



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
VE
BAŞ BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPOZİSİN ETİOLOJİSİNDE TGF- β_1 'İN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim DAMÇAYIRI YENİEL

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN

TOKAT

2010

TEŞEKKÜR

Ocak 2005'te başladığım, beş yıllık asistanlık hayatımda birçok temel ilkeyi kazandıran, gerek sosyal yönden gerekse mesleki açıdan yetişmemde büyük emekleri olan Gaziosmanpaşa Üniversitesi KBB ve BBC Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Aladağ'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Biz asistanları ile her türlü bilgisini paylaşan, eğitimimiz için gayretlerini esirgemeyen, her birinden ayrı ayrı pek çok şey öğrendiğim Anabilim Dalımız öğretim görevlilerine teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve onca işin arasında değerli vaktini benim çalışmama ayıran tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet Eyibilen'e teşekkür ederim.

Çalışmamın immünohistokimyasal incelemelerinde değerli zamanını ayıran Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Doğan Köseoğlu'na, patoloji asistanı Dr. Burcu Arıkan'a ve tüm patoloji ekibine teşekkür ederim. Çalışmamın istatistiksel incelemelerinde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. İlker Etikan'a içtenlikle teşekkür ederim.

Aynı ekipte çalışma mutluluğuna ulaştığım asistan arkadaşlarıma, ayrıca servis ve ameliyathane çalışmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm hemşire arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına sevgilerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca türlü fedakarlıklarla bugüne gelmemi sağlayan aileme ve asistanlık yıllarımda yanımda olan eşim Dr. Kürşad Yeniçel ve oğlum Çağan Yeniçel'e şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Nazal polipozis; paranazal sinüslerin ve burundaki müköz membranların etiolojisi tam olarak anlaşılamamış kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Etiopatogenezinde bir çok neden suçlansa da olguların çoğunda artmış doku eozinofilisiyle beraber artmış enflamatuvar mediyatörlerin varlığı dikkat çekicidir. Bu mediyatörlerden önemli bir tanesi de patent proinflamatuvar sitokin olan TGF- β_1 'dir.

Literatürde ilk yapılan çalışmalarda nazal polip dokularında kontrollere göre TGF- β_1 'in daha fazla bulunduğu yönünde çalışmalar varken, son çalışmalarda ise tam tersi sonuçlar bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı nazal polipli olgularda polip dokusundaki TGF- β_1 düzeyi ile sağlıklı hastalardaki nazal mukozada bulunan TGF- β_1 düzeyini immünohistokimyasal yöntemle karşılaştırmaktır.

Çalışmaya 40 hasta alınmıştır. Çalışma grubunu, astım, alerjik, inflamatuvar hastalık hikayesi bulunabilen, sistemik steroid tedavisi almamış 20 nazal polip hastası oluşturmuştur. Kontrol grubu ise astım, alerjik, inflamatuvar hastalık hikayesi olmayan, septum deviasyonu nedeniyle nazal cerrahi planlanan 20 hasta tarafından oluşturulmuştur.

Hematoksilen-eozinle doku boyamasında nazal polipli olgularda eozinofili ile ödem arasında pozitif yönde ilişki varken kontrol grubunun hiçbirinde ödem tespit edilmedi.

İmmünohistokimyasal boyamada çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında epitelyum, gland, fibroblast boyanması arasında istatistiki olarak önemli fark bulunmamıştır.

İmmünohistokimyasal boyama ile inflamatuvar hücrelerin boyanması çalışma grubunda kontrol grubuna göre fazladır ve bu istatistiki olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak TGF- β_1 'nın tek başında olmasa da diğer mediyatörler ile nazal polip etiopatogenezinde rol oynayabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: TGF- β_1 , doku eozinofilisi, nazal polipozis

ABSTRACT

Nasal polyposis is a chronic inflammatory disease of paranasal sinuses and mucosal membranes with an unknown etiology. Although many factors seem to be responsible for its pathogenesis, increased eosinophilia with increased inflammatory mediator has been determined in most of the cases. TGF- β_1 , a potent pro-inflammatory cytokine, is one of the most important mediators.

Initial studies in the literature have established that TGF- β_1 is increased in polypoid tissue as compared to the control groups, whereas recent studies have declared opposite results.

In this study we aimed to compare TGF- β_1 levels in the polypoid tissue with healthy nasal mucosa by means of immunohistochemical methods.

Forty patients included into the study. There were twenty patients in the study group. These patients may have one of the following diseases; asthma, allergic inflammatory disease and none of these patients previously had steroid therapy. The control group was composed of twenty patients who will undergo surgery for nasal septum deviation and who have not had a history of asthma, allergic or inflammatory disease.

A positive correlation between eosinophilia and edema in the polypoid tissue when stained with hematoxylin-eosin was observed however the edema was not found in the control group.

There was no statistically significant difference between control and study groups in epithelium, gland and fibroblasts when stained immunohistochemically. Inflammatory cells were shown to have statistically significant increased stain patterns in the study group then the control group with immunohistochemical stain.

As a result, TGF- β_1 is not the sole mediator, rather it seems to have a role in nasal polyposis etiopathogenesis in combination with the other mediators.

Key words: TGF- β_1 , tissue eosinophilia, nasal polyposis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLOLAR VE RESİMLER DİZİNİ	x
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1 PARANAZAL SİNÜSLER	1
1.1.1 Embriyoloji ve Gelişimsel Anatomi	1
1.1.1.1. Frontal Sinüs	1
1.1.1.2. Maksiller Sinüs	2
1.1.1.3. Etmoid Sinüs	2
1.1.1.4. Sfenoid Sinüs	3
1.1.2. Histoloji ve Fizyoloji	3
1.2. RİNOSİNÜZİT	5
1.3. NAZAL POLİPOZİS (NP)	7
1.3.1. Tanım ve Tarihçe	7
1.3.2. Epidemiyoloji	7
1.3.3. Histoloji	8
1.3.4. Etiopatogenez	10
1.3.4.1. NP ve Alerji	11
1.3.4.2. Kronik Lokal Enfeksiyon:	11
1.3.4.3. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık	12
1.3.4.4. NP ve Astım	13
1.3.4.5. NP Kökenli Hücrelerde Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Yapımı	16
1.3.5. Tanı	22
1.3.5.1. Klinik Belirtiler	22
1.3.5.2. Rinoskopik İncelemeler	23
1.3.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	23
1.3.5.4. Diğer Testler	23

1.3.6. Tedavi	24
1.3.6.1. Medikal Tedavi	24
1.3.6.2. Cerrahi Tedavi	28
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	42
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
6. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

AEC:	Amino Etil Karbazol
ASA:	Asetil Salisilik Asit
BHR:	Bronşial Hiperreaktivite
BM:	Bazal Membran
BMP:	Kemik Morfojenik Proteini
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CFTR:	Kistik Fibrozis Trans Regulator
CDMP:	Kıkırdak Türevli Morfogenetik Protein
COX:	Siklooksijenaz
ECP:	Eozinofilik Katyonik Protein
EM:	Ekstrasellüler Matriks
GCS:	Glikokortikosteroid
GDF:	Büyüme ve Farklılaşma Faktörü
GDNF:	Glial Hücre Kökenli Nörotropik Faktör
GM-CSF:	Granülosit Monosit Koloni Stimülasyon Faktörü
ICAM:	İntrasellüler Adezyon Molekülü
IL:	İnterlökin
KRS:	Kronik Rinosinüzit
LAP:	Latensiyle İlişkili Protein
LO:	Lipooksijenaz
LPS:	Lipopolisakkarit
LT:	Lökotrien
LTBP:	Latent TGF- β Bağlayıcı Protein
MIS/AHM:	Müller İnhibe Edici Madde/ Anti-Müller Hormon
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MMP:	Matrix Metalloproteinaz
NP:	Nazal Polip
PG:	Prostaglandin
RANTES:	Regulated Upon Activation, Normally T-cell Expressed And Secreted
SLT:	Sisteinil Lökotrienler
TGF:	Transforming Growth Factor
Th ₂ :	T Helper (yardımcı)

TIMP: Tissue Inhibitors Of Metalloproteinases
TNF- α : Tumor Nekroz Faktör- α
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF: Vasküler Endothelyal Büyüme Faktörü
VLA-4: Very Late Antijen-4

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1: TGF- β ailesi ve tanımlanan aktiviteleri	19
Tablo 2: HE ile boyalı dokularda ödem şiddeti	32
Tablo 3: Çalışma grubunda HE ile NP dokusunda eozinofil yoğunlukları	33
Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarında mik s inflamatuvar hücre yoğunlukları	34
Tablo 5: İmmünohistokimyasal boyama ile epitel boyanması	36
Tablo 6: İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile glanlardaki boyanma	37
Tablo 7: İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile fibroblastlardaki boyanma	38
Tablo 8: İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile inflamatuvar hücrelerin boyanması	39

RESİMLER

Resimler	Sayfa
Resim 1: Kontrol grubunda nazal mukoza yüzeyinde respiratuvar epitel ile dōşenme ve submukozal glandların görünümü (Hematoksilen-eozin, X10)	31
Resim 2: NP doku örneğinde ödemli stromada lenfoplazmositer ve eozinofil lökositik hücre infiltrasyonu (Hematoksilen-eozin X20)	32
Resim 3: NP doku örneğinde şiddetli stromal ödem ve ağır eozinofil lökositik infiltrasyon (HE, X20)	33
Resim 4: Kontrol mukoza doku örneğinde submukozal kavernöz vasküler yapılar ile reaktif hafif mik s karakterde iltihabi hücre infiltrasyon (HE, X20)	34
Resim 5: NP doku örneğinde submukozal kavernöz vasküler yapılar ile reaktif hafif mik s karakterde iltihabi hücre infiltrasyon (HE, X20)	35
Resim 6: NP doku örneğinin yüzeyini örten respiratuvar epitelde kuvvetli TGF- β_1 ekspresyonu (AEC, X20)	36
Resim 7: NP stromasındaki mukozal glandlarda sitoplazmik TGF- β_1 ekspresyonu (AEC, X40)	37
Resim 8: Kontrol mukoza doku örneğinde glandlarda TGF- B_1 ekspresyonu (AEC, X10)	38
Resim 9: Kontrol mukoza doku örneğinde stromada yoğun ödem ve TGF- B_1 ekspresyonu (AEC, X20)	41

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Paranasal Sinüsler

1.1.1. Embriyoloji ve Gelişimsel Anatomi

Paranasal sinüsler, burun boşluğu ve orbitayı neredeyse kuşatan içi hava ile dolu yapılardır. Her birinin burun boşluğuna açılan kendine ait ostiumu olup boyutları kişiden kişiye değişir. Frontal, maksiller, etmoid ve sfenoid sinüsler olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır (1).

Paranasal sinüsler intrauterin hayatın 8. haftasında lateral nazal duvardan köken alan etmoturbinat çıkıntılardan gelişmeye başlar. Birinci etmoturbinat çıkıntının çıkan kısmından agger nasi, inen kısmından ise unsinat çıkıntı gelişir. İkinci etmoturbinat çıkıntısından orta konka, 3. etmoturbinat çıkıntısından superior konka, 4. ve 5. etmoturbinat çıkıntıları birleşerek suprem konkayı oluşturmaktadır. Bu etmoturbinatlar arasındaki oluklardan ise mealar, resesler ve buralara açılan sinüsler oluşmaktadır. Birinci primer oluk inen kolundan infundibulum, hiatus semilunaris ve orta meatus, infundibulumun inferior kesiminden maksiller sinüs meydana gelmektedir. Frontal sinüsün ise birinci primer oluk çıkan kolundan geliştiği düşünülmektedir. İkinci primer oluktan superior meatus, üçüncü primer oluktan ise suprem meatus oluşmaktadır. İntrauterin gelişimde ilk önce orta meaya uyan bölgede infundibulum oraya çıkar. Infundibulum önünde, unsinat çıkıntı ve arkasında etmoid bulla küçük kabarıklıklar olarak belirginleşir. Infundibulumdan da maksiller sinüs ve ön etmoid hücreler gelişir (2,3).

1.1.1.1. Frontal Sinüs

Anterior etmoid hücrelerden gelişen frontal sinüsler doğumdan sonra belirginleşmesine rağmen, gelişimini 20 yaşına doğru tamamlarlar (4). Altı yaşından önce radyolojik olarak görüntülenemez. Oftalmik arterin supratrokleer ve suborbital dalları vasıtasıyla kanlanması olur. Venöz drenajı ise kavernoöz sinüsedir. Duyusal inervasyonu frontal sinirin supratrokleer ve supraorbital dalları ile sağlanır (1). Frontal sinüs arka duvarını anterior kranial fossa ön duvarı, alt duvarını ise orbita tavanı oluşturur. L şeklinde yatay ve dikey bölümleri olan frontal kemik içerisinde

havalı bir boşluktur. Frontal reses adı verilen oluşum ile orta meanın anterior kısmına açılmaktadır (4).

1.1.1.2. Maksiller Sinüs

Maksiller kemikte yer alan üçgen piramit şeklinde bir sinüstür. Gestasyonun 65. gününde nazal kapsülün etmoid bölümünün inferolateral yüzeyi boyunca bir tomurcuk olarak başlar. Büyümesi bifaziktir. İlk period ilk üç yaşta, ikinci period ise 7-18 yaşları arasındadır (1). Süperior duvarını orbita tabanı, inferior duvarını maksilla alveolar çıkıntısı ve sert damak, anterior duvarını maksiller kemik ön duvarı, posterior duvarını pterigopalatin ve infratemporal fossadan ayıran kemik duvar, lateral duvarını ise zigomatik çıkıntı oluşturmaktadır. Süperior duvarı infraorbital sinir ile medial duvarı ise nazolakrimal kanal ile yakın ilişki içindedir. Nazal kavite ile bağlantısı, medial duvarın ön üst kısmına yerleşmiş olan ostium yolu ile sağlanmaktadır (4).

Kanlanması internal maksiller arterin arteriyel dalları olan infraorbital, sfenopalatinin lateral nazal dalları, inen palatin ve posterior ve anterior süperior alveolar arterleri tarafından olur. Sinüs duvarlarının çoğu pterigoid pleksus ile ilişkisi olan maksiller vene dökülür. İnervasyonu trigeminal sinirin maksiller dalları, mukozal duyusu infraorbital sinirin lateroposterior nazal ve süperior alveolar dallarından gelir (1).

1.1.1.3. Etmoid Sinüs

Kafa tabanı ön yüzünde yerleşen, karmaşık yapıdaki havalı hücrelerden oluşur. İlk ortaya çıkışı lateral nazal duvarın invajinasyonu ile 3. ve 4. fütal aydır (1). Erişkinde genel olarak 6-10 hücre grubundan oluşmaktadır (5). Yeni doğanda üç-dört tane hücre mevcut olup, maksiller sinüsle birlikte klinik önemi olan yeterli büyüklükteki sinüs boşluğudur. Etmoid hücrelerin lateralinde lamina paprisea denen orbitanın medial duvarı, süperiorunu önde frontal kemik, arkada sfenoid kemik ve palatin kemik orbital çıkıntısı oluşturmaktadır (1).

Etmoid kemik içindeki hücre grupları, bazal lamella denen orta konka yapışma yerine göre anterior ve posterior olarak ikiye ayrılırlar. Anterior hücre grubu

infundibulum aracılığı ile orta meaya, posterior hücre grubu ise superior meaya açılırlar (5). Agger nasi hücreleri orta konkanın önünde, ön etmoid hücrelerin en anteriorundaki hücrelerdir. Burun kabartısı olarak da bilinir. Anteriorunda maksiller kemik frontal çıkıntısı, süperiorunda frontal reses, lateralde nazal kemik, inferolateralde lakrimal kemik ile yakın komşuluk göstermektedir. Frontal sinüsün drenajına ve havalanmasına zarar verebilirler. Haller hücresi etmoidal hücrelerdendir. Maksiller sinüs drenajını bozabilir. Posteriorunda etmoid hücreler sfenoid sinüs ve optik sinir civarında lateral ve süperiora doğru genişleyebilirler. Buna Onodi hücresi denir. Etmoid hücrelerin birçok varyasyonları vardır (6).

Kanlanması internal karotid sistemden oftalmik arterin dalları anterior ve posterior etmoid arterler ve sfenopalatin arterin nazal dalları ile olur. Venöz drenajı kavernoöz sinüs ile ilişkilidir. İnervasyonu maksiller sinirin posterior nazal dalları, oftalmik sinirin anterior ve posterior etmoidal dalları ile olur (1).

1.1.1.4. Sfenoid Sinüs

Sfenoid kemik içindeki havalı hücrelerdir. Gelişimi çocukluk boyunca devam eder ve erişkin boyuna 12-15 yaşında ulaşır (1). Superior meatusa, sinüs tabanından 10-20 mm yüksekte bulunan, 0,5-4,0 mm'lik bir ostium yolu ile açılmaktadır (1). Lateralinde kavernoöz sinüs ve içindeki karotid arter, optik sinir ve III., IV., V., VI. kranial sinirler, süperiorunda hipofiz bezi bulunur. Pterygoid kanal siniri (vidian siniri) sinüs tabanına uzanabilir (4).

1.1.2. Histoloji ve Fizyoloji

Paranasal sinüsler histolojik olarak burun boşluğu ile büyük benzerlikler taşırlar. Her ikisi de pseudodistrafie silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Epitel, bazal membran üzerine oturmuş bazal, kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşur. Bazal hücreler yüzeye kadar uzanmazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silialar bulunur (2,7). Epitel üzerindeki silialar, mukusun ve solunan havadaki parçacıkların taşınmasında görevlidir. Bu temizleme işlemine mukosilyer aktivite adı verilir ve hızı 3-25 mm/dk'dır. Siliyer vuruş klirensi 12 Hz'dir ve bu frekans hızını mukozadan salgılanan nitrik oksit kontrol eder. Kronik

sinüzit ve Kartagener Sendromu'nda mukozadan salgılanan nitrik oksit miktarının azaldığı gösterilmiştir (8).

Goblet hücrelerin yüzeyinde ise salgı yapmadıkları zamanlarda mikrovilluslar bulunur. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça hücre yüzeyine yaklaşır mikrovilluslar kaybolur ve mukus granülleri dışarı kabarıklık yapar ve daha sonra dışarı atılırlar. Hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir. Yeni bir evre tekrar başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğunda yerleşmiştir. Arka etmoid hücrelerde hemen hemen hiç goblet hücresi yoktur. Sinüsler içinde en yoğun olarak ön etmoid hücrelerde bulunurlar (9).

Bazal membran altında submukozada, seromüsinöz yapıda muköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde özellikle de koanaya yakın bölgede bulunur. Sinüsler üzerinde yok denecek kadar az bulunurlar. Burun mukozasında mm² de 7-10 bez varken frontal ve sfenoid sinüste toplam 50'den az bulunur (9).

