ark. 78 NP hastasının nazal sekresyonundaki EKP düzeylerini incelediler ve kontrol grubundan anlamlı derece daha yüksek buldular. EKP düzeylerini astım ve aspirin intoleransı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek buldular fakat aynı farkı alerjik ve nonalerjik hastalarda görmediler. Ayrıca nazal sekresyondaki EKP düzeylerini, NP dokusundaki eozinofili derecesi, NP hastalığının şiddeti ve BT skorları ile anlamlı pozitif korele olduğunu gösterdiler. Aynı çalışmada, postoperatif nazal sekresyon EKP düzeyleri takip edilen hastalarda, EKP düzeyleri yüksek seyredenlerde rekürrens daha sık görüldüğü ve bu farkın astım ve aspirin intoleransı olan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (96). Aynı şekilde Kang ve ark.'ı da serum EKP konsantrasyonunu; kandaki eozinofil sayısı, dokudaki eozinofil sayısı, BT skorları ve rekürrens ve revizyon cerrahi gerekliliği ile pozitif korele bulduklarını bildirmişlerdir (137). Cho ve ark. yaptıkları çalışmada NP' li KRS hastalarında nazal lavajdaki EKP düzeylerini, BT skorları ve polip büyüklüğünden bağımsız olarak, yaşla negatif korele bulmuşlardır (138).

Bizim çalışmamızda sadece NP grubunda EKP düzeyleri ile sadece burun tıkanıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğunu gördük ($r = -0,426$; $p = 0,024$) (Tablo-19). Astım, alerji ve aspirin intoleransı olan hastalarda ise böyle bir ilişki görülmedi. Hiçbir grupta EKP konsantrasyonu ile BT, endoskopi ve diğer semptom skorları, revizyon cerrahi gerekliliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 18-19-20). Ayrıca gruplar arasındaki EKP düzeyleri arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

IL-5 doku eozinofilisinde anahtar rol oynayan sitokinlerden biridir. Eozinofillerin aktivasyonu, diferensiasyonu ve mobilizasyonunda önemli rol oynar. Dolayısıyla NP' deki eozinofilide de önemli bir rol üstlenir (139). Eozinofiller IL-5' e spesifik reseptörü olan tek lökositir(49). NP dokusunda kontrol dokulara oranla IL-5 konsantrasyonunun arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (49, 82, 89). Nazal polip stromasındaki IL-5 pozitif hücrelerin % 69' unun eozinofil olduğu gösterilmiştir. Bu miktar, NP' si olmayan alerjik hastalarda ve alerjisi olmayan NP' li

hastalarda birbirine yakın oranlarda ve kontrol dokulardan daha yüksek bulunmuştur (49). Drviš ve ark. sinüs lavaj sıvısındaki IL-5 düzeyi ile rinosinüzit semptom skoru arasında pozitif korelasyon buldular. Buldukları sonuca göre, sinüs lavaj sıvısındaki IL-5 düzeyi arttıkça endosinüzal steroid ve antibiyotik tedavisine yanıt daha iyi olmaktadır (129). Başka bir çalışmada nazal sekresyondaki IL-5 seviyesinin NP rekürrensi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (96). Bachert ve ark. astımlı NP hastalarında astımlı olmayanlara göre, aspirin sensitivitesi olan NP' li hastalarda, sensitivitesi olmayanlara göre IL-5 protein konsantrasyonları daha yüksek bulmuşlardır (82). Gevaert ve ark. NP' li hastalarda tek doz reslizumab (anti-human IL-5 monoklonal antikor) tedavisi sonrası polip skorunda iyileşmeye baktıkları çalışmalarında; hastaların en az %50' sinde, dört hafta takip sonrası polip skorunda anlamlı azalma görmüşlerdir. Fayda gören hastaların hepsinin tedavi öncesi nazal lavajda IL-5 düzeyi yüksek (>40 pg/mL) olan hastalar olduğunu ve tedavi sonrası nazal lavajdaki IL-5 düzeylerinin sadece tedaviden fayda gören hastalarda azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca tedaviye yanıt veren hastalarda 8 hafta boyunca kan eozinofil düzeylerinin ve bunun son 1 haftasında nazal EKP düzeylerinin azaldığını görmüşlerdir(140). Allen ve ark. NP dokusundaki IL-5 düzeyleri ile astım arasında anlamlı bir ilişki bulmuşken; yaş, alerji ve daha önce cerrahi geçirme ile IL-5 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki görmemişlerdir (86).

Bu çalışmamızda biz IL-5 doku seviyesi ile, yaş arasında ($r = -0,317$; $p = 0,038$) negatif bir korelasyon olduğunu gördük (Tablo-18). Astımlı olan ve olmayan hastalar arasında ise IL-5 konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan hastalarda koku alma bozukluğu ile IL-5 konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk ($r = 0,386$; $p = 0,039$) (Tablo-19).

Peric ve ark.' nın astımlı olan ve olmayan NP hastalarının nazal sekresyondaki TNF- α , IL-5, IL-10 ve diğer bazı sitokinlerin konsantrasyonları ile nazal semptom skoru, NP endoskopik skoru ve Lund-MacKay BT skoru arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, TNF- α düzeylerinde iki grup arasında fark görmemişken IL-5 ve IL-10 düzeylerinin astımlı NP hastalarında istatistiksel olarak

anlamli derecede daha yuksek buldular. Aynı calismada sadece astimli NP grubunda IL-5 seviyeleri ile endoskopi skoru arasında pozitif korelasyon bulundu. TNF- α ' nin NP patogenezindeki etkisinin, VCAM-1 ve diger kemotaktik ajanlarn salinimini uyarak eozinofilik enflamasyona indirek katkı saglamak oldugu dusunulmektedir (93). IL-10 antienflamatuar bir sitokindir. NP dokusunda IL-10 seviyeleri baskilaniginda (anti-IL-10 antikoru ile) alerjen spesifik IL-5 ve IFN γ seviyelerinin anlamli olarak arttigi gösterilmistir. NP dokusundaki T-reg hucreler IL-10 ureterek alerjen spesifik sitokinlerin salinimini baskilayak, alerjik yanitin regulasyonunda kritik bir rol oynar (117).

Bizim calismada TNF- α konsantrasyonu ile semptomlardan koku alma bozuklugu ($r= 0,375$; $p=0,016$) ve yuz agrisi arasında ($r= 0,391$; $p=0,013$) arasında anlamli pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo-18). Ayrıca yas arttikca TNF- α duzeylerinin de azaligi goruldu ve istatistiksel olarak dogrulandi ($r= -0,352$; $p=0,024$) (Tablo-18). TNF- α miktarı ile BT ve endoskopi skoru arasında herhangi bir anlamli gozlenmedi (Tablo-18). IL-10 konsantrasyonu arttikca maksiller sinus BT skorlari istatistiksel olarak anlamli bir sekilde azaldi ($r= -0,350$; $p=0,021$). Diger BT skorlari istatistiksel olarak anlamli bir fark gozlenmedi (Tablo 18). Astım, alerji ve aspirin intoleransi olmayan grupta IL-10 ile geniz akintisi arasında da negatif korelasyon goruldu ($r= -0,369$; $p=0,049$) (Tablo 19). Aynı zamanda sadece astimli hastalarda IL-10 ile polip buyuklugu arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif korelasyon goruldu ($r= 0,771$; $p=0,042$) (Tablo 20).

Yapilan calismalarda NP dokusunda spesifik Ig-E ile EKP ve IL-5 arasında anlamli pozitif korelasyon oldugu gorulmüstür. Burdan yola cikarak NP patogenezinde lokal olarak salinan IgE' nin rolu gündeme gelmistir(34, 91). Eozinofilik KRS hastalarinda, noneozinofilik KRS ve kontrol hastalarina kiyasla IgE konsantrasyonunun, IgE reseptör pozitif hucre sayisinin arttigi gösterilmistir (88). Osman ve ark. NP' li hastalarda serum Ig-E ve eozinofil duzeyleri ile BT skorlari arasındaki iliskiyi incelediler. Serum eozinofil duzeyleri ile BT skorlari arasında önceki calismalari destekler sekilde pozitif korelasyon bulmuslarken, aynı iliskiyi serum Ig-E ile BT skoru arasında bulamamislardir (141). Poznanovic ve ark.' da

KRS hastalarında serum total Ig-E ile BT skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0,05$; $p> 0,05$) (142). Erbek ve ark. 83 NP hastasında yaptıkları çalışmada serum total IgE düzeyleri ile endoskopi skoru, BT skoru, ayrı ayrı ve toplam semtom skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadılar (36). Bizim dokudaki konsantrasyonuna baktığımız bu çalışmamızda, polip dokusundaki IgE düzeyi ile maksiller sinüs BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon saptandı ($r= -0,327$; $p=0,032$) (Tablo 18). Ayrıca istatistiksel olarak anlamsız olsa da astımı bulunan hastalarda Ig-E düzeyi ile ön etmoid hücrelerin opasifikasyonu arasında orta dereceli bir korelasyon mevcuttu ($r= 0,577$; $p=0,175$) (Tablo 20). Semptomlardan sadece koku ile Ig-E arasında ilişki olduğu görüldü ($r= 0,569$; $p=0,001$) (Tablo 19).

Eotaksinlerin eozinofillere özel kemotaktik moleküllerdir (92, 93). NP dokusunda eotaksin-1 ve eotaksin-2 üretimi ve ekspresyonu gösterilmiştir. NP dokusundaki eotaksin konsantrasyonu ile eozinofil sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir. Eotaksin konsantrasyonundaki artış eozinofil kemotaksisini artırır. Ortamda sayısı artan eozinofillerin salgıladıkları eotaksinler ve diğer kemokin ve sitokinler pozitif feedback ile eozinofil salınımını artırır(92). Olze ve ark. non-alerjik, alerjik ve aspirin intoleranslı NP hastalarında eotaksin düzeylerine bakmışlar ve eotaksin 1-2-3 düzeylerini aspirin intoleransı bulunan grupta diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (92). Chao ve ark. plazma eotaksin düzeyleri ile periferik eozinofili yüzdesi ve BT skorları arasında yüksek derece korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (111).

Bizim elde ettiğimiz verilere göre eotaksin-2 ile maksiller sinüs BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon mevcutken ($r= -0,339$; $p=0,026$), sadece astımı olan grupta eotaksin-2 ile sfenoid sinüs BT skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon görüldü ($r= 0,802$; $p=0,030$). Astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan hastalarda eotaksin-1($r= -0,393$; $p=0,035$), ve eotaksin-2 ($r= -0,393$; $p=0,035$) düzeyleri ile geniz akıntısı arasında negatif korelasyon görülürken, eotaksin-1($r= 0,386$; $p=0,039$) ve eotaksin-2 ($r= 0,406$; $p=0,029$) ile koku alma

bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca yaş arttıkça eotaksin-2 düzeyinin azaldığı görüldü ($r = -0,322$; $p = 0,035$).

TGF- β ' nin fibrozis, bazal membran kalınlaşması gibi yapısal değişiklikler, ekstrasellüler matriks depozitlerinin birikimi ve bu depozitleri indirgeyen kollagenaz, heparinaz ve stromelisin gibi enzimlerin üretiminin inhibisyonu ve eozinofil ve diğer enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile NP patogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir (99, 100). Van Bruaene ve ark. nazal kavite ve paranasal sinüs mukozasında, çeşitli yerlerden aldıkları dokularda TGF- β 1 protein konsantrasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında; maksiller sinüs ($P = 0,006$), unsinat proçes ($P = 0,01$), anterior etmoid hücreler ($P = 0,005$) ve posterior etmoid hücrelerde ($P = 0,037$) alt ve orta konkaya kıyasla TGF- β 1 konsantrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır(143). Aynı şekilde diğer çalışmalarda da TGF- β miktarı NP dokusunda, normal mukozaya göre daha yoğun konsantrasyonda bulunmuştur (102, 103). Fakat TGF- β düzeylerini kontrol dokuda polip dokusuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulan çalışmalarda vardır (5, 144) Eisma ve ark. total TGF- β miktarını birden fazla opere olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek buldular. Fakat hem TGF- β 1 hem de TGF- β 2 düzeyleri ile astım ya da alerji arasında bir ilişki bulmamışlardır (103). Biz TGF- β miktarı ile operasyon sayısı arasında bir ilişki bulmadık ($r = -0,160$; $p = 0,299$) (Tablo-18). Alt ve ark. NP' siz KRS hasta mukozasındaki TGF- β düzeyleri ile uyku süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon bulmuşlardır. Aynı çalışmada TGF- β düzeyleri ile semptom skorları, hayat kalitesi düzeyi, Lund-Kennedy endoskopik skoru, BT skoru ve olfaktör fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (145).