Epitel içinde bulunan goblet hücreleri ve submukozal seromüköz bezler sekretuar üniteyi oluşturur. Mukoza yüzeyi derinde muköz, yüzeyde ise seröz salgı ile örtülüdür (9).

Mukus salgısında albumin, IgA, IgM, IgG, kompleman faktörleri, laktoferrin, lizozim, glikoproteinler gibi antimikrobiyal etki gösteren elemanlar mevcuttur (8).

Sinüs mukozası burun mukozasına göre daha incedir. Bazal membran oldukça ince, lamina propria yok denecek kadar azdır ve alttaki periostiuma sıkıca yapışmıştır. Sinüslerdeki submukozada bulunan kılcal damarların fenestraları daha az olup daha az sıvı transüstasyonu olur. Bu da sinüslerin enfeksiyona daha çok maruz kalmalarının bir sebebi olabilir. Transüstasyonun az olması yanında seromüsinöz bezlerin ve goblet hücrelerinin de sinüslerde daha az olması, muköz sıvının burundan daha fazla salgılandığını göstermektedir (3).

Paranasal Sinüs Fonksiyonları:

- Vokal rezonans
- Solunan havanın nemlendirilmesi
- Havadaki basınç değişikliğinin dengelenmesi
- Bölgesel immünolojik savunma
- Olfaktör mukozayı besleyerek koku almaya yardımcı olmak

- Kafatası ağırlığını azaltmak ve travmada tampon görevi ile beyini korumak
- Isı yalıtımı

1.2. Rinosinüzit

Rinosinüzit, nazal kavite ve paranazal sinüs mukozasının inflamasyonudur. Yaşam kalitesini kötü yönde etkilemekte ve rahatsız edici fiziksel belirtilere sebep olmaktadır. Toplumda yaygın olması nedeniyle önemli iş gücü ve ekonomik kayba neden olmaktadır (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde nüfusun yaklaşık %10'dan fazlasının sinüzit tanısı aldığı bildirilmiştir (11).

Paranasal sinüslerin inflamasyonu enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz olabilir. İnflamatuvar sinüs hastalıklarının neredeyse hemen hepsinde burunla ilgili bulgular da mevcut olduğu için 1997 yılında ABD'de Rinoloji ve Paranasal Sinüs Hastalıkları ile ilgili oluşturulan komite tarafından sinüzit yerine rinosinüzit teriminin kullanılması önerilmiştir (12).

2004 yılında Amerika'da ilgili beş ulusal topluluk tarafından rinosinüzitler dört ana başlık altında sınıflandırılmıştır (13).

- 1) Akut bakteriyel rinosinüzit
- 2) Polipsiz kronik rinosinüzit
- 3) Polipli kronik rinosinüzit
- 4) Klasik alerjik fungal rinosinüzit

Akut rinosinüzit ani başlayan, 10 günle 1 ay arası süren, genelde enfeksiyon zemininde gelişen, nazal kavite ve paranazal sinüslerin inflamasyonudur. Tanı için majör bulgular fasiyal ağrı, basınç ve dolgunluk hissi, burun tıkanıklığı nazal veya postnazal renkli akıntı, koku almada bozukluk, ateştir. Minör bulgular baş ağrısı, yorgunluk, ağız kokusu, diş ağrısı, öksürük, ateş, kulakta dolgunluk, basınç hissidir. Akut rinosinüzit için ateş majör bulgu iken akut dışı rinosinüzit için ateş minör bulgular içinde yer alır (14).

Kronik rinosinüzit hastalığa ait bulguların 12 haftadan uzun sürmesi veya yılda 4'ten fazla akut atağın tekrarlaması, ya da medikal tedaviye rağmen tipik tomografik bulguların 4 haftadan uzun sürmesi ile seyreden klinik tablodur (14).

Kronik rinosinüzite ait bulgular, anterior mukopürülan akıntı, posterior mukopürülan akıntı veya her ikisi birden, yüzde ağrı veya dolgunluk hissi, koku

hissinde azalmadır (16).

Kronik rinosinüzit kendi arasında polipli veya polipsiz olarak ikiye ayrılır. Tek taraflı polip varlığında her zaman için inverted papilloma veya sinonazal tümörün olabileceği akılda bulundurulmalıdır (16).

Fungal sinüzit kendi arasında alerjik fungal sinüzit, mantar topu ve kronik eroziv fungal sinüzit olarak sınıflandırılmaktadır (17).

Amerika Birleşik Devletleri'nde "Sinus and Allergy Health Partnership" tarafından "Bakteriyel Rinosinüzitlerin Antimikrobiyal Tedavi İlkeleri" ile ilgili 2000 yılında sundukları raporda erişkin akut bakteriyel rinosinüzitlerde bakteriyel etkenlerin oranı şu şekilde bildirilmiştir:

S. pneumonia	% 20-43
H.influenzae	% 22-35
Strep.spp.	% 3-9
Anaeroplara	% 0-9
M. catarrhalis	% 2-10
S. aureus	% 0-8 olarak rapor edilmiştir (18,19).

Kronik rinosinüzitlerde etkenler ise;

Coag.neg. Staphylococcus sp.	%51
S.aureus	%20
Anaeroblara	%3
S.pneumoniae	%4
Multiple org.	%16 olarak bildirilmiştir (20).

Rinosinüzitler inflamatuara hücre tiplerine göre gruplara ayrılır. Bunlar: eozinofilik tip; nazal eozinofil total hücrelerin %20'sinden fazla ise, mast hücre tipi; mast hücreleri total hücrelerin %10'undan fazlasını kapsıyorsa ve tüm hücrelerin %50'sinden fazlası nötrofillerden oluşuyorsa nötrofilik hücre tipi olarak adlandırılır (21).

Viral enfeksiyonlar ve alerjik rinit burun ve sinüs mukozasında oluşturdukları ödem sonucu sinüslerin drenajına engel olarak sinüzite zemin hazırlayabilir. Septum deviasyonu, sinüs ostiumu çevresindeki anatomik yapı bozuklukları (Haller hücresi, Onodi hücresi, Agger nasi hücresi gibi), inflamatuara, alerjik, travmatik, neoplastik veya tümöral oluşumlar da sinüse hava giriş ve çıkışını engelleyerek sinüzit

gelişimine katkıda bulunabilirler (22).

Derine dalma ve uçak yolculuğu gibi ani irtifa değişikliklerine maruziyet ostiumdan direk kontaminasyona yol açabilir. Fiziksel ve kimyasal travma, antijen-antikor reaksiyonları ve otoimmün hastalıklar da rinosinüzit için diğer risk faktörlerini oluştururlar (22).

1.3. Nazal Polipozis

1.3.1. Tanım ve Tarihçe

Polip çeşitli nedenlere bağlı gelişen benign mukozal oluşumlardır. NP nazal mukozanın skuamoz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozisi ile karakterize, kronik inflamasyona bağlı ödematöz kitledir (23). Burun ve paranasal sinüslerin kronik mukozal inflamasyonu ile karakterizedir. Yüzeyleri düzgün ve pediküllüdür (24).

Nazal polip Yunanca kökenlidir ve çok ayaklı anlamına gelir (poly-çok, pous-ayak). Milattan önce 5000 yıllarına kadar bilinen tarihçesine rağmen, poliplerle ilgili ilk tanımlar Hipokrat'a aittir (23).

Celsius (MS 1. yy) keskin bir neşter ile polipleri kesip, bir halka ile toplamış, sonrasında kanama olmaması için ise kumaş ile tampon uygulamıştır (25).

Ebul Kasım El Zehravi (MS 1013–1106) çengelle polibi öne çekerek makasla polibi kökünden kesmiş ve burunu sirke ile yıkamıştır (26).

Fallopious (MS 1523–1562) önden sarkan polipleri iplik ile bağlayarak 2-3 gün içinde küçülüp düştükleri göstermiştir. Arkaya uzanan poliplerin cerrahi tedavisinde kendi bulduğu "snare" yöntemini uygulamıştır (26).

Türk tıp literatüründe NP ile ilgili en eski bilgi Şerafettin Sabuncuoğlu'nun (MS 1385-1468?) Cerrahiyyetül-Haniyye (İmparatorluk Cerrahisi) isimli kitabında bulunmaktadır (27).

1.3.2. Epidemiyoloji

NP pevelansı normal popülasyonda tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni yapılan epidemiyolojik çalışmaların hasta popülasyonları ve teşhis

metodlarındaki farklılıklardır (28).

Kuzey Amerika kaynaklı bir çalışmada prevalansın %1-4 arasında olduğu belirtilmiş (29). Doğu Avrupa'da yapılan bir çalışmada ise kronik sinüziti olan hastalarda NP prevalansının %1,3 olduğu bildirilmiştir (30). Klossek ve ark. Fransa'da gerçekleştirdikleri çalışmalarında NP prevalansını %2,1 olarak bulmuşlardır. Settipane ve Chafee astım ve riniti olan hastalar üzerinde gerçekleştirdikleri geriye dönük çalışmada NP prevalansını yaklaşık 5.000 hastada %4,2 olarak vermişlerdir. Aynı çalışmada astımlı ve rinitli hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde NP prevalansı astımlı hastalarda %6,7, rinitli hastalarda %2,2 olarak bildirilmiştir (31).

Johanson ve ark. 20 yaşını geçmiş yaklaşık 1400 gönüllüyü nazal endoskopi ile muayene etmişler ve NP prevalansı %2,7 olarak bulmuşlardır (32).

Kadavra çalışmalarında NP prevalansı daha yüksek bulunmuştur. 1882'de Zuckerkandl Avusturya'da yaptığı kadavra diseksiyonlarında burun boşluğu ve sinüsleri incelerken her sekiz kadavradan birinde polip tespit etmiştir (31). 1990'lı yıllarda Tos ve Larsen'in 300 kişiyi ilgilendiren çalışmalarında anterior rinoskopi ile NP insidansını %2 olarak bulmuşlardır (33). Bu oran tüm nazo-etmoidal kompleksi transkraniyal yoldan blok olarak çıkarılan 19 kadavrada %26 olarak elde edilmiştir (34).

Endoskopik kadavra diseksiyonu yapılan 31 kadavrada NP'ler %42 oranında görülmüşlerdir (34). Bu çalışma gerek paranazal sinüs hastalıkları gerekse bilimsel çalışmalarda endoskopik muayenenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (34).

1.3.3. Histoloji

NP'ler solunum yolu mukozasından bazı farklı histolojik özelliklere sahiptir. Ödemli bir mukozadan atipik hücrelerin bulunduğu formlara kadar çok çeşitli histolojik görünümleri olabilir (35).

Nazal vestibül ve olfaktör bölge haricinde nazal kavite solunum yolu epiteli ile döşelidir. Epitel yalancı çok katlı silialı kolumnar epitelden oluşur. Epitel içinde yer yer goblet hücreleri ve metaplastik skuamöz epitelyum yer alır. Normal nazal solunum yolu epitelinde yassı epitelyum metaplazisi alanları dışında küboidal hücre metaplazisi de görülebilir. Bu epitelyum metaplazisi polip epitelinde de mevcut

olabilir. Subepitelyal alanda damarlar, sinirler ve seromuköz bezler bulunur. Seromüsinöz glandlar burnun diğer bölgelerine oranla en fazla konkalarda bulunur (35).

Yapılan bir çalışmada polipin erken evresinde mast hücreleri polip dokusunun pedikülünde ve komşu mukozada yoğunlaşırken (tepe kısmı ve çekirdekte değil), matür polipde mast hücreleri herhangi bir toplanma olmadan yayılmış durumda görülmüştür (36). Aynı çalışmada miyofibroblastın dağılımı kısıtlı ve polipin merkezinde pseudokistin yanında görülürken, komşu mukozada miyofibroblast görülmemiştir (36).

Wang ve ark. yaptıkları bir çalışmada NP dokusunda normal mukozaya göre daha bol miktarda miyofibroblast olduğu gösterilmiş ve bunların lokal gelişiminin kontrolünde TGF- β etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Miyofibroblastların ekstrasellüler matriks (EM) artışıyla NP oluşumu ve büyümesi üzerine ilişkisini göstermişlerdir (36). Eozinofil katyonik protein (ECP) gibi eozinofil granüle proteininin hayvan modellerinde intravasküler permabiliteyi artırdığı, yüksek ECP konsantrasyonu ile yüksek albumin konsantrasyonunu NP dokusunda kontrol mukozasına göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da eozinofilin plazma sızıntısını indükleyebileceği hipotezini desteklemektedir (36).

NP, histolojik özelliklerine göre dört ana tipte incelenebilir (37).

- 1) Eozinofilik ödematöz polip
- 2) Kronik inflamatuvar veya fibroinflamatuvar polip
- 3) Serömüsinöz gland hiperplazisi gösteren polip
- 4) Stromal atipi gösteren polip

Eozinofilik polipler en sık görülen polip tipidir. Polipli hastaların yarısından fazlası (%61) eozinofilik tiptir (38). Histolojik incelemede;

- Ödemli stroma
- Goblet hücre hiperplazisi
- Stomada çok sayıda eozinofil ve mast hücresi infiltrasyonu
- Epitel ile ödemli stromayı birbirinden ayıran kalın hafif hyalinize bazal

membran bulunur. Genellikle bilateral görülürler (23).

Subepitelyal bölgede vakaların %80'den fazlasında eozinofilik inflamasyon vardır (36). Benzer olarak eozinofiller alerjik hastalıkların (astım ve rinit gibi) majör

etkili hücreleridir (36).

Fibroinflamatuvar polipler tüm poliplerin %10'undan azını oluşturur. Stromada ödem ve goblet hücre hiperplazisi yoktur. Yaygın hücreler eozinofilden ziyade lenfositlerdir. Skuamöz ve kuboidal metaplazi olabilir. Bazal membranda bir miktar kalınlaşma söz konusudur. Stromada fazla miktarda fibroblast vardır. Fibrozis de görülebilir. Seromusunöz glandlarda hafif bir hiperplazi olabilir (23).

Seromusunöz gland hiperplazisi görülen polipler tüm poliplerin %5'inden daha azını oluşturur. Eozinofilik polipe benzer, glandlar yüzey epiteli ile bağlantılıdır ve atipi göstermezler. Bazen gland ve duktal yapılarıdaki hiperplazi, iyi huylu gland neoplazmları ile karışacak kadar fazla olabilir. Ayrımı ise glandların birbirinden ayrı yerleşmesi ve bitişik olmaması ile yapılır (23).

Stromal atipili polipler çok nadir görülürler. Hellquist'e göre bu oran %1'in altındadır (35). Stromal hücreler reaktif fibroblastlardan oluşur (39). Histolojik görünümü ile kolaylıkla neoplazmla karışır. Hücreler yıldız gibi hiperkromatik olmaya eğilimlidirler. Düzensiz ve veziküler stoplazmalı da olabilir. Bu polipleri neoplazmdan ayıran en önemli özellik mitozun olmamasıdır. Bu poliplerin malign melanom, nörojenik sarkom gibi neoplazmların ayırıcı tanısında immünohistokimyasal çalışma gerekebilir (35,39).

1.3.4. Etiopatogenez

NP nazal kavite veya perinazal sinüs mukoza membranından köken alan benign oluşumlardır. Polip oluşumuna neden olan olaylar tam olarak açıklanamamıştır ama mezenşimal zorlama veya inflamatuvar mediatörlerin anahtar rolü ile mukozal epitelde hasar olduğu kanıtlanmıştır (40). Kronik mukozal enflamasyonun bir sonucudur. Genellikle etmoid ve orta meada paranasal sinüs epitelinden köken alır. Burun boşluğuna sarkarak tıkamaya yol açabilir (41,42).

Tekrarlanan hasarla, epitelyal proliferasyon, EM birikimi ile birlikte gelişen bazal membran kalınlaşması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gelişir. Fibroblastlar stromada bulunurlar ve ekstrasellüler matriks birikimini uyarır (40).

Kronik rinosinuzitin (KRS) bir alt grubu olarak ele alındığı için etiopatogenez tartışılırken NP ve KRS ortak değerlendirilebilir (43).

1.3.4.1. NP ve Alerji

NP ile alerjik rinitin benzer klinik tabloya sahip olması, astım NP birlikteliği, polip sıvısında yüksek lokal IgE düzeyi ve polip dokusundaki yoğun eozinofili NP etiolojisinde alerjinin yer aldığını düşündürmektedir (41).

NP'li hastalarda alerji prevalansı %10-64 arasında değişmektedir. Alerjik hastalarda NP insidansı ise %5'den azdır. Alerjik kişilerde NP gelişmesi açısından normal popülasyona göre bariz bir fark olmayıp NP'li hastaların deri testlerinin pozitif olma oranı normal kişilerden farklı değildir (44).

NP ile alerji ilişkisini inceleyen bir çalışmada NP gelişimde IgE aracılı alerjinin önemli rolü olabileceği gösterilmiştir (45). Ancak başka bir çalışma, kanda eozinofil sayısı ve geçirilmiş polipektomi ameliyatı sayısı ile astım varlığı arasında pozitif ilişki bildirmişken, pozitif deri testleriyle herhangi bir ilişki gösterilememiştir (46). Asero ve ark. yaptığı bir çalışmada NP'li hastaların %44'ünde kontrol grubunda ise %1'inde *Candida albicans*'a karşı spesifik IgE bulunduğu ve kontrol grubuyla (%14) karşılaştırıldığında NP'li hastaların %24'ünün ev tozu akarlarına duyarlı olduğunu göstermişlerdir (47).

Total IgE seviyesi polip sıvısında yüksek bulunmasına rağmen alerjik olan ve olmayan polipli hastaların polip sıvısında total IgE seviyesi arasında fark bulunmamıştır. Total IgE hem alerjik hem de nonalerjik polipli kişilerin polip sıvısında serumdakinden daha yüksek saptanmıştır. Ancak son yıllarda deri testlerinin polip dokusundaki total IgE düzeyini gerçekte yansıtmadığı savunulmaktadır (48).

1.3.4.2. Kronik Lokal Enfeksiyon:

KRS'si olan erişkin hastaların %20'sinde NP saptandığı bildirilmiştir (49). Enfeksiyon sonrasında ortaya çıkan poliplerde eozinofili değil, nötrofil infiltrasyonu görülür (44).

NP'li vakaların hemen hemen %50'sinde aerobik ya da anaerobik bir bakteri saptanmıştır. Ancak hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır. Astımla birlikte NP olan hastalarda polip dokusunda aerobik enfeksiyon nispeten sık görülmektedir. Bununla ilgili NP'i olan 104 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların sadece

%15.3'ünde bakteri tesbit edilmiştir. NP ve kronik bakteriyel, fungal yada viral bir enfeksiyon arasında direkt bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (50,51). Yapılan hayvan çalışmaları, NP'in herhangi bir enfeksiyöz etken olmadan da oluşabileceğini göstermiştir. Bachert ve ark. NP ve astımlı bazı hastalarda *Stafilokok aureus* Enterotoksin A ve B'ye karşı IgE tespit etmiş ve polipozis patogenezinde bakteriyel süperantijenlerin rolü olabileceğini düşünmüştür. Bu çalışmada NP dokusunda kontrole göre yüksek oranda *S. aureus* kolonizasyonu ve *S. aureus* enterotoksinlerine karşı IgE antikorları gösterilmiştir. NP dokusunda lokal poliklonal IgE yapımı olduğu bulunmuştur. Ancak *S. aureus* kolonizasyonu ile polip oluşumu arasındaki direkt ilişki henüz kesin olarak gösterilememiştir (52).