Bu çalışmada TGF- β ile maksiller sinüs BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif korelasyon saptanırken ($r = -0,341$; $p = 0,024$) (Tablo 18), sadece astımı olan hasta grubunda TGF- β ile frontal ($r = 0,808$; $p = 0,028$) ve sfenoid($r = 0,802$; $p = 0,030$) sinüs opasifikasyon skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı (Tablo 20). Astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan hastalarda TGF- β ile geniz akıntısı arasında negatif korelasyon saptanırken ($r = -$

0,398; p=0,032), koku alma bozukluğu ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon saptandı (r= 0,435; p=0,018) (Tablo 19). Ayrıca astımlı hastalarda yaş ile TGF- β arasında istatistiksel olarak anlamsız olsa da (r= -0,721; p=0,068) kuvvetli negatif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 20).

RANTES; eozinofillerin kemotaksisi, endotelial transmigrasyonu, reaktif oksijen radikalleri üretimi ve EKP salınımı gibi görevlerine katkı sağlayan bir proteindir. RANTES' in lokal salınımının nazal mukozada eozinofillerin etki süresini uzattığı ve sayılarını arttırdığı düşünülmektedir (110). RANTES konsantrasyonu arttıkça NP dokusundaki eozinofilik enflamasyonun şiddetlendiği düşünülmektedir. Eozinofilik NP dokusunda RANTES konsantrasyonunun kontrol dokuya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat eozinofil olmayan NP' lerde tam tersi bir durum söz konusudur (111, 112). Chao ve ark. plazma RANTES düzeyleri ile periferik eozinofili yüzdesi ve BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır(111). Peric ve ark.' da, 14 astım ve alerjisi olmayan NP hastası (1.grup) ve 14 alerjik astımı bulunan NP hastasında (2.grup) nazal lavajdaki RANTES konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi incelediler. Hem 1. hem de 2.grupta RANTES konsantrasyonu ile nazal semptom skoru, nazal endoskopi skoru ve BT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon buldular (p=0.01)(146).

Biz doku RANTES konsantrasyonu ile sadece burun akıntısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk (r= 0,360; p=0,040). Bunun dışında istatistiksel olarak anlamsız olsa da astımlı hastalarda RANTES düzeyleri ile ön etmoid (r= 0,458; p=0,301), sfenoid(r= 0,668; p=0,101), frontal (r= 0,670; p=0,1) ve total BT skoru (r= 0,400; p=0,374) arasında orta dereceli bir pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 18).

GM-CSF, eozinofiller için kemotaktik, diferensiyasyon ve aktivasyon faktörü, apoptozis geciktirici bir ajandır. Ayrıca GM-CSF eozinofillerin sitotoksik özelliğini artırır (85). Birçok çalışmada NP dokusunda GM-CSF pozitif mRNA' ya sahip hücre sayısının kontrol dokuya göre anlamlı fazlalığı gösterilmiştir. Bu artış hem

alerjik hem de non-alerjik NP' li hastalarda mevcuttur (85-87). Allen ve ark. NP dokusundaki GM-CSF düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulmuşken; astım, alerji ve daha önce cerrahi geçirme ile GM-CSF düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (86). Peric ve ark. NP hastalarında nazal lavajdaki GM-CSF konsantrasyonu ile nazal semptom skoru, nazal endoskopi skoru ve BT skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır (146).

Elde ettiğimiz verilere göre GM-CSF seviyeleri ile burun tıkanıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ($r = -0,347$; $p = 0,048$) ve burun akıntısı ile anlamlı pozitif korelasyon bulduk ($r = 0,390$; $p = 0,025$) (Tablo 18). GM-CSF konsantrasyonu ile polip büyüklüğü ve BT skorları arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik.

MBP eozinofilik granüllerden salınan ana toksik proteindir. Granüllerdeki total protein kitlesinin yaklaşık % 50' sini oluşturur. Eozinofilik granüllerden salınan toksik maddeler epitelyal hasar oluşturarak NP patogenezinde rol oynarlar. Bu maddeler eozinofilik enflamasyonun şiddetini gösterdiği kadar, hastalığın şiddetini de belirleyen ana unsurlar olabilir. Schmid ve ark. az sayıda hasta ile yaptıkları bir çalışmada NP' li KRS hastalarının nazal mukuslarında %87 oranında artmış eozinofilik MBP konsantrasyonu saptadılar (113). Biz MBP düzeyinin yaş ile birlikte azaldığını istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($r = -0,404$; $p = 0,009$) (Tablo 18). Koku alma bozukluğu skoru ile de MBP arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r = 0,428$; $p = 0,005$) (Tablo 18). MBP konsantrasyonu ile BT ve endoskopi skorları arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi.

MPO aktive nötrofillerden salınan, lökosit infiltrasyonu için bir indikatör ve SOR' un üretimini sağlayan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda NP hücrelerinde ve hastalıklı nazal mukoza epitel hücrelerinde, SOR ve MPO miktarının kontrol dokuya göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür (118). Bu çalışmada MPO konsantrasyonları ile burun tıkanıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğunu görülürken ($r = -0,378$; $p = 0,03$), burun akıntısı ile ise pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0,410$; $p = 0,018$) (Tablo 18). Ayrıca astımı olan hastalarda

polip dokusundaki MPO düzeyleri ile ön etmoid ($r= 0, 777$; $p=0,040$), frontal sinüs ($r= 0, 867$; $p=0,012$) ve total BT ($r= 0, 800$; $p=0,031$) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon görülürken istatistiksel olarak anlamsız olsa da MPO ile burun akıntısı ($r= 0, 709$; $p=0,074$) ve total semptom ($r= 0, 709$; $p=0,074$) VAS skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon görüldü (Tablo 20).

Pearlman ve ark.106 KRS hastasında BT skorları ile astım, atopi ve NP varlığı arasındaki ilişkiyi incelediler. Bu çalışmada atopik ve non atopik hastalarda BT skorlarını birbirlerine yakın bulmuşlardır (atopik=9.98, non-atopik=10.01). Fakat astımlı hastalarda astım olmayanlara göre BT skorlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır (15.2 , 6.8; $p<0.0001$) (147). Başka bir çalışmada Alobid ve ark. NP hastalarında atopik veya non atopik olmanın nazal eozinofili, kan eozinofilisi, serum total Ig-E düzeyleri, nazal obstrüksiyon ve koku alma bozukluğu semptom şiddeti, endoskopik polip skoru ve BT skoru üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermişlerdir (148). Haruna ve ark. astımı olan NP hastalarında hem operasyon öncesi hem de operasyondan bir yıl sonra sorgulanan koku alma bozukluğunun astımı olmayan NP hastalarına göre daha ileri derecede olduğunu gösterdiler (135). Kountakis ve ark.' da astımlı hastaların BT skorları, endoskopik skorları ve hastalık derecelerini astımlı olmayanlara göre daha yüksek buldular (136). Erbek ve ark. alerjinin NP şiddetine olan etkisini incelediler. 83 hastadan (55 alerjik, 28 nonalerjik) elde ettikleri verilere göre alerjik ve nonalerjik hastalarda polip büyüklüğü, BT skoru ve semptom skorları arasında anlamlı bir fark bulmadılar (36). Hopkins ve ark. alerjik NP' li hastanın revizyon cerrahi gereksiniminin daha fazla olduğunu gösterdiler.

Bu çalışmadaki verilere göre aspirin intoleransı bulunan hastalardaki revizyon cerrahi gereksinimi astım, alerji ya da hiçbir durumu bulunmayan NP hastalarına göre göre daha yüksek bulundu (ortalama ameliyat sayıları NAP için $3,67\pm 2,08$ (Tablo 5), NP için $1,74\pm 1,21$ (Tablo 4), NPA için $1,5\pm 0,53$ (Tablo 6), NPAL için $1,2\pm 0,45$ (Tablo 7)) (Tablo 5)). Yine aspirin intoleransı bulunan gruptaki hastaların total BT skorlarının ($22,6\pm 2,3$) (Tablo 9) diğer gruplara göre daha yüksek, alerjisi grubundaki hastaların total BT skorlarının ise diğer gruplara göre daha düşük

(12,4±4,3) (Tablo 11) (total BT skorları NP için 17±4,6 (Tablo 8), NPA için 17,5±3,9 (Tablo 10)), olarak bulundu. Diğer klinik bulgulara bakıldığında; astım, alerji, aspirin intoleransı gruplarındaki hastalar arasında dikkate değer bir fark görmedik.

Hopkins ve ark. endoskopik polip skoru arttıkça BT skorunun da anlamlı bir şekilde arttığını gösterdiler. BT skoru ile Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) skoru arasında ise zayıf bir korelasyon tespit ettiler ($r=0.058$) (2). David ve ark. KRS hastalarında BT skoru ile ayrı ayrı semptom VAS skorları (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alma bozukluğu ve yüz ağrısı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmazlarken ($p=0.0121$), BT skoru ile total semptom VAS skoru arasında zayıf korelasyonlu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki buldular ($r=0.135$; $p=0.121$)(149). Vento ve ark. PNS-BT' de etmoid hücrelerin opasifikasyon derecesi ile koku alma bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdiler (150). Haruna ve ark. da yaptıkları çalışmada etmoid sinüs opasifikasyonu ile koku alma bozukluğu arasındada anlamlı pozitif korelasyon buldular (135). Kountakis ve ark. hem eozinofilik hem de non-eozinofilik NP hastalarında semptom skorları ile BT ve endoskopi skorları arasında anlamlı bir korelasyon görmediler (136).

Bizim çalışmamızda hastaların geçirilen ameliyat sayısı arttıkça sfenoid sinüs ($r=0,351$; $p=0,012$), frontal sinüs ($r=0,422$; $p=0,002$) ve total BT ($r=0,305$; $p=0,031$) skorlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü. Polip büyüklüğü ile ön etmoid ($r=0,359$; $p=0,01$) ve total BT skoru ($r=0,248$; $p=0,046$) arasında pozitif korelasyon görülürken, polip büyüklüğü ile burun akıntısı VAS skoru ile anlamlı bir şekilde negatif korelasyon olduğu görüldü ($r= -0,321$; $p=0,023$). Ön etmoid ($r=0,344$; $p=0,015$), arka etmoid ($r=0,345$; $p=0,014$), frontal ($r=0,361$; $p=0,01$), osteomeatal kompleks ($r=0,304$; $p=0,032$) ve total BT ($r=0,365$; $p=0,009$) skorları ile koku alma bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon bulundu. Sadece osteomeatal kompleks opasifikasyonu ile burun tıkanıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($r=0,372$; $p=0,008$). Bunlar dışında BT skorları ile semptom skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Stevens ve ark. yaptıkları bir çalışmada NP' li kadınlar ile erkekler arasında Lund-MacKay BT skorları arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Fakat aynı çalışmada ,özellikle astımlı kadınlarda daha belirgin olmak üzere, kadınların revizyon cerrahi gereksinimini erkeklerden daha fazla bulmuşlar (P=0,039) ve buradan da kadınlardaki NP kliniğinin erkeklerden daha şiddetli olduğu sonucuna varmışlardır (151). Cinsiyete göre klinik bulguları kıyasladığımız zaman endoskopi skoru, BT skoru ve yüz ağrısı dışında semptom skorları arasında 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi. Yüz ağrısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($\chi^2 = 8,313$; p=0,04) kadınlarda daha yüksek bulundu (Tablo 16).