Son yıllarda polip etiolojisinde mantarların da rolünün olabileceğini savunan görüşler bulunmaktadır. Bu hipoteze göre mantarlar mukozada ödeme ve eozinofil artışına neden olmakta, sonuçta eozinofiller degranülasyona uğramaktadırlar. Eozinofillerden ortaya çıkan toksik proteinler fungusu parçalamanın yanında mukozal hasara da neden olmaktadır. Mukozadaki hasar ve ödem zamanla polip oluşumuna neden olmaktadır (53).

1.3.4.3. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık

NP'li hastaların %14'ünde ailede NP öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü pozitif olan olguların en az %50'sinde aile fertlerinin birinde NP vardır (54). Moloney ve Oliver, HLA A1 ve B8 doku antijeni ile NP ve astım varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (55). Tek yumurta ikizlerinin birinde NP tespit edilmişse diğer ikizde de NP varlığı gösterilmiştir. G5,8,10 mutasyonu olan insanlarda NP daha sık olarak görülür. Rekürren NP saptanan hastalarda yapılan bir çalışmada 8. kromozomun uzun kolunda değişiklik olduğu tespit edilmiştir (44). Luxenberger ve ark. HLA-74 ile NP arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir (56).

1.3.4.4. Nazal Polip ve Astım

Son yıllarda burun mukozası ile alt solunum yolu benzerliği ve birbirini etkilemesi sonucundan yola çıkılarak “tek solunum yolu” tanımıyla tüm solunum yoluna daha bütüncül bakış açısı öne çıkmaya başlamıştır (57).

Kronik sinüzit, alerjik rinit ve NP gibi üst solunum yollarının kronik inflamasyonuna bazen yalnızca alt solunum yolu hiperreaktivitesi, bazen de klinik olarak astım eşlik etmektedir (58).

Polipli hastalarda %3-70 arasında değişen oranlarda astımın eşlik ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (59,60). Astımlı hastalarda ise %4-32 oranında polip görüldüğü bildirilmiştir (60).

Alerjik olmayan astımlılarda polip sıklığı %12.5 iken alerjik astımlılarda bu oran %5 olarak bildirilmiştir (42). Astım öyküsü olmayan NP’li hastalara metakolin ile bronş provokasyonu yapıldığında bronş aşırı duyarlılığı saptanabilmektedir. Bu olguların uzun süreli takibinde ise %25-30 oranında astım gelişme riski olduğu bildirilmiştir (59).

NP ve astım kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmektedir. NP’li kadınlarda astım görülme sıklığı ve alerjik rinit olma sıklığı erkeklere göre sırasıyla 1,6 kat ve 2,7 kat daha fazladır (56).

NP ile alerjik rinit gibi üst solunum yolu patolojilerinin astım ve bronşial hiperreaktivite (BHR) patogenezinde nasıl rol aldıkları tam bilinmemekle birlikte bu konuda bazı görüşler mevcuttur.

1-Sinobronşiyal refleks: burun, nazofarenks ve sinüslerde bulunan reseptörlerin uyarılması refleks bronkospazmla sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda pulmoner hastalığı olmayan kişilerde nazal mukozaya silika partikülleri uygulanmasının havayolu direncini arttırdığı saptanmış, atropin uygulanması ile bu etkinin ortadan kalktığı görülmüştür (59).

2- Postnazal hücrelerin dağılması: infekte sinüsten farinks yoluyla trakea ve bronş müköz membranlarına yayılan mukopürülan materyal astım gelişiminde rol oynamaktadır (59).

3- β -Adrenerjik blokajın artışı: astımlı hastalarda parsiyel bir β -reseptör blokajı bulunduğu bilinmektedir. Solunum sisteminin enfeksiyonları ve sinüzit bu blokajı arttırarak BHR ile sonuçlanmaktadır (59).

Nonalerjik polip ve intrinsek astım birlikteliğini araştıran bir çalışmada NP epitelinin hiperplastik görünümü ve submukozal yapılar kronik astımda görülenlere benzer bulunmuştur (49). Her iki hastalıkta da dokuda yoğun eozinofili mevcuttur. Astımda bronş mukozasında CD4+ hücre ve IL-5 lokal üretiminde artış görülmesine rağmen polip dokusunda T lenfosit infiltrasyonu görülmemiş, bu da NP dokusunda ki eozinofil birikiminin T lenfositler dışındaki bir mekanizmaya bağlı olduğunu düşündürmüştür (61).

Sonuç olarak st hava yolunun eozinofilik inflamasyonuna neden olan faktörler hakkında yeterli bilgi yoktur. Th₁ ve Th₂ yanıtı birlikte oluşmakta ancak bu yanıttan sorumlu olan antijenler tam bilinmemektedir. Benzer bir eozinofilik inflamasyon alt solunum yollarında da bulunabilmekte ve bazen polip tablosuna bronş aşırı duyarlılığı veya astım kliniği eşlik edebilmektedir (61).

Nazal polipozis ve aspirin duyarlılığı

Widal 1922'de aspirin duyarlılığı, aspirine bağlı astım ve NP (rinosinuzit) den oluşan semptom üçlüsü tanımlanmış. 1968 yılında Samter ve Beer's tarafından bu semptomlar ayrıntılı olarak incelenmiştir (62). NP'li hastada aspirin duyarlılığı ve eşlik eden ağır astımın varlığına aspirin-triadi (ls) denilmektedir. NP hastalarının %30'unda astım, aspirin intoleransı ve astımı olan hastaların ise %36'sında NP saptanmıştır. Astım ve NP hastalarının yaklaşık %10'unda aspirin intoleransı gözlenmektedir. Sadece NP olan hastaların %2'sinde aspirin intoleransı mevcuttur(44). Günümüzde hala aspirin intoleransı ve NP arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (44).

Eozonofiller NP, astım ve aspirin intoleransı arasındaki bağlantıda önemli rol oynamaktadırlar. Aspirin intoleransı olan hastalarda rinosinüzit ve NP'nin daha ciddi seyretmesinin nedeni artmış doku eozinofilleridir. Bu olgularda IL-5 aşırı yapımı eozinofillerin yaşam süresini uzatmakta, bu da yoğun eozinofil inflamasyonuna yol açmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda aspirin intoleransı olan ve olmayan NP'te enflamasyonun immunolojik özellikleri ve lokal apoptozisin derecesi bakımından önemli farkların olduğunun gözlenmesi ise bu hipotezi desteklemektedir (63).

Aspirine bağlı astım ve rinitli hastaların %15'i aspirin duyarlılığından habersizdir. Asetil salisilik asit (ASA)'ya duyarlı hastalarda diğer çapraz reaksiyon

veren nonsteroid antienflamatuar ilaçlar da nazal ve bronşial semptomları ortaya çıkarabilir (48).

Astım ve rinit ataklarına, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe edebilen aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçların alımı neden olur. Yapısal olarak bulunan COX-1'in baskılanması anahtar role sahiptir. COX-1'in baskılanması ile antienflamatuar olan prostoglandin E2 (PGE₂)'nin epitelde spontan sentezi azalır, bu da araşidonik asit metabolizmasının diğer ayağı olan 5-lipoksijenaz (5-LO) aktivitesinde artışa yol açar. Sonuçta sisteinil lökotrienler (SLT) aşırı yapılır ve aspirin alımı sonrası havayollarına salınarak nazal konjesyon, rinore, bronkokonstriksiyon gibi tipik semptomlara neden olurlar. Ayrıca SLT, eozinofiller için güçlü kemoatraktanlar olup, havayolu eozinofilik inflamasyonun oluşumunda önemli role sahiptir (64). SLT'in ASA'ya duyarlı NP'li hastalarda invitro aşırı miktarda yapıldığı gösterilmiştir. ASA'ya duyarlı olan ve olmayan NP'lerde ECP konsantrasyonu ile SLT sentezi arasında uyum vardır. Bu durum bu mediatörlerin ASA duyarlılığından ziyade dokudaki eozinofili ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (65).

NP astım ve aspirin intoleransı arasındaki bağlantıda eozinofiller önemli gibi görünmektedir (63). Dokudaki artmış eozinofili ECP salınımında artmaya da neden olur. Eozinofil sayılarındaki artış, eozinofillerin aktivasyonu ve yaşam süresiyle ilişkili çeşitli sitokinlerde (örneğin IL-5, GM-CSF, eotaksin, RANTES (released on activation, normal T-cell expressed and secreted)) artış olmasıyla bağlantılıdır. IL-5'in aşırı yapımının NP'de eozinofillerin yaşam süresinin uzamasından ve sonuçta özellikle ASA'ya duyarlı hastalarda yoğun eozinofilik enflamasyondan sorumlu esas etken olduğu düşünülmektedir (63,66).

ASA'ya duyarlı poliplerin bir diğer özelliği, hücrelerinin daha az PGE₂ yaptığı ve aynı zamanda COX-2 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. PGE₂ eozinofil kemotaksisi ve aktivasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. PGE₂'nin lokal yapımındaki olası bir bozukluğun ASA'ya duyarlı hastalarda çok daha ciddi eozinofilik aktivasyon gelişmesine neden olacağı düşünülmektedir. ASA duyarlılığı olmayan NP'li hastalarda da COX-2 mRNA ekspresyonu ve PGE₂ yapımında azalma olması NP gelişiminde çok daha genel bir mekanizmanın söz konusu olduğunu göstermektedir (67-68).

Sonuçta NP'e eşlik eden eozinofilik enflamasyonun patogeneğinde eikozanoidlerin önemli bir etkisi olduğu anlaşılmakla beraber, ASA duyarlılığının araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluğun özgülüğü konusu henüz net değildir. (46).

1.3.4.5) Nazal Polip Kökenli Hücrelerde Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Yapımı

NP dokusu çeşitli mediatörler ve sitokinlerin lokal yapımıyla birlikte gelişen yaygın enflamatuvar bir hastalıktır (46). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda immünolojik mediatörlerin salınımının polip gelişimde en önemli etken olduğu düşünülmektedir. Bu mediatörlerden en önemlileri; IL-3, IL-5, GM-CSF ve IL-8 olarak rapor edilmiştir. Bu sitokinler kronik inflamasyon, eozinofili, yüzey epitel değişiklikleri ve ödemin esas nedenini oluşturur (69).

Polip yapıları arasında geniş bir değişkenlik olmakla birlikte, bilateral eozinofilik polipte temel özellikler, bazal membranda kalınlaşma, psödokist oluşması ve ödemli fibrotik stromal dokuyla birlikte damarlar ve bezlerin sayısında azalma ve hiç nöronal yapı bulunmamasıdır (46).

Eozinofiller, NP dokusunda dominant inflamatuvar hücrelerdir. TGF- α ve IL1- β sitokinleri eozinofillerin NP lamina propriasına doğru olan ekstrasvazyonunu düzenlerler. Eozinofil, mast hücresi, makrofaj, monosit ve T hücresi TGF'ün ana kaynağıdır. İnsan kanında bulunan liposakkarit (LPS) TGF- α üretimi için en önemli potent stimulustur. Adhezyon moleküllerinin salınımı, diğer birçok sitokin ve inflamatuvar proteinleri indükler (70-71).

TGF- α ve IL1- β eozinofillerin yüzeyindeki VLA-4 (very late antijen-4) ve endotelial kan damarlarının yüzeyindeki VCAM-1 (vascular cell adhezyon molekülü-1)'i düzenlerler. Eozinofillerin NP dokusundaki vasküler endotel yüzeydeki spesifik lokalizasyonundan sorumludurlar. Alerjik hastalıklarda CD-4 T hücre aktivasyonu ile salınan IL-4 ve IL-13, VCAM-1'in indüksiyonuna neden olur. Bu da eozinofillerin ekstrasvazyonuna sebep olur. Sonuçta hücrelerin dokuya göçünü hızlandırır (72,74).

IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofillerin aktivasyonu ve yaşam süresinden sorumlu sitokinlerdir. GM-CSF, NP dokusunda aktive eozinofillerle paralel olarak artmaktadır. Eozinofil göçünü, sağ kalımını ve aktivasyonunu artırarak kronik eozinofilik yanıtta katkıda bulunmaktadır (75). Lokal steroidler, NP dokusundan salınan GM-CSF'ün azalması sonucu eozinofil yaşam süresini azaltarak etki etmektedirler (76).

IL-3 polip dokusunda eozinofillerden, T hücrelerinden ve mast hücrelerinden salınır. Eozinofillerin aktivasyonu ve yaşam süresini arttırmaktadır. Ayrıca kronik inflamasyon zemininde gelişen fibrozise indirek olarak katkıda bulunmakta, bu da mukozanın kalınlaşarak osteomeatal kompleksi tıkamasına neden olmaktadır (77).

IL-5 Th₂ hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından salınır. İnflamatuar süreçte eozinofil üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. NP dokusunda eozinofillerin yaşam süresini arttırmanın yanı sıra sistemik etki ile kemik iliğinde eozinofil üretimini arttırır (78). Polip dokusunda nötralizan anti IL-5 monoklonal antikoru eozinofillerde apoptozis ve dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açar. Ancak anti IL-3 ve anti GM-CSF'de aynı etkiye rastlanmamıştır. Kortikosteroid tedavisi ile IL-5 seviyesinde azalma meydana gelmektedir (46).

TGF- β NP'de stromal fibroziste artışa neden olan fibroblast proliferasyonundan sorumludur. NP doku örneklerinde TGF- β düşük bulunmuştur. Steroid tedavisi ile IL-5, ECP ve albümin konsantrasyonları azalırken TGF- β düzeyi artmaktadır. TGF- β potent bir fibrojen büyüme faktörüdür. Ekstrasellüler matriks yapımını uyarır. Fibroblastlar için de kemoatraktandır. IL-5 sentezini baskılar ve eozinofiller üzerinde hematopoetinlerin yaşamı uzatıcı etkisini ortadan kaldırır (46).

Polipli hastalarda IL-4 uyarımı ile TGF- β düzeyinde artış olmaktadır. TGF- β fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük etmektedir (46).

VEGF nazal polipte angiogenesis ve ödemden sorumlu bir sitokindir. Mast hücreleri ve fibroblastlardan salınır (46).

RANTES, eotaksin gibi kemokinler monosit, fibroblast ve makrofajlardan salınırlar. Eozinofil kemoatraktanları olarak bilinirler. Eozinofillerin NP lamina propriasına doğru hareketinden sorumludurlar. RANTES havayolu epitel hücreleri tarafından IL-1 β ve TNF- α uyarımı sonucu salgılanır (77). RANTES, eozinofil

kemotaksisi, indüksiyonu ve transendotelial migrasyonunda önemli rol oynar. ECP salınımını artırır (46).

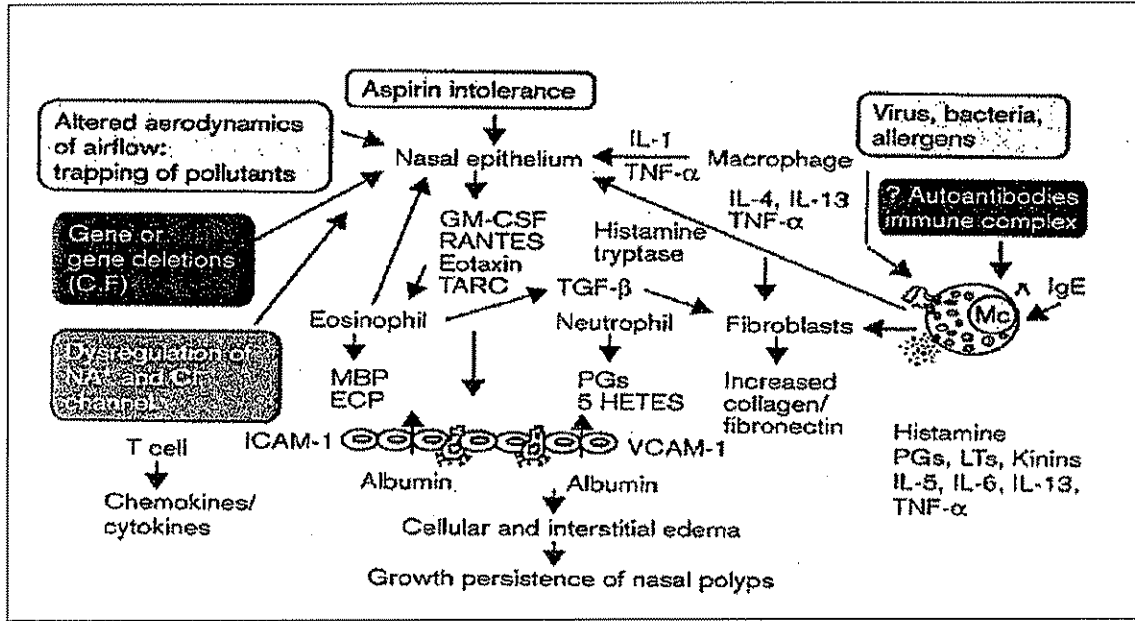
TNF- α , vasküler endoteldeki ICAM-1, VCAM ve e-selektini arttırarak eozinofil göçüne neden olmaktadır. Ayrıca stromal fibrozis ve bazal membran kalınlaşmasına neden olurlar (77).

Eotaksin fibroblast, epitelium ve endotel hücreleri tarafından IL-4, IL-1 β ve TNF- α stimülasyonu ile salgılanan bir kemokindir (79,80). Eozinofil göçü ve aktivasyonunun yanı sıra plazminojen-plazmin sistemini de aktive ederek birçok proteinazın ortaya çıkmasına ve bu sayede doku hasarı oluşmasına yol açmaktadır. RANTES ile birlikte eozinofillerin NP lamina propriasına göçünden sorumludurlar (81).

MMP-1 ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan, aktif bölgesinde çinko içeren bir enzim ailesinin üyesidir. NP dokusunda arttığı tespit edilmiştir (82). MMP'leri inhibe eden bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan TIMPs *invivo* koşullarda bu enzimlerin aktivitesinin regülasyonunda önemli rol alırlar (82).

IL-1 β ve TNF- α ; MMP-1 ve TIMP-1 üretimini stimüle ederek inflamatuvar doku hasarını başlatır (83).