Sonuç olarak; NP etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemekte olan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (7-9). NP' deki kronik enflamasyondan rolü en belirgin olan ve üzerinde en fazla çalışma yapılan hücreler eozinofillerdir. Eozinofil ve diğer hücrelerden salınan enflamatuvar proteinler NP oluşumu için gerekli olan patolojik süreçten sorumlu tutulmaktadır (3, 10). NP dokusunda aktive olmuş eozinofil miktarında artar (48). NP' li KRS hastalarının %80-90' ının polip dokularında baskın olan hücrenin eozinofil olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu oran %56 olarak bulundu. Yapılan çalışmalar NP dokusundaki eozinofil yükünün revizyon cerrahi ve kötü prognoz ile ilgili olduğunu göstermiştir (1). Eozinofiller salgıladıkları maddelerle alt ve üst solunum yolu mukozasında epitel harabiyeti ile etki gösterir (1, 49). Bu maddelerin miktarı ve nazal polip dokusundaki eozinofilik enflamasyonun şiddeti ile klinik ve radyolojik bulguların arasında bir çok çalışmada değişik sonuçlar bildirilmiştir. Sonuçların farklı olmasının nedenleri arasında çalışılan materyal, seçilen laboratuvar yöntemi ve çalışılan hasta sayısı sayılabilir. Bu çalışmamızda verileri nazal polip dokusunda ELISA yöntemiyle inceledik. Hasta sayısını literatüre uygun şekilde seçtik fakat kriter dışı hastalar çıkarıldığında alerji ve aspirin intoleransı olan hasta sayımızda azalma olduğu için bu gruptaki verileri ayrı olarak değerlendirmedik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde dikkat çeken bulgulardan ilki yaş arttıkça IL-5, eotaksin-2, TNF- α ve MBP düzeylerinin azaldığı oldu. EKP seviyesinin NP hastalığının şiddeti, BT skorları ve yüksek rekürrens oranları ile ilgili olduğu gösterilmiştir (96, 137, 138). Bizim çalışmamızda sadece EKP düzeyleri ile burun tıkanıklığı arasında negatif korelasyon görüldü. Diğer önemli sonuçlar arasında; astımlı hastalarda IL-10 ile polip büyüklüğü arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmesi, yine astımlı hastalarda eotaksin-2 ile sfenoid sinüs BT skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon görülmesi, astımı olan hasta grubunda TGF- β ile frontal ve sfenoid sinüs opasifikasyon skoru arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanması, RANTES, GM-CSF ve MPO konsantrasyonu ile burun akıntısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması, astımı olan hastalarda polip dokusundaki MPO düzeyleri ile ön etmoid, frontal sinüs ve total BT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon görülmesi; astım, alerji ve aspirin intoleransı olmayan grupta koku alma bozukluğu ile TGF- β , IL-5, eotaksin-1, eotaksin-2, IgE, TNF- α , MBP arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon bulunması sayılabilir.

Aspirin intoleransı bulunan hastaların revizyon cerrahi gereksiniminin daha fazla olduğu bizim çalışmamızda da gösterilmiş oldu. Ayrıca bu hastalarda BT skorları da daha yüksek bulundu.

Polip büyüklüğünün ön etmoid ve total BT skoru ile ilişkili olduğu ve ön etmoid, arka etmoid, frontal, osteomeatal kompleks ve total BT skorları arttıkça koku alma bozukluğunun şiddetinin arttığı da bulduğumuz diğer önemli sonuçlar arasında sayılabilir. Önceki çalışmalarda koku alma bozukluğunun sadece ön etmoid sinüs opasifikasyonu ilişkili gösterilmişti (135, 150). BT skorlarından sadece osteomeatal kompleksin kapalılığı ile burun tıkanıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Tüm bu bilgiler ışığında; NP' nin hem patogenezinde hem de klinik bulguların şiddetini belirlemede birçok hücrenin ve molekülünün rolünün olduğunu söylemek yerinde olacaktır. NP patogenezinde tek bir teori ya da etken aramanın yanlış olduğu açıktır. Çünkü; hastaların BT ve endoskopi bulguları, semptomların çeşitliliği ve

şiddeti, polip dokusundaki hücrelerin ve salınan mediatörlerin miktarları arasındaki ilişki incelendiğinde bir çok farklı korelasyon görülmektedir. Özellikle eozinofil-polip ilişkisini inceleyen çalışmaların temel ortak sonucu eozinofilinin şiddeti ile NP kliniğinin şiddetinin korele olduğudur. Fakat ne eozinofili şiddetini ne de NP kliniğinin şiddetini tek bir markerla belirlemek mümkün değildir.



6. KAYNAKLAR

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
2. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137(4):555-61.
3. Koç C. Temel Rinoloji. 1. baskı, Ankara: Güneş tıp kitabevi; 2009
4. TKBBV Akademi Serisi 3-Nazal Polipler. 1. baskı, İstanbul: Deomed Yayıncılık, 2007.
5. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *American journal of rhinology*. 2000;14(5):279-90.
6. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta oto-laryngologica*. 2002;122(2):179-82.
7. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2003;117(01):1-9.
8. Keles B, Cora T, Acar H, Arbag H, Inan Z, Ozturk K, et al. Evaluation of HLA-A,-B,-Cw, and-DRB1 alleles frequency in Turkish patients with nasal polyposis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;139(4):580-5.
9. Wang X, Dong Z, Zhu D-D, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2006;115(6):450-6.
10. Settipane GA, Lund VJ, Tos M. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment: Oceanside Publications; 1997.
11. Koç, Can. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013
12. Coste A, Rateau J-G, Roudot-Thoraval F, Chapelin C, Gilain L, Poron F, et al. Increased epithelial cell proliferation in nasal polyps. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1996;122(4):432-6.

13. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta otolaryngologica*. 1996;116(2):160-3.
14. Kim KS, Won H-R, Park CY, Hong JH, Lee JH, Lee KE, et al. Analyzing serum eosinophil cationic protein in the clinical assessment of chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2013;27(3):e75-e80.
15. Wang M, Zhou B, Li Y, Huang Q. [The role of peripheral blood eosinophil percentage in classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2013;48(8):650-3.
16. Brain DJ. Historical background. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. 7: OceanSide Publications, Inc; 1997. p. 7-15.
17. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(9):871-6.
18. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. 1990;247(2):63-76.
19. Tos M, Larsen PL. 5 NASAL POLYPS; ORIGIN, ETIOLOGY, PATHOGENESIS. *Diseases of the sinuses: diagnosis and management*. 2001:57.
20. V. L. 1. Introduction. *Allergy*. 54:1999 Jun. p. 5-6.
21. Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara , 2. Baskı, Bölüm I, S; 1 - 12, 1999.
22. Lee KJ. *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi*. 9.baskı, Ankara: Güneş kitabevi; 2012.
23. Gerçeker M. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş Boyun Cerrahisi*. 1. baskı, Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi; 2014
24. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. *Van Tıp Dergisi*. 2005;12(3):212-22.
25. SARISOY, A. B.(2006).Kronik rinosinüzit hastalarındaki nazal poliplerde myeloperoksidaz aktivitesi.(uzmanlık tezi).Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.İstanbul.

26. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *The Laryngoscope*. 2003;113(2):264-9.
27. Drake-Lee A. *Nasal polyps. Rhinitis: mechanisms and management* London: Royal Society of Medicine. 1989:141-52.
28. Deane PM, Schwartz RH. *Nasal polyps in cystic fibrosis. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. 137: OceanSide Publications, Inc; 1997. p. 137-46.
29. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(1):39-44.
30. Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Grammer LC, Kern RC. Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *American journal of rhinology*. 2004;18(5):273-8.
31. Pant H, Kette FE, Smith WB, Macardle PJ, Wormald PJ. Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? *The Laryngoscope*. 2006;116(7):1241-7.
32. Telmesani LM. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. *Annals of Saudi medicine*. 2009;29(3):212.
33. Koc C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. *The Laryngoscope*. 2004;114(11):1941-4.
34. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson S, Van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107(4):607-14.
35. Kaytaz A. Nazal polip, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi, (Çelik O ed), 2. baskı, Asya tıp kitapevi, 511-521, 2007.
36. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2007;21(6):686-90.
37. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto A, Haines G, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *The Laryngoscope*. 2003;113(10):1703-6.

38. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology*. 2007;12(2):272-6.
39. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49(5):519-24.
40. Moloney J, Oliver R. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1980;5(3):183-9.
41. Önerci M. Burun poliplerinin patogenezi, Nazal Polipozis, (Önerci M ed), Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 7-14, 2006.
42. Kökten N(2005).Nazal polipozisli hastalarda semptomatoloji ve nazal polipozisin alerji İle ilişkisinin araştırılması.(uzmanlık tezi).Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi.İstanbul.
43. Kobylanskiĭ V. [To the optimization of the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Klinicheskaia meditsina*. 2003;82(7):62-5.
44. Hadfield P, Rowe- Jones J, Mackay I. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2000;25(1):19-22.
45. Young D. Surgical treatment of male infertility. *Journal of reproduction and fertility*. 1970;23:541-2.
46. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(1):25-32.
47. Bülbül T.(2005).Nazal polipli hastalarda oral, nazal ve kombine steroid tedavisinin nitrik oksit ve semptomlar üzerine olan etkisi.(uzmanlık tezi).Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi.İstanbul.
48. Min Y-G, Kim Y-J, Yun Y-S. Distribution of eosinophil granule proteins in nasal mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL*. 1996;58(2):82-6.
49. Kramer M, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin- 5. *Allergy*. 1999;54(7):669-80.
50. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic

- rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(1):119-27. e9.
51. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(1):73-81. e4.
 52. Hammad H, Lambrecht B. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*. 2011;66(5):579-87.
 53. Kirsche H, Niederführ A, Deutschle T, Fuchs C, Riechelmann H. Ratio of myeloid and plasmacytoid dendritic cells and TH2 skew in CRS with nasal polyps. *Allergy*. 2010;65(1):24-31.
 54. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, Von Eiff C, et al. PAR- 2 activation regulates IL- 8 and GRO- α synthesis by NF- κ B, but not RANTES, IL- 6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(7):1009-22.
 55. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2006;61(11):1275-9.
 56. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006;61(11):1280-9.
 57. Van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Enflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29(4):621-9.
 58. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S73-S80.
 59. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(1):110-5.

60. Patou J, Holtappels G, Affleck K, Gevaert P, Perez-Novo C, Van Cauwenberge P, et al. Enhanced release of IgE-dependent early phase mediators from nasal polyp tissue. *J Enflamm (Lond)*. 2009;6:11.
61. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *The Laryngoscope*. 2004;114(5):923-30.
62. Kato A, Peters A, Suh L, Carter R, Harris KE, Chandra R, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1385-92. e2.
63. Bachert C, Zhang N, Patou J, Van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008;8(1):34-8.
64. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1435-41. e3.
65. Sánchez-Segura A, Brieva JA, Rodríguez C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed T_H1/T_H2 pattern of cytokines. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1998;102(6):953-60.
66. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(6):1279-84.
67. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Human β - defensins and toll- like receptors in the upper airway. *Allergy*. 2003;58(8):748-53.
68. VanderMeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like receptors. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2004;130(12):1374-80.
69. Keswani A, Chustz RT, Suh L, Carter R, Peters AT, Tan BK, et al. Differential expression of interleukin- 32 in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy*. 2012;67(1):25-32.