Günümüzde NP oluşumunu açıklayan modellerden biri sitokinlerin artmasına bağlı eozinofil degranülasyonunun artması, ikincisi ise alerjen virüs veya travmaya nedeniyle kistik fibrozis trans regülatör (CFTR) proteininin hatalı yerleşmesidir. Eozinofil ve diğer inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörlerin hasara uğrattığı yüzey epiteli, kadeh hücre hiperplazisi, skuamöz metaplazi veya bazal hücre hiperplazisi ile karakterli yeni bir epitelium aracılığıyla rejenere olmaktadır. Bu değişmiş epitelde Cl sekresyonu için gerekli olan CFTR proteininin normal yerleşim yeri olan apikal bölgede bulunmadığı gösterilmiştir. Bu yerleşim bozukluğu sonucu olarak açık olan Na kanallarının sayıları artarak Na Emiliminde dengesizliğe neden olur. Sonuçta interstisyumda sıvı retansiyonuna sebep olarak immünolojik mediatörlerin salınması sonucu eozinofil degranülasyonu artar. CFTR'nin hatalı yerleşimi, lateral nasal mukozayı oluşturan hücrelere doğru Na ve Cl akımına sebep olarak NP'lerdeki majör patolojik bulgu olan ödem meydana getirir (37,72,84).
(Bkz. Şekil 1)



Şekil 1: Nazal polip patogenezindeki güncel yenilikler (An update on the pathogenesis of nasal polyps Reproduced with permission form R. Pawankar. From: Pawankar: *Curr Opin Allergy Slin Immunol*, Soluma 3(1).February 2003.1-6)

Transforming Growth Faktör-β

TGF-β ailesi gelişimi çok yönlü kontrol eden ekstrasellüler büyüme faktörlerindedir. Vücuttaki tüm dokuların gelişiminde, onarımında ve hemostazında rol oynar (85). TGF-β hücrede proliferasyon, başkalaşım ve hücredeki diğer işlevleri modüle eden çok yönlü bir sitokindir (86). Yapısal olarak çok sayıda polipeptid büyüme faktörü içerir. Bunlar hücre proliferasyonu, farklılaşması, motilitesi, adezyonu ve hücre ölümü gibi hücresel süreçlerin düzenlenmesinde görev alırlar (85).

TGF-β ailesi hücrede çeşitli etkileri olan çok fonksiyonel agonistlerdir.

Tablo 1. TGF-β ailesi ve tanımlanan aktiviteleri (85).

İsimler	Belirtilen aktiviteler
BMP₂ alt grubu	
BMP ₂	Gastrulasyon, nörogenez, kondriogenez, interdijital apopitozu
BMP ₄	Kurbağada mezoderm oluşumu; sinekte, dorsalizasyon, gözler
BMP₅ alt grubu	
BMP ₅ [60 AD]	BMP ₂ ve BMP ₄ ile birlikte bu alt grup hemen hemen

BMP ₆ /Vgrl	bütün organların gelişimine katılırlar; nörogenezis.
BMP ₇ /OP ₁	
BMP ₈ /OP ₂	
GDF₅ alt grubu	
GDF ₅ /CDMP ₁	Kol ve bacakların oluşumunda kondriogenez
GDF ₆ /CDMP ₂	
GDF ₇	
BMP₃ alt grubu	
BMP ₃ /osteogenin	Osteojenik farklılaşma, endokondral kemik oluşumu,
GDF ₁₀	monosit kemotaksisi.
Ara Üyeler	
Nodal [Xnr 1-3x]	Aksiyal mezoderm indüksiyonu, sağ-sol asimetrisi
Dorsalin	Nöral tüpte hücre farklılaşmasının düzenlenmesi
GDF ₈	İskelet kası büyümesinin inhibisyonu
GDF ₉	
Aktivin alt grubu	
Aktivin β A	Hipofiz hormonu olan folikül stimüle edici hormonun (FSH)
Aktivin β B	üretimi, kurbağada mezoderm indüksiyonu
Aktivin β C	
Aktivin β D	
TGF-β alt grubu	
TGF- β ₁	Epitel ve hematopoetik hücrelerde hücre döngüsünün
TGF- β ₂	tutulması, mezenşimal hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının
TGF- β ₃	kontrolü, ekstrasellüler matriks üretimi, immün baskılama.
Diğer Üyeler	
MIS/AMH	Müller kanalının gerilemesi
İnhibin α	FSH üretiminin inhibisyonu ve aktivinin diğer faaliyetleri
GDNF	Dopominerjik nöronların sürekliliği, böbrek gelişimi.

TGF ailesinde 5 üye vardır (β ₁- β ₅). Memelilerde ise TGF- β ₁, β ₂, β ₃ olmak üzere 3 izoformu saptanmıştır. TGF- β ₁'in NP'deki asıl izoformu olduğuna inanılmaktadır (87). TGF- β ₁, T hücreleri ve monositler tarafından sentez edilir. Bazı

bölgeler (örneğin merkezi sinir sistemi) yüksek miktarda TGF- β_3 içerir (85). Doğal TGF- β , yaklaşık 28 kD'lık bir homodimer proteindir. (86).

TGF- β hemen hemen bütün hücrelerde bulunan yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. Üç tip TGF- β reseptörü vardır, bunlar tip I (65kDa), tip II (80-85 kDa) ve tip III (280 kDa) olarak isimlendirilirler (86).

NP dokusu içinde TGF- β 'nın reseptörleri olduğu belirlenmiştir. Önceden bildirildiği gibi lokal üretilmiş çeşitli düzeylerde TGF- β s isoformları (TGF- β_1 - β_2 - β_3) en az reseptörler kadar bulunmaktadır (69).

TGF- β 'nın immün sisteme etkisi inhibisyon şeklindedir, B lenfositlerin immünglobulin üretimini suprese eder (86). TGF- β 'nın hücre proliferasyonuna etkisi ise hücre tipine göre değişir. Epitelyum hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, T ve B lenfositleri üzerine hücre proliferasyonunu inhibe edici etki gösterir (86). İnsan mezensimal hücre kültürlerindeki etkisi ise bifaziktir. Yüksek konsantrasyonda TGF- β hücre büyümesini önlerken, düşük konsantrasyona mitogenik etki yapar (86).

TGF- β , metalloproteinazların doku inhibitörü (TIMP-1) ve tip IV kollojenaz aktivitesini artırır. Hücre adezyonunu uyarır, integrinlerin renal ekspresyonunda da regülatör rol oynar (86).

TGF- β_1 vücutta çeşitli hücrelerden salgınır; lenfosit, eozinofil, makrofaj ve fibroblast gibi. TGF- β sonunun dokusunda fibrozise yol açar ve fibroblastik aktivitede pro-inflamatuar ayarlayıcı özelliği dikkat çekicidir (40). TGF- β_1 solunum epitelinde fibroblast proliferasyonunu stimüle eden potent bir madde olarak bilinir (40). Fibroblastlar NP dokusunun stromasında bulunurlar ve aktif olarak EM'in toplanmasıyla ilişkilendirilmektedir (40). Bu düşünceye göre KRS'de; fibroblast proliferasyonu ve konnektif doku depozisyonuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir (40).

Diğer veriler göstermiştir ki TGF- β düşük konsantrasyonu eozinofil konsantrasyonunu indüklemekle birlikte yüksek konsantrasyonu eozinofil yaşamını azaltır, bunu da IL-5, IL-3 ve GM-CSF vasıtası ile yapmaktadırlar (36).

TGF- β_1 , NP dokusundaki fibroblastlardan fibronektin üretimini artırır (40). Fibronektin ise polip dokusundaki EM'in önemli bir komponentidir. Temel olarak polipten türemiş fibroblastlardan salgınır (40).

Apoptotik T hücreleri TGF- β 1 salmakla birlikte immünsupresif olaylara katkıda buldukları anlaşılmıştır (88). Apoptotik T hücreleri sadece latent değil, bioaktif TGF- β 1 de salgırlar ama sıklıkla latent formda salgılanır, daha sonra ihtiyaç olduğunda aktive edilirler (69). TGF- β 1 sentezinde daha çok mevcut olanı salındığı gösterilmiştir (88). Lokalizasyonu intrasellüler membranla sınırlı kompartman içindedir ki bunun mitokondri içerisinde olduğu anlaşılmıştır (88).

Apoptotik T hücrelerinden salınan TGF- β 1; proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder, bunu immünsupresyonu büyüten makrofajları aktive ederek yapar (88).

TGF- β 1'in NP'de bir diğer etkisi ise fibrosizdir. NP fibrozisi içeren inflamatuvar prosesin artışı ile karakterizedir (69). Çünkü TGF- β 1'nin fibrozisi indüklediği ve TGF- β 1 reseptörünün NP dokusunda mevcut olduğu ve polip gelişimine etkisi olduğu düşünülmektedir (69).

TGF- β 'nın immünregülatör rolü bilinmektedir. Bunu bir kısım stokinlerin salınımını aktive ederek, bir kısmını ise inhibe ederek yapar (69). TGF- β 'nın, NP dokusunda inflamasyonu şiddetlendirerek ve fibrozisi stimüle etmede belirgin bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (69). Fibrozis ise TGF- β 'nın fibroblastik kollajen formasyonunu stimüle etmesiyle meydana gelebilir (69).

Eozinofiller NP dokusundaki özellikli hücrelerdir. NP dokusundaki eozinofillerde TGF- β s izoformları ve onların reseptörlerini salgılayabilirler (69).

1.3.5. Tanı

NP'te tanısal yöntemler:

- Klinik Belirti
- Rinoskopik İnceleme
- Görüntüleme Yöntemleri
- Diğer Testler

1.3.5.1. Klinik Belirtiler

KRS ve NP tanısı için geçerli klinik belirtiler majör ve minör belirtiler olarak sınıflandırılabilir. Majör belirtiler pürülan anterior nazal akıntı, pürülan posterior nazal akıntı, burun tıkanıklığı, yüzde ağrı ve dolgunluk hissi, hiposmi ve anosmidir.

Minör belirtiler ise baş ağrısı, kulak ağrısı ve dolgunluğu, ağız kokusu, dental ağrı, öksürük, ateş ve yorgunluktur (13).

Kinikte 12 haftadan fazla süren, iki veya daha fazla majör semptom varlığı veya bir majör semptomla beraber iki ve üstü minör semptom varlığı tanıda değerlidir (89).

1.3.5.2. Rinoskopik İncelemeler

Sinonazal patolojileri değerlendirmede en temel yöntem anterior rinoskopidir. Nazal kavitenin dekonjeste edilmeden ve edildikten sonraki muayenesi gerekir.

Nazal endoskopi NP tanısında ve tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde hastalığın tam olarak teşhisi, ciddiyeti, akıntının varlığı ve özelliği, poliplerin kaynaklandığı bölgeler rahatlıkla ortaya konabilir. Gerektiğinde kültür için materyal alınabilir. Anterior rinoskopiye göre daha iyi ve ayrıntılı bir görüntü sağlamaktadır. Uygulama sırasında nadiren hafif kanamalara ve vazovagal senkopa yol açabilmektedir (13).

1.3.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Genel olarak tanıda hikaye ve nazal endoskopi yeterli olsa da rekürren hastalık, komplikasyon şüphesi ve cerrahi planlanan hastalarda görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Bu yöntemler: düz grafiler, BT ve MRG'dir.

BT'nin üstünlüğü cerrahi öncesi paranazal sinüs anatomisi hakkında bilgi vermesi, hastalığın boyutu, ciddiyeti ve olası komplikasyonlarının cerrahi öncesi tanımlanmasıdır.

MRG kemik anatomiyi ortaya koymakta BT kadar iyi olmasa da; mukozal inflamasyonu, intrakraniyal ve intraorbital kompartmana yayılımı göstermede daha üstün bir tekniktir (13).

1.3.5.4. Diğer Testler

Tanıya yardımcı olan bu testler (89).

-Alerji testleri

- Rinomanometri ve akustik rinometri
- Mukosilier klirens testleri
- Olfaktör testler
- Nazal sitoloji
- Genetik testler

1.3.6. Tedavi

NP tedavisinin amacı:

- 1-Polipleri küçültmek veya tamamen ortadan kaldırmak
- 2-Nazal havayolunu normal solunuma açmak
- 3-Sinüslerin normal ventilasyon ve drenajını sağlamak
- 4-Semptomları ortadan kaldırmak
- 5-Koku duyusunu yeniden sağlamak
- 6-Poliplerin tekrar oluşmasını önlemektir.

Bu amaç için uygulanacak ideal tedavi ise:

- Hastalar tarafından rahat tolere edilebilir olmalı
- Ciddi yan etkisi olmamalı
- Normal burun anatomisinde ve nazal fonksiyonlarda değişikliğe neden olmayan bir tedavi olmalıdır (90).

NP primer tedavisi öncelikle medikal tedavidir. Bazı vakalarda cerrahiye ihtiyaç olsa da cerrahi öncesi ve sonrası yine agresif medikal tedavi gerekmektedir. Cerrahi tedavi olarak basit polipektomi'den total sfenoetmoidektomi'ye kadar giden cerrahi modaliteler uygulanır (91).

1.3.6.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavide kullanılan ajanlar:

- 1) Steroidler
- 2) Antibiyotikler
- 3) Aspirin desensitizasyonu
- 4) Antifungaller
- 5) Diğer ilaçlar

- Lökotrien antagonistleri
- İntranazal kapsaisin
- Antihistaminikler
- İntranazal lisin-asetilsalisilik asit
- İntranazal furosemid
- Anti interlökin 5 antikoru

Steroidler

Steroidler NP tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Topikal yada sistemik kullanılabilir. Primer olarak uygulanabileceği gibi cerrahi sonrası da uygulanabilir (92).

Steroid başta eozinofiller olmak üzere mast hücreleri, bazofiller, T lenfositleri ve antijen sunucu hücreler gibi enflamatuvar hücrelerde var olan spesifik sitoplazmik glukokortikoid reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin sayısını, yaşam süresini ve aktivitesini azaltarak multifaktöriyel etki gösteren antiinflamatuvar bir ajandır (93).

Topikal steroid kullanımı ile cerrahi sonrası nükslerin azaldığı tespit edilmiştir (92). Topikal steroidler T-lenfositlerin ve T-lenfositlerdeki sitokinlerin (IL-5, IL-6, IL-8 GM-CSF) sentezini inhibe eder. Ayrıca hem toplam eozinofil sayısı hem de aktive olmuş hücrelerin sayısını azaltırlar (93). Sistemik emilimi çok az olan topikal steroidlerin yan etkileri burunda irritasyon, yanma, hapşırma, kuruma veya nadiren kabuklanmadır. Kronik kullanım kapiller frajiliteyi artırır ve epistaksise neden olabilir. Nadiren de olsa septum perforasyonu komplikasyon olarak görülebilir (93).

Oral yolla veya depo formunda parenteral olarak kullanılabilen sistemik steroid tedavisi “medikal polipektomi” olarak da adlandırılmaktadır (5). Kısa süreli sistemik steroid kullanımı ile snare ile yapılan polipektomi etki açısından eşdeğerdir (94).

Pediyatrik hastalarda sistemik steroid gelişme geriliğine neden olabileceği için önerilmez. Sistemik steroid endojen kortizol yapımında baskılanmaya yol açabilir. Günlük 20-30 mg prednizolon veya eşdeğeri bir steroidin yaklaşık 5-7 gün süre ile kullanımında veya daha düşük dozlarda 30 güne kadar kullanımlarında belirgin hipotalamik-pituiter-adrenal aks baskılanması meydana gelebilir. Adrenal düzelme kısa süreli tedavilerde, tedavi kesilmesinden 1 hafta sonra meydana gelirken uzun

sürekli tedavilerde ise 1 yıl veya daha uzun süreli bir zamanda meydana gelebilir (95).

Tedavi olarak oral kortikosteroid almamış NP dokusunda kontrol mukozasına göre IL-5, eotaxin, ECP ve ilginç olarak albumin belirgin olarak artmıştır. Histolojik bulgular NP'de eozinofilik inflamasyon albumin deposizyonu arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Preoperatif oral kortikosteroid alan hastaların NP dokularında IL-5, eotaxin, ECP, albumin ve fibronektin konsantrasyonlarında azalma mevcuttur. Bu özellikle ECP ve albuminde daha belirgindir. Oral kortikosteroid tedavisinde eozinofil aktivasyonunun azalması ve albuminin ekstrasellüler matrikse ekstrasvazasyonu ve deposizyonunda azalmayla polip dokusunda azalmaya yol açmaktadır (36).

Antibiyotikler

Postoperatif dönemde profilaktik ya da antiinflamatuvar amaçla kullanılır. Özellikle makrolid grubu (Örn. klaritromisin 250-500 mg/gün) 2-3 ay süreyle kullanılabilir (96).

Aspirin Desensitizasyonu

Samter triadı tedavisi, izole NP hastalarına göre daha zordur. Bu yüzden bu hastalarda aspirin sensitizasyonu uygulanmaktadır. Donald Stevenson grubu tarafından desensitizasyon protokolü geliştirilmiştir (95). Aspirin desensitizasyonu kesildikten sonra 48-96 saat sonra hassasiyetin tekrar oluştuğu görülmüştür. Bu yüzden hayat boyu desensitizasyon gereklidir (95).

Aspirin desensitizasyonunda her gün önceleri 20 mg gibi küçük bir dozda aspirin verilerek, 650 mg aspirine karşı yan tesir olmadan alabilecek şekilde doz artırılarak uygulanır. Aspirin desensitizasyonu ile Lökotrien B₄ salınımı azalmaktadır. Aspirine karşı hassasiyet azaltıldıkça steroid ihtiyacı azalmaktadır (95).

Desensitizasyonun sinüs cerrahisi sonrası yapılması daha uygun görülmüştür. Özellikle tekrarlayan cerrahilere rağmen ciddi polipleri mevcut olan ve medikal tedaviye dirençli astımlı hastalarda önerilmektedir. En sık yan etkisi bronkospazm ve rinit benzeri belirtilerdir (95).

Antifungaller

Fungal antijenlere karşı oluşan inflamasyon, NP patogenezinde tam olarak ortaya konamasa da birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Fungal etiolojinin tam olarak ortaya konduğu hastalık alerjik fungal rinosinüzit olup antifungal immünoterapi ile yinelemelerin ve mukozal ödemin azaldığı saptanmıştır. Fakat literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Dört haftalık amfoterisin B ile nazal irrigasyon sonucunda hastaların %39'unda endoskopik olarak poliplerin kaybolduğu saptanmıştır. Fakat Benitez ve ark.'nın belirttiğine göre Ebbens ve Weschta yaptıkları çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalarda antifungal nazal sprey ve lavajların 2-3 aylık periyodlarla kullanımı sonrasında semptomlarda ve endoskopi skorlarında bir azalmaya neden olmadığını bildirmişlerdir (97).

Diğer İlaçlar

Zileuton 5-lipoksijenaz enzimini inhibe ederek, zafirlukast ve montelukast ise lökotrienlerin reseptörlere bağlanmasını engelleyerek etki eden lökotrien antagonistleridir. NP tedavisinde yeri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Parnes ve Chuma opere nazal polipozisli 36 hastada yaptıkları bir çalışmada, zileuton ve zafirlukast kullanımı ile NP'li hastaların %72'sinde klinik olarak düzelme saptamışlardır (98). Lökotrien antagonistlerinin özellikle araşidonik asit metabolizması yoluyla oluşan patolojilerde yararlı olduğu belirtilmektedir (93).

Acı biberde bulunan keskin bir madde olan kapsaisinin intranazal uygulaması ile NP hastalarında bir miktar başarı elde edilmiştir. Kapsaisin nörokinin salgısını engelleyerek nörojenik inflamasyonu baskılaması sonucu etki gösterdiği sanılmaktadır (99).

Antihistaminikler NP hastalarında alerjik semptomları azaltsa da, polip boyutları üzerine etkileri gösterilememiştir. İn vitro yapılan çalışmalarda, antihistaminiklerin TNF- α ve GM CSF salınımını inhibe ettikleri saptanmıştır (100). Alerjik zeminde ortaya çıkan NP dışında, antihistaminikler birincil tedavide endike değildir (5).

Eozinofiller NP etiopatogenezinde rol alan temel inflamatuvar hücre grubudur. Astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada intravenöz yolla verilen anti IL-5 antikor uygulaması sonrasında dolaşımdaki eozinofil sayısında %100, havayolundaki

eozinofil sayısında ise %50 azalma olduğu tespit edilmiştir. Fakat astım belirtilerinde bir azalma tesbit edilmemiştir. Benzer bir çalışma NP hastaları üzerine yapılmış, sonuç olarak endoskopik ve belirti puanlarında anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir (101).

1.3.6.2. Cerrahi Tedavi

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi tanımı, ilk defa ABD'de Kennedy, Avrupa'da Stammberger tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır. Gelişmekte olan görüntüleme yöntemleri ve enstrümantasyon sayesinde sağlıklı mukozanın maksimum korunabildiği, hastalıklı sinüslerin doğal ostiumları açılacak şekilde fonksiyonel cerrahiler uygulanmaya başlanmıştır (102).

NP'ler öncelikli olarak medikal olarak tedavi edilmeye çalışılır. Cerrahi müdahaleler altta yatabilecek olan bu etiolojik mekanizmaları düzeltemeyeceğinden dolayı cerrahi gereken vakalarda dahi cerrahiden önce ve sonra agresif medikal tedavi gerekmektedir (93).

Medikal tedaviye yeterince cevap veremeyen ve devamlı veya rekürren enfeksiyon atakları geçiren bu hasta grubunda cerrahi tedavi göreceli olarak endikedir. Kesin endikasyonlar ise orbital, intrakraniyal veya septik komplikasyonların olduğu durumlar, paranazal malign bir tümörden şüphelenilmesidir (93).

Cerrahinin zamanlaması hep bir tartışma konusudur. Önerilen, en az 1 aylık medikal tedavi denenmeden cerrahi uygulanmaması şeklindedir (101). Genel olarak NP hastalarının yaklaşık 1/3'ü cerrahi tedaviye ihtiyaç duymaktadır (101). Cerrahinin amacı ise NP'lerin çıkarılması ve hastalıkla ilişkili tüm sinüslerin açılması olduğu kadar etiolojik olarak NP'lerin oluşmasında rol sahibi olabileceği varsayılan mekanik ostrüksiyonların da ortadan kaldırılmasıdır (93).

Cerrahi yöntemler intranazal polipektomi, intranazal etmoidektomi, transantral etmoidektomi, Caldwell-Luc ameliyatı, eksternal fronto-etmo-sfenoidektomi ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi olarak sınıflandırılabilir (93). Ancak günümüzde fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmaktadır.

2) GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi-Cerrahi-İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 7/4/2009 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği'nde NP tanısı nedeniyle ameliyat edilen hastalar çalışma grubu olarak dâhil edilmiştir. NP hastaları sistemik steroid kullanımı olmayan, immünohistokimyasal çalışma için yeterli polip dokusu olan, ardışık ameliyat edilen hastalardan seçilmiştir. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme için bu hastalara ait NP dokularının parafin blokları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan elde edilerek tüm immünohistokimyasal analizler bu bloklardan hazırlanan kesitler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Üst solunum yollarını (sinüsler dahil) ilgilendiren nonspesifik ve spesifik (granüloamatöz inflamasyon) inflamatuvar hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma grubundaki hastalar, NP için cerrahi öncesi 1 ay boyunca herhangi bir sistemik tedavi verilmemiş hastalardır. Çalışma grubuna 20 hasta dahil edilmiştir.

Kontrol grubu astım, alerjik, inflamatuvar ve granüloamatöz hastalık hikayesi olmayan, septum deviasyonu veya obstrüktif nazal deformite nedeniyle operasyon kararı alınan hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubundaki hastalardan genel anestezi uygulaması sonrasında alt konka mukozasından biyopsi doku örneği alınmıştır.

Çalışma ve kontrol grubundan alınan NP ve normal konka mukoza doku örnekleri rutin doku takip işlemleri sonrasında parafine gömülerek bloklanmış ve parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır. Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde polip dokularında ödem, miks iltihabi hücre infiltrasyonu, eozinofil lökosit infiltrasyonu, skuamöz metaplazi gelişimi değerlendirilmiş ve semikantitatif olarak derecelendirilmiştir. Kontrol grubunun konka mukoza örneklerinde de aynı parametreler için değerlendirme yapılmıştır.

İmmünohistokimyasal Analiz

İmmünohistokimyasal analiz hem çalışma grubu hem de kontrol grubunda parafin kesitler üzerinde uygulanmıştır. Parafin bloklardan hazırlanan 4

mikrometrelik kesitler önce 1 gece 65 santigrad derece sıcaklıktaki etüvde bekletildikten sonra ksilende deparafinize edildi. Deparafinize kesitler azalan alkol serisinden (sırasıyla %90, %80 ve %70' lik etil alkol) geçirildikten sonra antijen geri kazanma işlemi için kesitler sitrat tampon solüsyonu (Citrata Buffer (10X) Lab Vision) içerisine konarak, mikrodalga fırında 5 dakikalık iki devrede sırasıyla yüksek ve düşük enerjide kaynatıldıktan sonra oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Soğumadan sonra lamalar distile suda yıkandı. Lamaların kurumması sonrası hidropen kalemle kesitlerin etrafı çizilerek kesitler nonspesifik zemin boyanmasını engellemek için 10 dakika hidrojen peroksit uygulandı. Daha sonra sırasıyla ultra V blok ile doku kesitleri 20 dakika inkübe edildikten sonra TGF- β_1 antikoru, antikor dilüent ile 1/50 oranında dilüe edildikten sonra kesit üzerine uygulandı ve 1 saat primer antikor için inkübasyon uygulandı. Daha sonra da sırasıyla biotinle işaretli anti polivalan keçi serumu ve streptavidin peroxidase solüsyonu ile kesitler her bir basamakta 20 dakika olmak üzere inkübe edildi. Oluşan reaksiyonu göstermek amacıyla da AEC (amino etil karbazol) kromojen 15 dakika uygulandı. Zemin boyası için Mayer hematoksilen uygulandıktan sonra aköz kapama maddesi ile lam kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi ışık mikroskopunda yapıldı. Pozitif boyanma, mukozal epitelde, submukozal glandlarda, fibroblastlarda ve inflamatuvar hücrelerde pozitif reaksiyonun varlığı ya da yokluğu temelinde değerlendirildi. Boyanma şiddeti ve boyanan alanın yüzdesi şeklinde semikantitatif bir dereceleme yapılmadı.

Hematoksilen eozin boyalı kesitlerde semikantitatif derecelendirme sistemiyle değerlendirilen parametreler ile yukarıda belirtilen doku komponentlerindeki TGF- β_1 pozitif reaksiyon varlığı ya da yokluğu her iki grupta (kontrol ve çalışma grubu) kendi içinde ve gruplar arasında uygun istatistiksel analiz ile karşılaştırılarak anlamlı olabilecek ilişkiler açısından istatistiksel analizi yapıldı.

Çalışmamızdaki tüm değişkenler niteliksel verilerden oluşmaktaydı. Bu yüzden değişkenler arası karşılaştırılmalarda 2X2 düzenlerde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bu testin uygulanamadığı durumlarda (herhangi bir göze'de beklenen frekanslar 5'ten küçük olduğunda) Fisher Kesin Ki-Kare testi uygulanmıştır.

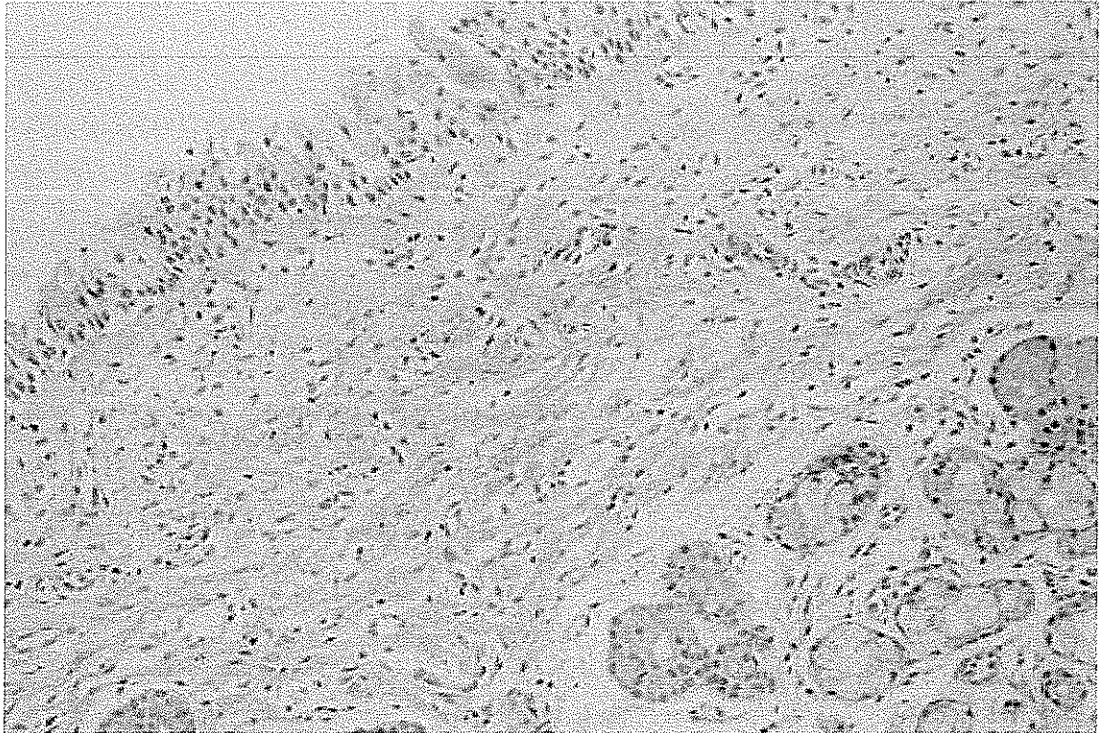
Yine niteliksel verilere ilişkin değişkenler arasındaki ilişkilere Korelasyon Analizi (Spearman Rho Katsayısı) ile bakılmıştır.

3. BULGULAR

NP'li hastalar, 12 ile 72 yaşları arasında olup yaş ortalaması 37,35 idi. Kontrol grubundaki olguların yaşları ise 25 ile 58 arasında ve yaş ortalaması 27,1 idi.

Çalışma grubundaki hastaların 15'i erkek (%75), 5'i kadın (%25) idi. Kontrol grubunda 16 erkek (%80), 4 kadın (%20) mevcuttu. Çalışma grubunda alerjisi olan hasta sayısı 6 (%30) idi. Ondört hastada (%70) ise alerji yoktu. Çalışma grubunda 5 hasta (%25) sigara içiyordu, kontrol grubunda ise 4 hasta (%20) sigara kullanıcısıydı.

Çalışma grubunda daha önce NP nedeniyle bir kez operasyon geçiren hasta sayısı 7 (%35), iki kez operasyon geçiren hasta sayısı 1 (%5) ve daha önce bu nedenle operasyon geçirmeyen hasta sayısı 12 (%60) idi. Nazal steroid kullanımı 15 hastada (%75) mevcutken 5 hastada (%25) yoktu.



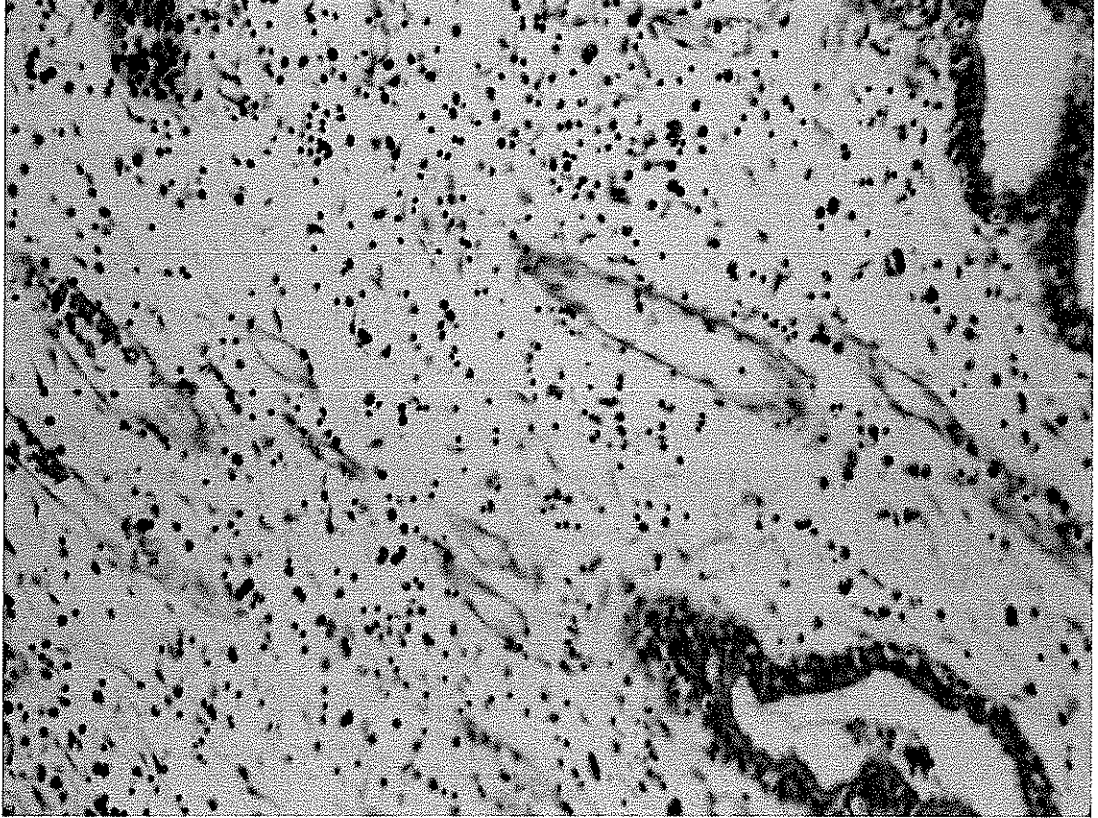
Resim 1: Kontrol grubunda nazal mukoza yüzeyinde respiratuar epitel ile döşenme ve submukozal glandların görünümü (Hematoksilen-eozin, X10)

Kontrol grubunda hematoksilen-eozinle boyama ile dokuların hiçbirinde ödem tespit edilmedi. Çalışma grubunda ise tespit edilen ödemin şiddetine göre

ödem yok, hafif ödemli doku, orta şiddetli ödemli doku ve şiddetli ödemli doku olarak 4 gruba ayrıldı. Sonuçlar tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hematoksilen-eozinle boyalı dokularda ödem şiddeti.

Çalışma Grubu	Ödem			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Sayı	1	2	3	14
Yüzde	%5	%10	%15	%70



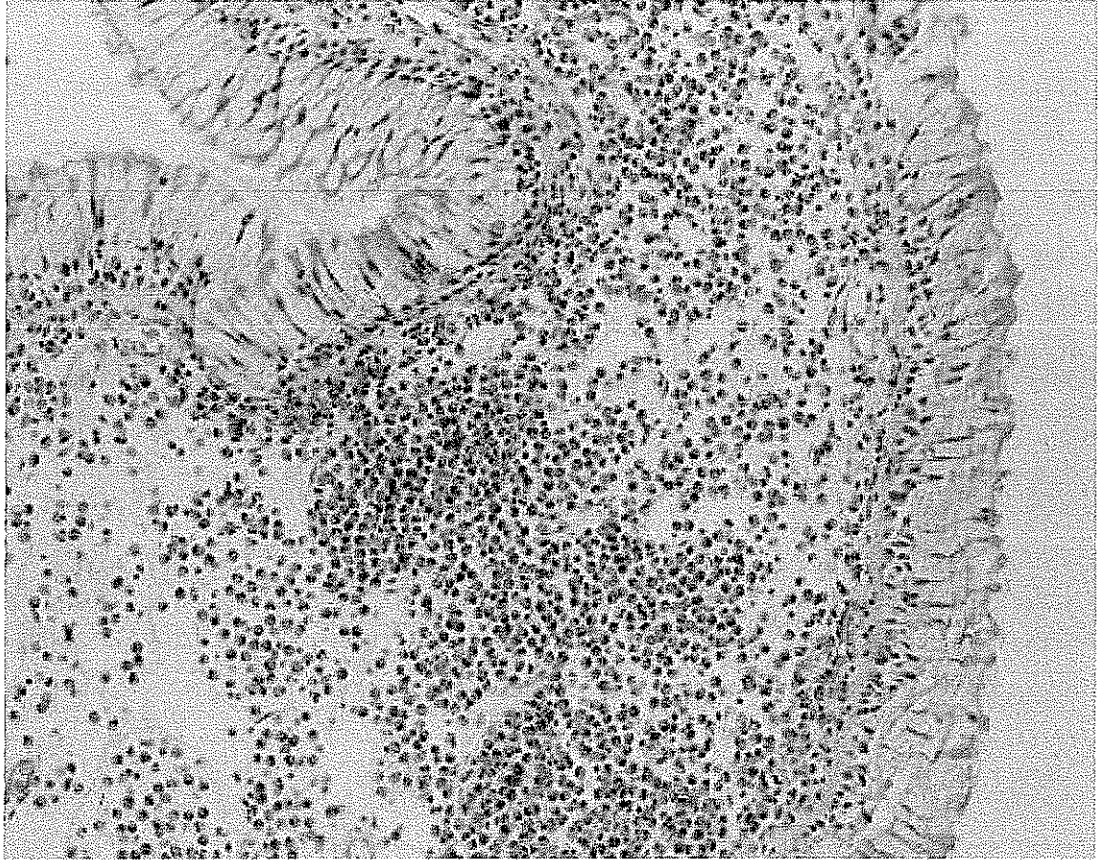
Resim 2: NP doku örneğinde ödemli stromada lenfoplazmositer ve eozinofil lökositik hücre infiltrasyonu (Hematoksilen-eozin X 20).