70. Kowalski M, Lewandowska- Polak A, Woźniak J, Ptasńska A, Jankowski A, Wągrow ska- Danilewicz M, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy*. 2005;60(5):631-7.
71. Nishi Y, Takeno S, Ishino T, Hirakawa K. Glucocorticoids suppress NF- κ B activation induced by LPS and PGN in paranasal sinus epithelial cells. *Rhinology*. 2009;47(4):413.
72. Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *The Laryngoscope*. 2003;113(8):1374-7.
73. Tavernier J, Plaetinck G, Guisez Y, van der Heyden J, Kips J, Peleman R, et al. The role of interleukin 5 in the production and function of eosinophils. *Blood Cell Biochemistry: Springer*; 1996. p. 321-61.
74. Altman A, Coggeshall KM, Mustelin T. Molecular events mediating T cell activation. *Advances in immunology*. 1989;48:227-360.
75. Gleich G, Adolphson C, Sanderson C. Interleukin-5: from molecule to drug target for asthma (lung biology in health and disease). 1999.
76. Gruss H-J, Herrmann F, Drexler HG. Hodgkin's Disease: A Cytokine-Producing Tumor– A Review. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*. 1994;5(5).
77. Paul C, Keller J, Armpriester J, Baumann M. Epstein-Barr virus transformed B lymphocytes produce interleukin-5. *Blood*. 1990;75(7):1400-3.
78. Salvi S, Semper A, Blomberg A, Holloway J, Jaffar Z, Papi A, et al. Interleukin-5 production by human airway epithelial cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1999;20(5):984-91.
79. Bradding P, Roberts J, Britten K, Montefort S, Djukanovic R, Mueller R, et al. Interleukin-4,-5, and-6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1994;10(5):471-80.
80. Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A, Klein O, Goldman M, Tavernier J, et al. Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *The Journal of experimental medicine*. 1994;179(2):703-8.

81. Gevaert P. EOSINOPHILIC ENFLAMMATION IN NASAL POLYPOSIS: REGULATION OF INTERLEUKIN 5 AND INTERLEUKIN 5 RECEPTOR α ISOFORMS. Ghent: Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University. 2004.
82. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(6):837-42.
83. Simon H. [Dysregulated apoptosis in chronic eosinophilic diseases--new therapeutic strategies for allergies and bronchial asthma]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1996;50(11):790-6.
84. Shiomi A, Usui T. Pivotal Roles of GM-CSF in Autoimmunity and Enflammation. *Mediators of enflammation*. 2015;2015.
85. Marx D, Tassabehji M, Heer S, Hüttenbrink K-B, Szelenyi I. Modulation of TNF and GM-CSF release from dispersed human nasal polyp cells and human whole blood by inhibitors of different PDE isoenzymes and glucocorticoids. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2002;15(1):7-15.
86. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Kreutzer D. Interleukin-3, interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in nasal polyps. *American journal of otolaryngology*. 1997;18(4):239-46.
87. Hamilos D, Leung D, Huston D, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clinical and Experimental Allergy*. 1998;28(9):1145-52.
88. Baba S, Kondo K, Toma- Hirano M, Kanaya K, Suzukawa K, Ushio M, et al. Local increase in IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44(5):701-12.
89. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal Interleukin- 5, Immunoglobulin E, Eosinophilic Cationic Protein, and Soluble Intercellular Adhesion Molecule- 1 in Chronic Sinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Polyposis. *The Laryngoscope*. 2000;110(6):1056-62.
90. Suh K-S, Park H-S, Nahm D-H, Kim Y-K, Lee Y-M, Park K. Role of IgG, IgA, and IgE Antibodies in Nasal Polyp Tissue. *J Korean Med Sci*. 2002;17:375-80.

91. Sabirov A, Hamilton RG, Jacobs JB, Hillman DE, Lebowitz RA, Watts JD. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2008;118(1):4-9.
92. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger E. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology*. 2006;44(2):145.
93. Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, Sagara Y, Fukuiwa T, Kurono Y. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology*. 2007;45(3):235-41.
94. Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, Yokoi H, Saitoh T, Kawano K, et al. Eotaxin-1,-2, and-3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Acta Clinica Croatica*. 2009;48(1):96-.
95. Dodig S. Eosinophil cationic protein--current concepts and controversies. *Biochemia medica*. 2010;21(2):111-21.
96. Sun D-I, Joo Y-H, Auo H-J, Kang J-M. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(7):981-6.
97. Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 2003;58(3):176-91.
98. Lennard CM, Mann EA, Sun LL. Interleukin-113, Interleukin-5, Interleukin-6, Interleukin-8, and Tumor Necrosis Factor-a in Chronic Sinusitis: Response to Systemic Corticosteroids.
99. Rostkowska-Nadolska1ADEF B, Kapral2ABCDE M, Mazurek3A U, Gawron1E W, Preś1E K. Co-Expression of the TGF-β1 and TGF-β2 Isoforms in Nasal Polyps and in Healthy Mucosa. *Postepy Hig Med Dosw(online)*. 2007;61:702-7.
100. Serpero L, Petecchia L, Sabatini F, Giuliani M, Silvestri M, Di Blasi P, et al. The effect of transforming growth factor (TGF)-β 1 and (TGF)-β 2 on nasal polyp fibroblast activities involved upper airway remodeling: Modulation by fluticasone propionate. *Immunology letters*. 2006;105(1):61-7.

101. Little SC, Early SB, Woodard CR, Shonka DC, Han JK, Borish L, et al. Dual Action of TGF- β 1 on Nasal- Polyp Derived Fibroblasts. *The Laryngoscope*. 2008;118(2):320-4.
102. Coste A, Lefaucheur J-P, Wang Q-P, Lesprit E, Poron F, Peynegre R, et al. Expression of the transforming growth factor β isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1998;124(12):1361-6.
103. Eisma RJ, Allen JS, Lafreniere D, Leonard G, Kreutzer DL. Eosinophil expression of transforming growth factor-beta and its receptors in nasal polyposis: role of the cytokines in this disease process. *American journal of otolaryngology*. 1997;18(6):405-11.
104. Hirschberg A, Jókúti A, Darvas Z, Almay K, Répássy G, Falus A. The Pathogenesis of Nasal Polyposis by Immunoglobulin E and Interleukin- 5 Is Completed by Transforming Growth Factor- β 1. *The Laryngoscope*. 2003;113(1):120-4.
105. Sharma K, Ziyadeh FN. The emerging role of transforming growth factor-beta in kidney diseases. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1994;266(6):F829-F42.
106. Cao P-P, Li H-B, Wang B-F, Wang S-B, You X-J, Cui Y-H, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(3):478-84. e2.
107. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t function. *Nature*. 2008;453(7192):236-40.
108. Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(13):9358-63.
109. Kou W, Hu G-H, Yao H-B, Wang X-Q, Shen Y, Kang H-Y, et al. Transforming growth factor- β 1 promotes Treg commitment in nasal polyposis after intranasal steroid treatment. *Enflammation Research*. 2013;62(3):283-9.