Dokuda eozinofillerin varlığı değerlendirildiğinde hematoksilen-eozin boyamada kontrol grubunda preparatların hiçbirinde eozinofili görülmedi. Çalışma grubunda ise aynı boyamada eozinofillerin görülme oranı tablo 3’de verilmiştir. Hafif eozinofiliden kastımız dağınık halde bulunması, orta eozinofiliden kastımız

küçük kümeler oluşturması ve şiddetli eozinofiliden kastımız ise yoğun kümeler oluşturmasıydı.

Tablo 3. Çalışma grubunda hematoksil-eozinle polip dokusunda eozinofil yoğunlukları.

Çalışma Grubu	Eozinofil			
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Sayı	2	7	8	3
Yüzde	%10	%35	%40	%15



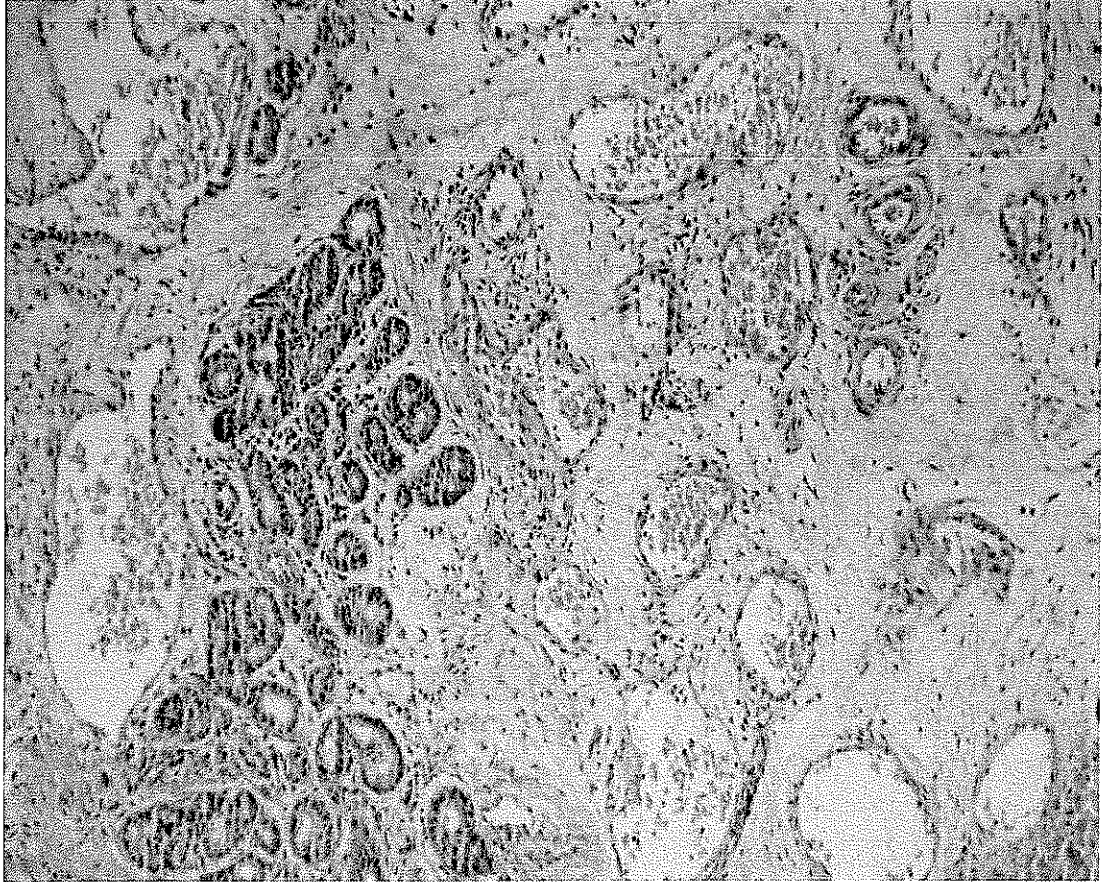
Resim 3: NP doku örneğinde şiddetli stromal ödem ve ağır eozinofil lökositik infiltrasyon (HE, X20).

Hem çalışma hem de kontrol grubundaki dokuların hematoksil-eozinle boyanmalarıyla dokularda değişen miktarlarda miks inflamatuvar hücreler

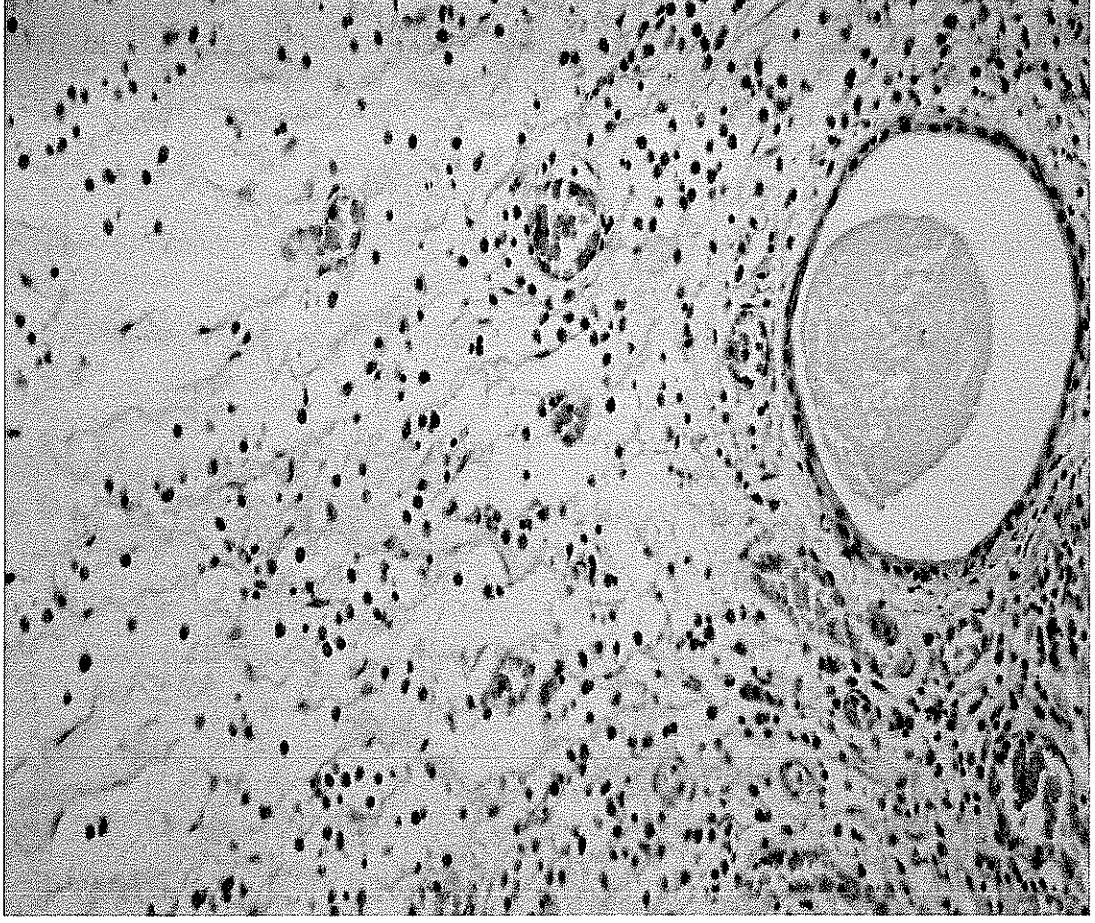
görülmüştür. Bunların görülme miktarları tablo 4’de verilmiştir. Ki-kare testine göre gruplara göre hematoksilen eozinle boyanan miks inflamatuvar hücre yoğunlukları dağılımları arasında fark önemlidir. ($\chi^2=13.886$, $p=0.003$)

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarında miks inflamatuvar hücre yoğunlukları.

		Miks İnflamatuvar Hücre			
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Çalışma	Sayı	0	6	8	6
	Yüzde	%0	%30	%40	%30
Kontrol	Sayı	8	8	2	2
	Yüzde	%40	%40	%10	%10



Resim 4: Kontrol mukoza doku örneğinde submukozal kavernöz vasküler yapılar ile reaktif hafif miks karakterde iltihabi hücre infiltrasyon (HE, X20).



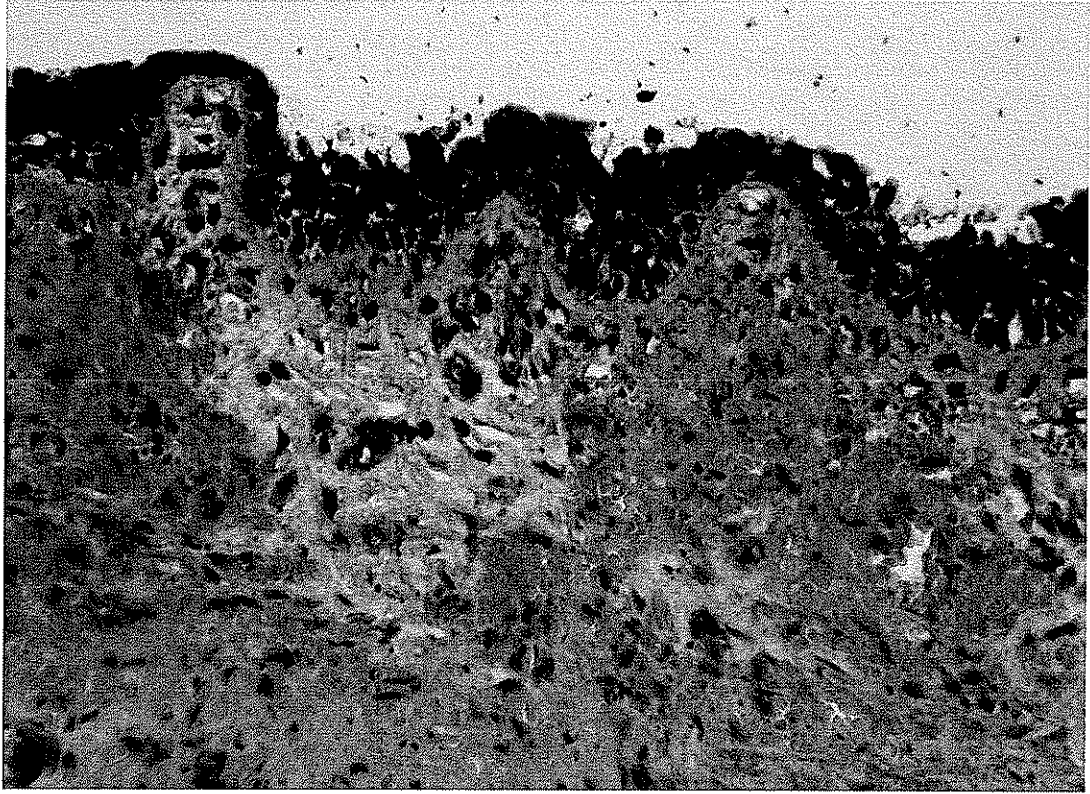
Resim 5: NP doku örneğinde submukozal kavernöz vasküler yapılar ile reaktif hafif miks karakterde iltihabi hücre infiltrasyon (HE, X20).

Hematoksilen-eozinle boyanan kontrol ve çalışma grupları preparatlarının hiçbirinde skuamöz displazi veya bazal membran kalınlaşması görülmedi.

Hem çalışma hem de kontrol grubunda immünohistokimyasal boyama ile epitelde boyanma olup olmadığı karşılaştırıldı. (Tablo 5) Ki-kare testine göre istatistiksel olarak fark önemsiz olarak görüldü ($\chi^2=0.533$, $p=0.465$).

Tablo 5. İmmünohistokimyasal boyama ile epitel boyanması.

Gruplar		Epitelde Boyanma	
		Boyanma yok	Boyanma var
Çalışma	Sayı	6	14
	Oran	%30	%70
Kontrol	Sayı	4	16
	Oran	%20	%80

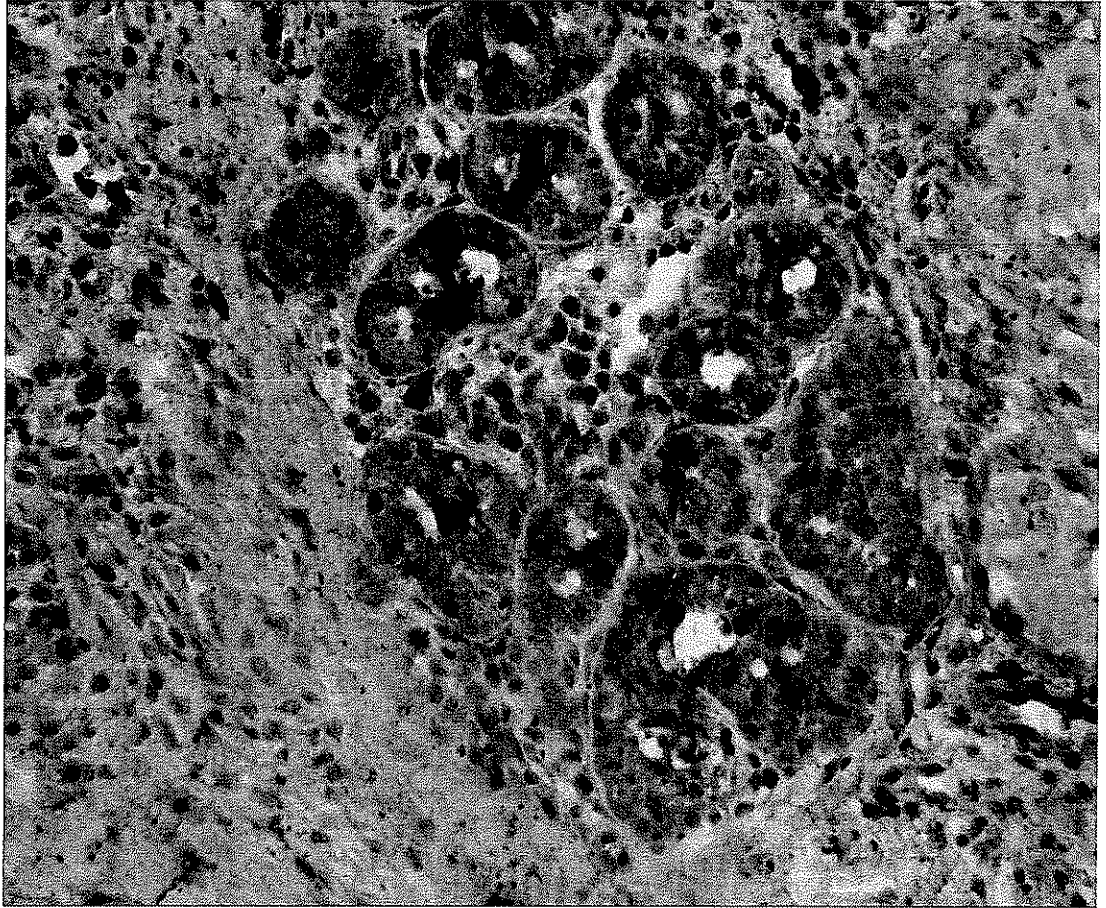


Resim 6: NP doku örneğinin yüzeyini örten respiratuar epitelde kuvvetli TGF- β_1 ekspresyonu (AEC, X20)

İmmünohistokimyasal boyama ile hem çalışma hem de kontrol grubunda glandlarda boyanma mevcuttu ve oranları tablo 6'daki gibiydi. Ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz olarak tespit edildi. ($\chi^2=0.440$, $p=0.507$)

Tablo 6. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile glandlardaki boyanma.

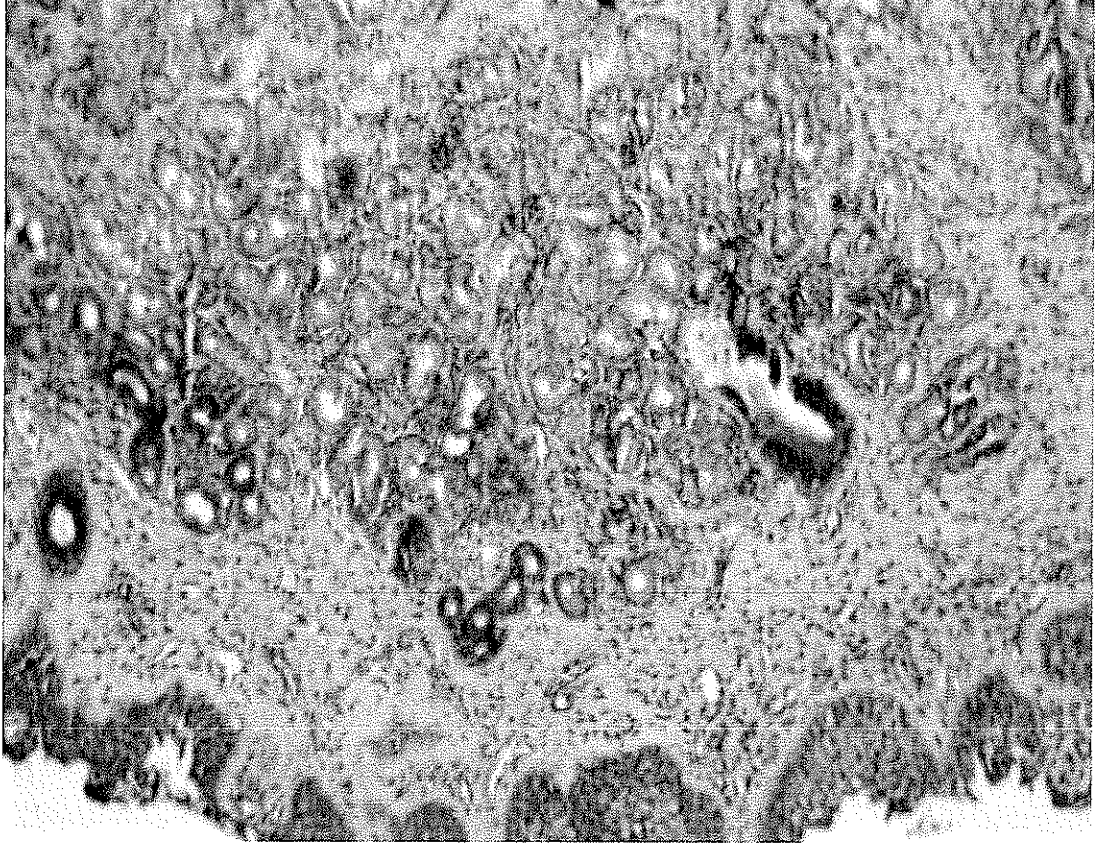
Gruplar		Glandlardaki Boyanma	
		Boyanma yok	Boyanma var
Çalışma	Sayı	8	12
	Oran	%40	%60
Kontrol	Sayı	6	14
	Oran	%30	%70



Resim 7: NP stromasındaki mukozal glandlarda sitoplazmik TGF- β_1 ekspresyonu (AEC, X40)

İmmünohistokimyasal boyama ile hem çalışma hem de kontrol grubunda fibroblastlarda boyanma mevcuttu ve oranları tablo 7'deki gibiydi. Fisher kesin ki-

kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz olarak tespit edildi. ($p=0.235$)



Resim 8: Kontrol mukoza doku örneğinde glandlarda TGF-B₁ ekspresyonu (AEC, X10).

Tablo 7. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile fibroblastlardaki boyanma

Gruplar		Fibroblastlardaki Boyanma	
		Boyanma yok	Boyanma var
Çalışma	Sayı	14	6
	Oran	%70	%30
Kontrol	Sayı	18	2
	Oran	%90	%10

İmmünohistokimyasal boyama ile hem çalışma hem de kontrol grubunda inflamatuvar hücrelerde boyanma mevcuttu ve oranları tablo 8'deki gibiydi. Ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak önemli olarak tespit edildi. ($\chi^2=8.120$, $p=0.004$)

Tablo 8. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi ile inflamatuvar hücrelerin boyanması.

Gruplar		İnflamatuvar Hücre Boyanması	
		Boyanma yok	Boyanma var
Çalışma	Sayı	6	14
	Oran	%30	%70
Kontrol	Sayı	15	5
	Oran	%75	%25

Basit korelasyon analizi (Spearman korelasyon katsayısı tekniği) ne göre çalışma grubunda hematoksilen eozinle boyanan preparatlarda ödem ile eozinofili mevcudiyeti arasında pozitif yönde kuvvetli ve önemli ilişki var. ($r=0.601$, $p=0.005$) Çalışma grubunda miks inflamasyon ile eozinofili arasında negatif yönde, zayıf ama önemli ilişki vardır. ($r=-0.451$, $p=0.046$)

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması, glandların boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında eozinofil yoğunluğu arasında ilişki yoktur ($r=-0.02$, $p=0.933$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada fibroblast boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında eozinofil yoğunluğu arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r= 0.170$, $p=0.473$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada inflamatuvar hücre boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında eozinofil yoğunluğu arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r=0.421$, $p=0.065$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada gland boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında ödem yoğunluğu arasında negatif yönde kuvvetli ve önemli ilişki vardır ($r=-0.525$, $p=0.017$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada fibroblast boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında ödem yoğunluğu arasında ilişki yoktur ($r=0.023$, $p=0.922$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada inflamatuvar hücre boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında ödem yoğunluğu arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r=0.386$, $p=0.93$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması, gland boyanması ve fibroblast boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında miks inflamasyon yoğunluğu arasında ilişki yoktur ($r=0.00$, $p=1.00$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada inflamatuvar hücre boyanması ile hematoksilen-eozin boyamasında miks inflamasyon yoğunluğu arasında negatif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r= -0.423$, $p=0.063$).

Çalışma grubunda Hematoksilen-eozinle boyalı preparatlarda eozinofil ile miks inflamasyon arasında negatif yönde zayıf ama önemli bir ilişki vardır ($r= -0.451$, $p=0.046$).

Çalışma grubunda Hematoksilen-eozinle boyalı preparatlarda miks inflamasyon ile ödem arasında negatif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r=-0.325$, $p=0.162$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması ile gland boyanması ($r=0.138$, $p=0.574$), epitel boyanması ile fibroblast boyanması ($r=0.429$, $p=0.59$), fibroblast boyanması ile gland boyanması arasında ($r=0.312$, $p=0.181$) pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır.

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması ile inflamatuvar hücre boyanması arasında istatistiksel olarak ilişki yoktur ($r=0.048$, $p=0.842$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada inflamatuvar hücre boyanması ile gland boyanması arasında ilişki yoktur ($r=0.89$, $p=0.709$).

Çalışma grubunda immünohistokimyasal boyamada fibroblast boyanması ile inflamatuvar hücre boyanması arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r=0.190$, $p=0.421$).

Kontrol grubunda hematoksilen-eozinle boyamada miks inflamasyon ile immünohistokimyasal boyamadaki epitel boyanması ($r=-0.232$, $p=0.325$), gland

boyanması ($r=-0.122$, $p=0.610$), fibroblast boyanması arasında ($r=-0.124$, $p=0.603$) negatif yönde zayıf ve önemsiz ilişki bulunmuştur.

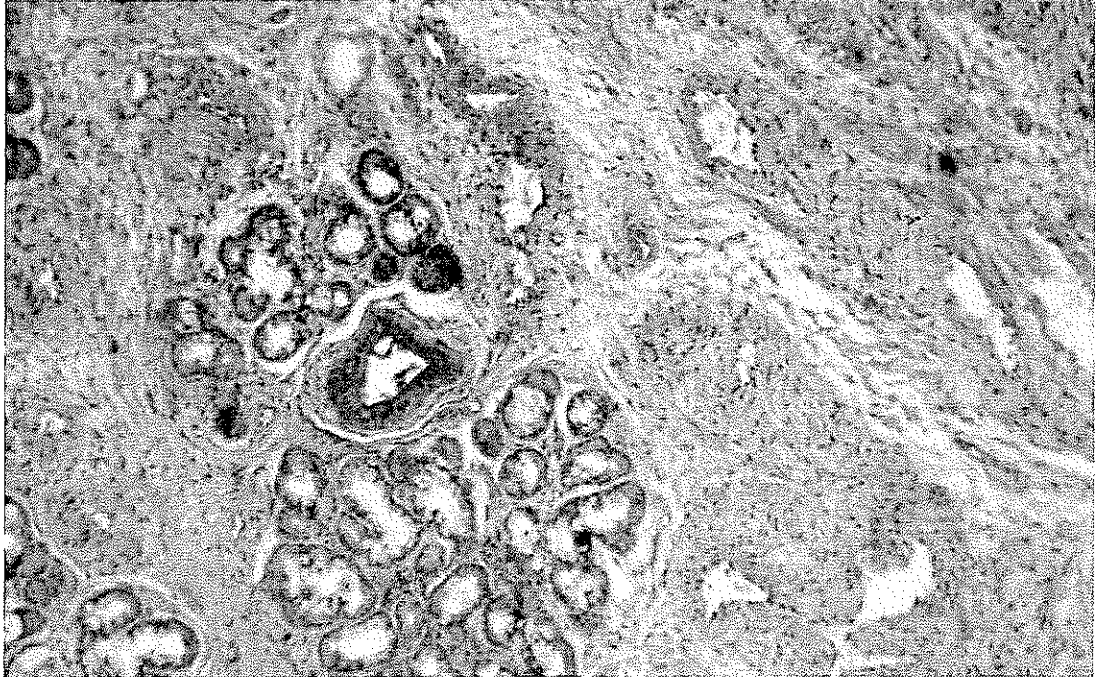
Kontrol grubunda hematoksilin-eozinle boyamada miks inflamasyon ile immünohistokimyasal boyamadaki inflamatuvar hücre boyanması arasında pozitif yönde, zayıf ama önemli ilişki bulundu ($r=0.472$, $p=0.036$).

Kontrol grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması ile gland boyanması arasında pozitif yönde kuvvetli ve önemli ilişki vardır ($r= 0.491$, $p=0.028$).

Kontrol grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması ile fibroblast boyanması arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır ($r=0.167$, $p=0.482$).

Kontrol grubunda immünohistokimyasal boyamada epitel boyanması ile inflamatuvar hücre boyanması arasında ilişki yoktur ($r=0.00$, $p=1.00$).

Kontrol grubunda immünohistokimyasal boyamada fibroblast boyanması ile gland boyanması arasında ($r=0.218$, $p=0.355$), inflamatuvar hücre boyanması ile gland boyanması arasında ($r=0.126$, $p=0.597$), fibroblast boyanması ile inflamatuvar boyanması arasında ($r= 0.192$, $p=0.416$) pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki vardır.



Resim 9: Kontrol mukoza doku örneğinde stromada yoğun ödem ve TGF-B₁ ekspresyonu (AEC, X20).

4. TARTIŞMA

NP histolojik olarak eozinofil ve nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize üst hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Eski çağlardan beri bilinen bir hastalık olmasına rağmen etiopatogenezi halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

NP, tek başına olabildiği gibi alerji, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi, aspirin intoleransı ve astım gibi rahatsızlıklarla ilişkili olan multifaktöryel bir hastalıktır (37).

NP dokusu histolojik olarak solunum epiteli ile kaplanmış ödematöz konnektif dokudan ibarettir. Erken dönem ve olgunlaşmamış polipin esas histolojik özelliği ECM tabakasında pseudokist oluşumu ve az miktarda fibrozisdir (103).

NP'deki inflamasyonun temel özelliği doku eozinofilisinin varlığı ve ilişkili inflamatuvar medyatörlerin salınımıdır (104).

NP'de bir takım patofizyolojik değişiklikler görülür. Epitelyal tabakada proliferasyon, glandüler hiperplazi, BM'da kalınlaşma, ödem, stromal fibrosis, anjiogenezis ve stroma tabakasında hücrel infiltrasyon gibi (105). Subepitelyal bölgede vakaların %80'inden fazlasında eozinofilik inflamasyon vardır. Bununla birlikte eozinofilik olmayan NP de bulunmakta ve bunların dikkatli şekilde ayrılması gerekmektedir (36).

Üst hava yollarındaki inflamatuvar olay, NP'nin etiolojisi ve patogenezinde önemli role sahiptir (106). NP oluşumunda birçok hipotez öne sürülse de inflamatuvar mediatörlerin artması en sık suçlanan ve gündemde olan faktör gibi görülmektedir. Son yıllarda inflamatuvar mediatörlerin salınımı ve hücrel özelliklerinin ortaya konması ile NP patogenezinin aydınlatılmasında önemli adımlar atılmıştır.

NP'deki inflamasyonun temel özelliği doku eozinofilisinin varlığı ve ilişkili inflamatuvar mediatörlerin salınımıdır (104). Eozinofiller alerjik inflamasyon, astım ve parazitlere karşı gelişen immün reaksiyonlara bağlı gelişen hastalıklarda görev alan granülositik lökositlerdir. İnflamasyonda IL-16 ve RANTES gibi iki önemli mediatör salgılanarak hem kendisini hem de CD4+ lenfositlerin göçünden ve immün yanıtın yükseltilmesinden sorumludurlar (70). Yapılan çalışmalarda doku eozinofilisi ile hastalığın şiddeti arasında paralellik olduğu bildirilmiştir (107). Hastalığın

yaygınlığının paranazal BT kullanılarak değerlendirildiği çalışmalarda; yaygınlık arttıkça doku eozinofilisinin arttığı belirtilmektedir (107).

Literatür incelendiğinde doku eozinofilisinin genellikle dokuda sayısal olarak eozinofil oranı veya aktive olmuş eozinofili yüzdesi olarak iki farklı yöntem kullanılarak yapıldığı gözlenmiştir (108). Bizim çalışmamızda doku eozinofilisi sayısal olarak değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastalarda doku eozinofilisi, artmış olarak saptanırken kontrol grubunda eozinofili saptanmadı. Bu sonuç polip dokusundaki eozinofil aktivasyonundaki artışı desteklemekte ayrıca nazal kavitede sağlıklı mukozada ise bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

Zachary ve ark.(5) KRS'li hastaların nazal mukozalarını inceledikleri çalışmada 147 histopatolojik örnek incelediler ve örneklerin %44,9'unda NP, %38,1'inde astım, %10,2'sinde ASA intoleransı, %27,2'si ise alerjik rinit ile birliktelik tespit ettiler. Histopatolojik incelemede mukozal eozinofiliyi %78,9 olarak saptadılar. Mast hücresi, plazma hücresi ve makrofajları sırasıyla %1,2, %99,3 ve %4,1 olarak buldular. Epitelyal belirteçlere göre ortalama goblet hücrelerin tüm hücrelere göre yüzdesi %19,9, BM >5µm den fazla kalınlaşması %49,7 ve skuamöz metaplazi tüm hastaların % 53,1'i olarak tespit ettiler. Majör olarak tüm spesmenlerde subepitelyal ödem (%41,5) ve mukozal fibrozis (%40,8) gördüler. Spesmenlerin %100'ünde lenfosit, %49,7'sinde eozinofil ve %0,7'sinde nötrofil mevcuttu ve mukozal eozinofiliyi hastalığın şiddeti ile ilişkili buldular (110). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kontrol grubunda hiç ödem ve eozinofili bulunmazken, çalışma grubunda 20 tanesinin 2'sinde (%10) hafif ödem, 3'ünde (%15) orta derecede ve 14'ünde (%70) ise şiddetli ödem tespit edildi. Yine çalışma grubunda 7 spesmanda (%35) dağınık şekilde, 8 spesmanda (%40) küçük kümeler yapmış şekilde ve 3 spesmanda (%15) büyük kümeler yapmış şekilde eozinofil tespit ettik. Bu da literatürlerdeki NP dokusunda ödem ve eozinofili yoğunluğu ile uyumlu çıktı. Çalışma hastalarının spesmenlerinin hiçbirinde skuamöz metaplazi tesbit etmedik. Çalışmamızda ayrıca çalışma grubunda Hematoksilen-eozinle boyalı preparatlarda eozinofil ile ödem arasında pozitif yönde kuvvetli ve önemli ilişki bulunmuştur. Çalışma grubunda Hematoksilen-eozinle boyalı preparatlarda eozinofil ile mikts inflamasyon arasında negatif yönde zayıf ama önemli bir ilişki tespit ettik.

Patogeneizde diğer önemli bir husus ise eozinofillerin doku hasarına,

inflamasyona ve polip oluşumuna nasıl yol açtığıdır. Eozinofil göçü, birçok inflamatuvar sitokin tarafından tetiklenmektedir. Bu sitokinler eozinofillerden özellikle ECP ve nötrofil elastaz gibi toksik mediatör salınımına neden olmakta, bu da doku hasarına sebebiyet vermektedir. İnflamatuvar mediatörler arasındaki bu karmaşık ilişki halen tam olarak ortaya konamamıştır (77,111). Sitokinler bağışıklık yanıtı oluşumunda sinyal taşıyan moleküller olarak görev alan hücre içi mesaj ileten mediatörlerdir. Bağışıklık sisteminde ortaya çıkan mediatörlerin aktivasyonu, degranülasyonu ve farklılaşmasından sorumludur (112). NP'de var olan bu doku eozinofilisi, sitokinlerin rol oynadığı immünolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. NP ve doku eozinofilisi ile ilişkili sitokinler IL-1,3,4,5,6,8,11,16, GM-CSF, RANTES, eotaxin, TGF- β ve TGF- α 'dır (113). Bu sitokinlerin eozinofillerin güçlenmesi, aktivasyonu ve yaşam süresine önemli etkileri mevcuttur (69).

TGF- β doku yeni yapılanmasında (remodeling) görev alan önemli bir büyüme faktörüdür. Yapısal veya inflamatuvar hücrelerin aktivasyonundaki kemotaksis sürecinin hemen hemen tüm safhalarında etkilidir (103). TGF sitokin ailesinin bir üyesi olmakla beraber, inflamasyon ve neoplazmin gelişimi ve indüklenmesinde anahtar rol oynar. (69). Pek çok hücre kültürü ve hayvan modellerinde TGF- β 'nın kronik inflamasyon reaksiyonunda, ekstrasellüler matriks birikiminde, epitelyal büyüme ve farklılaşmadaki majör rolü son zamanlarda vurgulanmaktadır (114). TGF- β 'nın immünregülatör rolü bilinmektedir. Bunu bir kısım sitokinlerin salınımını aktive ederek, bir kısmını ise inhibe ederek yapar (69). TGF- β 'nın, NP dokusunda inflamasyonu şiddetlendirerek ve fibrozisi stimüle etmede belirgin bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (69). TGF- β potent fibrojenik sitokindir, ekstrasellüler matriks formasyonunu stimüle eder ve fibroblastlar için kemoatraktandır. Ama genel olarak inflamatuvar hücrelerin büyümesini ve aktivasyonunu inhibe etmektedir (36). TGF- β solunum dokusunda fibrozise yol açar ve fibroblastik aktivitede pro-inflamatuvar ayarlayıcı özelliği dikkat çekicidir (40). Fibroblastlar NP dokusunun stromasında bulunurlar ve aktif olarak ECM'nin toplanmasıyla ilişkilidirler (40). Bu düşünceye göre KRS'de; fibroblast proliferasyonu ve konnektif doku depozisyonuna katkıda bulunduğu gözlemlenmektedir (40). Yapılan bir çalışmada NP'den elde edilmiş dokuda TGF- β_1 varlığında, fibroblast proliferasyonunun stimüle edilmemiş dokuya göre daha fazla

olduğu gösterilmiştir (40). Sime ve ark. rat akciğerinden TGF- β_1 süresiz salınımının sonucunda uzamış ve şiddetli pleural ve interstisyel fibrozis geliştiğini göstermişlerdir (40). Fibronektin, prokollajen, TGF- β_2 ve VEGF'ün istatistiksel olarak artışı TGF- β_1 ile birlikte (40). NP ve idiopatik pulmoner fibrozisin her ikisinin de özelliği stomada çeşitli derecelerde fibrozis ile birlikte BM kalınlaşmasıdır (115). TGF- β bu yapısal değişiklikle doğrudan ilişkili olabilir. TGF- β 'nın kollajen dopsizyonunu stimule etme yeteneği belki de diğer sitokinlerin varlığında olabilmektedir (115).

NP dokusundaki eozinofiller TGF- β s izoformları ve onların reseptörlerini salgılayabilirler (69). Dokuda eozinofiller makrofajlardan daha sık görülse de TGF- β makrofajlarda eozinofillerden daha sık tesbit edilmektedir (114). Ancak yine de eozinofillerin NP dokusundaki TGF- β 'nın önemli bir kaynağı olduğu düşünülmektedir (36). Diğer verilere göre ise TGF- β düşük konsantrasyonu eozinofil konsantrasyonunu indüklemekle birlikte yüksek konsantrasyonu eozinofil yaşamını azaltır, bunu da IL-5, IL-3 ve GM-CSF vasıtası ile yapmaktadırlar (36). Eozinofilden TGF- β ve IL-5 üretimi arasında bir denge olduğu gösterilmiştir. TGF- β 'nın hematopoetik regülasyon mekanizmasındaki etkisini IL-5'in işini engelleyerek ve hücre ölümünü programlayarak yaptığı anlaşılmıştır (36). Normal nazal mukoza ile NP dokusunun karşılaştırıldığı bu çalışmada normal nazal mukozaya kıyasla NP dokusunda yüksek konsantrasyonda IL-5 ve düşük konsantrasyonda TGF- β_1 bulunmaktadır (36). Başka bir çalışmada TGF- β 'nın IL-5 antagonizması yoluyla antiinflamatuvar etki gösterdiği, eozinofil hemostazına vasıta olabildiği ve eozinofil apoptozunu desteklediği belirtilmektedir (87).