- 110.Saji F, Nonaka M, Pawankar R. Expression of RANTES by IL-1 β and TNF- α stimulated nasal polyp fibroblasts. *Auris Nasus Larynx*. 2000;27(3):247-52.
- 111.Chao P-Z, Chou C-M, Chen C-H. Plasma RANTES and eotaxin levels are correlated with the severity of chronic rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(11):2343-8.
- 112.Meyer JE, Bartels J, Görögh T, Sticherling M, Rudack C, Ross DA, et al. The role of RANTES in nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2005;19(1):15-20.
- 113.Schmid C, Habermann W, Braun H, Gugatschka M, Oriel BS, Smietana JA, et al. Released intranasal eosinophilic major basic protein as a diagnostic marker for polypoid chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2010;143(3):386-91.
- 114.Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. *Immunogenetics*. 1997;46(2):120-8.
- 115.Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, Zhang Y, Shi Y, El-Far M, et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. *Nature medicine*. 2010;16(4):452-9.
- 116.Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*. 2001;19(1):683-765.
- 117.Faith A, Singh N, Farooque S, Dimeloe S, Richards D, Lu H, et al. T cells producing the anti- inflammatory cytokine IL- 10 regulate allergen- specific Th2 responses in human airways. *Allergy*. 2012;67(8):1007-13.
- 118.Sarisoy BA, Eken M, Oktay AZ, Paksoy M, Sanli A. Myeloperoxidase expression in the pathogenesis of nasal polyps. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2011;63(3):260-3.
- 119.Adamko DJ, Wu Y, Gleich GJ, Lacy P, Moqbel R. The induction of eosinophil peroxidase release: improved methods of measurement and stimulation. *Journal of immunological methods*. 2004;291(1):101-8.

- 120.Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Olfactory impairment in older adults: Five- year incidence and risk factors. *The Laryngoscope*. 2011;121(4):873-8.
- 121.Lund V, Mackay I. Staging in rhinosinusitus. *Rhinology*. 1993;31(4):183.
- 122.EKİNCİ S.(2010).Nazal Polipozisli Hastalarda Eotaksin Gen Polimorfizmlerinin Pcr-Rflp Yöntem İle Belirlenmesi(uzmanlık tezi).Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı.Ankara.
- 123.Bachert C, Watelet J-B, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs*. 2005;65(11):1537-52.
- 124.Bachert C, Van Cauwenberge P. Nasal polyposis and sinusitis. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 2003.
- 125.Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1998;112(11):1042-6.
- 126.Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;135(5):S31-S80.
- 127.Önerci M. *Nasal polyposis*: Springer; 2010.
- 128.Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hirama M, Yamashita Y, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(5):583-8.
- 129.Drviš P, Kalogjera L, Baudoin T. Prognostic value of IL-5 in sinus lavage in patients with chronic maxillary sinusitis. *Acta Clinica Croatica*. 2003;42(4):315-9.
- 130.Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *The Laryngoscope*. 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
- 131.Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2002;16(6):313-7.
- 132.Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergology International*. 2010;59(3):239-45.

133. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2002;16(3):131-4.
134. Perry BF, Kountakis SE. Subjective improvement of olfactory function after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *American journal of otolaryngology*. 2003;24(6):366-9.
135. Haruna S, Otori N, Moriyama H, Nakanishi M. Olfactory dysfunction in sinusitis with infiltration of numerous activated eosinophils. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33(1):23-30.
136. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2004;114(11):1895-905.
137. Kang JM, Kim SW, Auo HJ, Park CS, Kim BG, Kim SW, et al. Clinical Significance of Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;51(8):712-6.
138. Cho SH, Hong SJ, Han B, Lee SH, Suh L, Norton J, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(3):858.
139. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Perić AV, Miljanović O. Proinflammatory cytokine levels in nasal fluid as indicators of severity of nasal polyposis. *Acta clinica Croatica*. 2010;49(4):395-403.
140. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(5):1133-41.
141. Osman MM, Adballah M, Salem MA. Correlation of immunoglobulin E levels and peripheral eosinophilia with paranasal sinus mucosal disease. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2013;29(4):240.
142. Poznanovic SA. Total IgE levels and peripheral eosinophilia: correlation with mucosal disease based on computed tomographic imaging of the paranasal sinus. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2007;133(7):701-4.

143. Van Bruaene N, Van Crombruggen K, De Ruyck N, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Gevaert P, et al. Enflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012;42(6):883-90.
144. Shi J, Fan Y, Xu R, Zuo K, Cheng L, Xu G, et al. 4 Characterizing T-Cell Phenotypes in Nasal Polyposis in Chinese Patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2009;19(4):276.
145. Alt JA, Sautter NB, Mace JC, Detwiler KY, Smith TL. Antisomnogenic cytokines, quality of life, and chronic rhinosinusitis: A pilot study. *The Laryngoscope*. 2014;124(4):E107-E14.
146. Peric A, Vojvodic D, Baletic N, Radulovic V. Chemoattractant levels in nasal secretions as indicators of clinical severity in chronic polypous rhinosinusitis. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(Suppl 2):O19.
147. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Peters AT, Grammer LC, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *American journal of rhinology & allergy*. 2009;23(2):145.
148. Alobid I, Benítez P, Valero A, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, et al. The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2006;134(4):609-12.
149. Wabnitz DA, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology*. 2005;19(1):91-6.
150. Vento SI, Simola M, Ertama LO, Malmberg CHO. Sense of smell in long-standing nasal polyposis. *American journal of rhinology*. 2001;15(3):159-63.
151. Stevens WW, Peters AT, Suh L, Norton JE, Kern RC, Conley DB, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immunity, inflammation and disease*. 2015;3(1):14-22.