NP dokusu içinde TGF- β 'nın reseptörleri ve lokal üretilmiş çeşitli düzeylerde TGF- β s isoformları (TGF- β_1 - β_2 - β_3) en az reseptörler kadar bulunmaktadır (69). Eisma ve ark. NP'li hastalarda immünohistokimyasal yöntemler kullanarak 36 vaka üzerinde yaptıkları eozinofil çalışmasında, TGF- β_1, β_3 'ü ve TGF- β (RI), TGF- β (RII) yi tüm eozinofillerde saptarken TGF- β_2 yi %72 oranında tespit ettiler (69). Hücrelerdeki boyanma şiddetini ise TGF- β (RI) > TGF- β (RII) > TGF- β_3 > TGF- β_1 > TGF- β_2 olarak belirlediler (69). TGF- β izoformları ve reseptörleri normal doku kesitlerinde de boyanmakla birlikte NP dokusundakine göre boyanma şiddetleri düşüktür (69). Çalışmamızda ise immünohistokimyasal boyamada epitelde ve gland

dokularında TGF- β boyaması ile Hematoksilin-eozinle eozinofili boyaması arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki tespit etmedik. Ancak immünohistokimyasal boyamada fibroblast ve inflamatuvar hücrelerdeki TGF- β boyaması ile Hematoksilin-eozinle eozinofili boyaması arasında pozitif yönde zayıf ve önemsiz ilişki tespit ettik.

İnflamatuvar NP dokusunda inflamatuvar nazal mukozaya göre TGF- β_1 'in salınımında belirgin artış olduğu, ayrıca inflamatuvar nazal mukozada da normal nazal mukozaya göre daha yüksek oranda salınım olduğu gösterilmiştir (40).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak immünohistokimyasal boyama ile inflamatuvar hücrede TGF- β boyanması NP'li olgularda %70 iken kontrol grubunda %25 idi. Bu sonuç enflamasyonda TGF- β 'nın rolü olduğunun bir göstergesi olabilir.

NP'in fibrotik kesitlerinde eozinofil, fibroblast ve mononükleer hücreleri artmış boyanmaları tespit edilmiş, ayrıca NP'de TGF- β_1 salınımında azalma gösterilirken TGF- β_2 izoformunun salınımında ise artma tesbit edilmiştir (69).

Mast hücreleri polibin pedikülünde ve komşu mukozada bulunurken erken basamaklarındaki polipte bulunmaz. Matür polipte ise herhangi bir birikim göstermeden bulunmaktadır (36). Miyofibroblast dağılımı ise kısıtlıdır. Pseudokistin yanındaki polipin sadece merkezindeyken, matür polipte ise dağılmış durumdadır (36).

Keishin Go ve ark. nazal mukoza ve NP dokusundan syndecan-1 ve TGF- β salınımıyla ilgili bir çalışma yaptılar. Çalışmada kan damarları, nazal gland ve inflamatuvar hücreler TGF- β için pozitifdir, fibroblast ise negatiftir (105). Epitelyum, silier hücreler, serömüköz gland, kan damarları endotel hücreleri pozitif boyanırken, bazal membran negatiftir (105). TGF- β için pozitif boyanan inflamatuvar hücreler subepitelyal bölgededirler. Pseudokist formasyonu olduğunda ise TGF- β için pozitif boyanır (105). Çalışmamızda immünohistokimyasal boyamada glandlarda, epitelde ve fibroblastlardaki TGF- β_1 boyanmasının çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında farkın önemsiz olduğunu, inflamatuvar hücrelerin TGF- β_1 ile boyanmasında ise istatistiki olarak anlamlı dercede fark olduğunu tespit ettik .

Temelde immünsüpresif etkisi olan bir sitokin olan TGF- β hücre proliferasyonuna yol açar, miyofibroblast diferansiasyonuna ve ekstrasellüler matriksin depozisyonunu değiştirmede görev almaktadır (103). Epitelyal hücre

rejenerasyonu, inflamasyon ve doku tamiri gibi çeşitli olaylarda da rol oynamaktadır (87). ECP gibi eozinofil granüle proteininin hayvan modellerinde intravasküler permeabiliteyi artırdığı gösterilmektedir. Yüksek ECP konsantrasyonu ile birlikte yüksek albümin konsantrasyonunun NP dokusunda kontrol mukozasına göre yüksek olduğu gösterilmiştir, bu da eozinofillerin plazma sızıntısını indükleyebileceği hipotezini desteklemektedir (36).

Normal doku örneği ve tedavi edilmemiş polip örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada eotaxin, ECP ve albümin polip dokusunda belirgin olarak daha fazla gözlemlenmesine rağmen TGF- β_1 belirgin olarak daha düşük tespit edilmiştir. Fibronektin, hyalürik asit ve LTC₄/D₄/E₄ seviyeleri arasında fark görülmemiştir (36). Tedavi edilmemiş NP doku örneğindeki IL5 ve eotaxin miktarı ECP ile koreleyken, albümin miktarı da fibronektin ile korele bulunmuştur (36). Oral kortikosteroid tedavisi almış polip dokusunda IL-5, eotaxin, ECP, albümin ve fibronektin konsantrasyonu ECP ve albümin için önemli düzeylere ulaştığı anlaşılmaktadır (36). Oral kortikosteroid tedavisi eozinofil sayısı ve aktivasyonunu düşürmenin yanında hastalarda IL-5 süpresyonuna neden olur, bu da eozinofil aktivasyonunun azalmasına yol açar. ECP seviyesini belirgin olarak süprese ettiği kanıtlanmıştır (36). Bu eozinofilik aktivasyonla birlikte albümin depozisyonunun oral kortikosteroid tedavisi ile azaltılabileceği açıkça ispatlanmış, bu da NP'de küçülmeye yol açacağı anlamına gelmektedir (36). Hasta spesmenlerinde normal spesmenlere göre 4 kat fazla TGF- β_1 seviyesi gösterilmiştir, TGF- β_2 seviyesinde ise yine normal mukozaya göre 10 kat farklılık gösterilmektedir (69).

Birden fazla kez polipektomi yapılan hastalarda total TGF- β (TGF- β_1 +TGF- β_2) seviyesi en yüksek olarak bulunmuştur (69). TGF- β_2 seviyesi en yüksek olan hastalarda histolojik olarak daha fibrotik polip tipleri gösterilmiş (69).

Ohno ve ark. yaptıkları çalışmada TGF- β ile korele RNA ekstrelerinin analiz etmişler. NP ve alerjik rinitli dokularda TGF- β ile korele RNA ekstrelerini buldukları halde normal nazal mukozada bulamamışlar (115). Bunun sebebinin ise normal dokuda tespit edilebilecek kadar yüksek seviyede TGF- β RNA salınımı olmaması olarak yorumlamaktadırlar (115). Yine aynı çalışmada dokudaki eozinofil infiltratın yaklaşık yarısında TGF- β_1 gen salınımını gösterdiler. Makrofaj ve endotelial hücrelerden invitro TGF- β_1 üretimi gösterildi (115).

Alerjik hastalarda TGF- β_1 seviyesinde yükselme eğilimi görülmektedir (69). Bununla birlikte β_1 ve β_2 her birinin seviyesi ile hikayesinde topikal steroid kullanımı alerjik ve astımı arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak bir korelasyon bulunmaktadır (69).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- NP tanısı ile opere edilen 20 hastanın NP dokusu sitolojik ve immünohistokimyasal olarak incelendi. Kontrol grubu ise alerjisi ve sistemik hastalığı olmayan, septum deviasyonu nedeniyle opere edilen vakalardan seçildi.
- 2- NP'li 20 olgu üzerinde yapılan çalışmada alerji ile birliktelik %30 olarak saptandı.
- 3- Çalışma grubunda daha önce NP nedeni ile bir veya birden fazla operasyon geçiren hasta oranı %40 idi. Bu durum her 5 hastadan ikisinin tedavide başarısız olduğunu gösterir. Bu da hastalığın yüksek maliyet ve morbiditeye sahip olduğunu göstermektedir.
- 4- NP'li hastalardan alınan örnekler kontrol grubundan alınan örnekler ile karşılaştırıldı:
 - a) Hematoksilen-eozinle boyalı dokulardaki ödem şiddeti NP'li grupta %70 şiddetli iken, kontrol grubunda dokuların hiçbirinde ödem tespit edilmedi
 - b) Hematoksilen-eozinle boyalı NP dokusunda %90 eozinofili görülürken, kontrol grubunda eozinofili saptanmadı
 - c) Mikst inflamasyon hücre topluluğu NP'li grupta %70 orta ve şiddetli iken, kontrol grubunda %20 orta ve şiddetliydi
 - d) Epitelde boyanma açısından her iki grup arasında fark görülmedi
 - e) Skuamöz displazi ve bazal membran kalınlaşması her iki gruptan alınan preperatlarda gözlenmedi
 - f) İmmünohistokimyasal boyama ile glandlarda TGF- β_1 boyanması NP'li grupta %65, kontrol grubunda ise %70 idi
 - g) İmmünohistokimyasal boyama ile fibroblastlardaki TGF- β_1 boyanması NP'li grupta %30, kontrol grubunda ise %10 idi
 - h) İmmünohistokimyasal boyama ile inflamatuvar hücrede TGF- β_1 boyanması NP'li grupta %70, kontrol grubunda ise %25 idi
- 5- İstatistiksel olarak NP'li grupta eozinofili, fibroblast ve inflamasyon anlamlı derecede yüksekti

NP'nin immünojenik mekanizması halen net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Patogeneizde doku eozinofilisi önemli bir rol oynamaktadır. İnflamasyonda rol oynayan sitokinler, çeşitli mekanizmalarla eozinofil göçü ve aktivasyonundan

sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda NP etiolojisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen hastalığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle NP'nin etiolojisini aydınlatmak için ilave çalışmalara gereksinim vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ballenger J. Burun ve Paranasal Sinüslerin Klinik Anatomisi ve Fizyolojisi. İç: D. Ş, ed. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Cilt 15 2000;3-19.
2. Tezel İ. *Paranasal Sinüs Cerrahisi*. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994: 34-56
3. Önerci M. *Endoskopik Sinüs Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1996:15-43
4. Van Cauwenberge P, Sys L, De Belder T, Watelet JB. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:1-17.
5. Ozcan C, Gorur K, Duce MN. Massive bilateral inferior concha bullosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:100-101.
6. Kitagawa K, Hayasaka S, Shimizu K, Nagaki Y. Optic neuropathy produced by a compressed mucocele in an Onodi cell. *Am J Ophthalmol* 2003;135:253-254.
7. Cummings CW FJ, Harker LA, . In: St. Louis M, ed. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol 1: Mosby-Year Book Inc, 1993:901-928.
8. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1997;117:113-117.
9. Özcan M. Burun ve Sinüsler. İç: Koç C, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004:455-463.
10. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL. Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:563-569.
11. DelGaudio JM, Swain RE, Jr., Kingdom TT, Muller S, Hudgins PA. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:236-240.
12. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:1-7.

13. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
14. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623-627.
15. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis--need for further classification? *Inflamm Res* 2004;53:111-117.
16. Sütay S EC. Rinosinüzitler Tanım Etken Faktörler ve Sınıflandırma. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2005;1:1-5.
17. Uri N, Cohen-Kerem R, Elmalah I, Doweck I, Greenberg E. Classification of fungal sinusitis in immunocompetent patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:372-378.
18. Gwaltney JM, Jr., Sydnor A, Jr., Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1981;90:68-71.
19. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1-45.
20. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S1-68.
21. Gelardi M, Maselli del Giudice A, Fiorella ML, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:325-331.
22. Koç C BMN. Akut Rinosinüzit. In: Koç C, ed. *Kurun Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Cily 1. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004:591-598.
23. Önerci M. Burun Poliplerinin Patogenezi. In: Önerci M, ed. *Nazal Polipozis*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2006:7-14.
24. Koç C. Nazal Polip. In: Koç C, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004:427-439.
25. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:871-876.
26. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 1969;79:435-445.

27. Koc A, Erginoglu U, Karaaslan O. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:414-417.
28. Denburg JA. Cytokines and inflammatory cells. In: Mygind N LT, ed. *Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Munksgard, Copenhagen, 1997:78-87.
29. Kirsch JP, White JA. Nasal polyposis. *J La State Med Soc* 1990;142:11-14.
30. Portenko GM. Prevalence of polypous rhinosinusitis among the population. *Vestn Otorinolaringol* 1989:52-54.
31. Meço C. Nazal Poliplerin Epidemiyolojisi. İç: İleri F, ed. *Nazal Polipler*. Cilt 3. İstanbul: T.K.B.B.V. Akedemi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkari Serisi, 2007:1-11.
32. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-629.
33. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004;114:710-719.
34. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology* 1995;33:185-188.
35. Hellquist HB. Histo Pathology. In: Settupane GA LV, Berstein JM, et al, ed. *Nasal Polyps Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Rhode Island Ocean Side Publivations, 1997:31-39.
36. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhino* 2000;14:279-290.
37. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:1-6.
38. Gelardi M. In: Scientifico C, ed. *Atlas of Nazal Cytology*. Torino, Italy 2006.
39. Davidsson A, Hellquist HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993;55:30-35.
40. Little SC, Early SB, Woodard CR, et al. Dual action of TGF-beta1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope* 2008;118:320-324.

41. Slavin RG. Allergic Diseases. In: AP K, ed. *Nasal polyps and sinusitis*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997:448-459.
42. Jacobs RL, Freda AJ, Culver WG. Primary nasal polyposis. *Ann Allergy* 1983;51:500-505.
43. Hamilos DL. Immunoinflammatory upper airway disease. *55th AAAAI Annual Meeting*. Orlando: Section Symposia Syllabus:3-14.
44. Cingi C. Nazal Polip Etiyolojisi. İç: İleri F (Ed.). *Nazal Polipler*. Cilt 3. İstanbul: T.K.B.B.V. Akedemi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi, 2007:25-33.
45. Sin A, Terzioglu E, Kokuludag A, et al. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:234-237.
46. Önerci M. Nazal Polip Etiyopatogenezi. İç: Önerci M (Ed.). *Nazal Poliposis*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2006:74-95.
47. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29:631-634.
48. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: an update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:463-471.
49. Hamilson DL. Immunoinflammatory Upper Airway Disease. *AAAAI Annual Meeting*. Vol 55.th. Orlando: Interest Section Symposia Syllabus, 1999:3-14.
50. Dunnette SL, Hall MM, Washington JA, 2nd, et al. Microbiologic analyses of nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:102-108.
51. Dawes P, Bates G, Watson D, Lewis D, Lowe D, Drake-Lee AB. The role of bacterial infection of the maxillary sinus in nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989;14:447-450.
52. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-79.
53. Karcı B. Paranasal Sinüslerin ve Lateral Nazal Duvarın Cerrahi Anatomisi. İç: Karcı B (Ed.). *Endoskopik Sinüs Cerrahisi*. Cilt 1. İzmir; 1999.
54. Greisner WA, 3rd, Settipane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:283-286.

55. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1980;5:183-189.
56. Fokkesns W, Lound V, Achert C. Rinosinüzit ve Nazal polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu. *International Rhionology* 1999;1:13-15.
57. McFadden ER, Jr. Nasal-sinus-pulmonary reflexes and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:1-3.
58. Bardin PG, Joubert JR. Increased lower airways responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:821-822.
59. Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1982;49:76-79.
60. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91:837-846.
61. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:537-544.
62. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-983.
63. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:493-500.
64. Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000;55:84-86.
65. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-1194.
66. Bachert C GP, van Cauwenberge P,. Nasal polyposis: a new concept on the formation of polyps. *ACI International* 1999:130-135.
67. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, et al. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 2003;58:122-126.

68. Pujols L, Mullol J, Alobid I, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Picado C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:814-819.
69. 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. *Am J Otolaryngol* 1997;18:405-411.
70. Costa JJ, Matossian K, Resnick MB, et al. Human eosinophils can express the cytokines tumor necrosis factor-alpha and macrophage inflammatory protein-1 alpha. *J Clin Invest* 1993;91:2673-2684.
71. Saji F, Nonaka M, Pawankar R. Expression of RANTES by IL-1 beta and TNF-alpha stimulated nasal polyp fibroblasts. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:247-252.
72. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1:262-267.
73. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:443-450.
74. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy* 2003;58:393-396.
75. Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1966-1972.
76. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med* 2000;94:428-431.
77. Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J Korean Med Sci* 2000;15:255-259.
78. 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. *Laryngoscope* 2000;110:1056-1062.
79. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, et al. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:205-214.
 80. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol* 1999;119:816-820.
 81. Ferland C, Flamand N, Davoine F, Chakir J, Laviolette M. IL-16 activates plasminogen-plasmin system and promotes human eosinophil migration into extracellular matrix via CCR3-chemokine-mediated signaling and by modulating CD4 eosinophil expression. *J Immunol* 2004;173:4417-4424.
 82. Apakkan Aksun A ÖD, Bayındır O,. Metalloproteinazlar, İnhibitörleri ve İlişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar. *Türkiye Klinikleri Turkish Journal of Surgical Medical Sciences* 2001:332-342.
 83. Liu CM, Hong CY, Shun CT, et al. Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene expressions and their differential regulation by proinflammatory cytokines and prostaglandin in nasal polyp fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1129-1136.
 84. Fritz SB, Terrell JE, Conner ER, Kukowska-Latallo JF, Baker JR. Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1057-1063.
 85. Mustafa Soyöz NÖ. TGF- β (Transforming Growth Factor- β) ve Sinyal İletimi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2007:426-433.
 86. Güner İ ÖD, Bayındır O,. Sitokinler *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 1997:65-74.
 87. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:270-274.
 88. Chen W, Frank ME, Jin W, Wahl SM. TGF-beta released by apoptotic T cells contributes to an immunosuppressive milieu. *Immunity* Jun 2001;14:715-725.

89. Benninger MS. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;1-32.
90. Mygind N LT. Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. In: Settipane L, Bernstein, Tos (Ed.). *Nasal Polyps*. Rhode Island: Ocean Side Publications, 1997:147-155.
91. Saleh HA, Lund VJ. Treating nasal polyps. *Practitioner* 2000;244:84-86, 88-89, 91-83.
92. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 2003;117:1-9.
93. Ünlü H AH. Nazal Poliplerde Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2006;2:31-38.
94. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Sur* 1997;123:595-600.
95. Mabry RL. Allergic Rhinitis. In: Cummings CW FJ, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schueller DE (Ed.). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 1998:902-909.
96. Eskiizmir G. *Nazal Polipoziste Medikal Tedavinin Rolü*. Vol 16. İstanbul: Deomed Medikal yayıncılık, 2007:141-144
97. Benitez P, Alobid I, de Haro J, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 2006;116:770-775.
98. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2000;79:18-20, 24-15.
99. Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:327-337.
100. Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobid I, et al. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clin Exp Allergy* 2006;36:52-58.

101. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, van Drunen CM, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 2007;62:348-358.
102. Kennedy DW, Senior BA. Endoscopic sinus surgery: A review. *Prim Care* 1998;25:703-720.
103. Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2004;18:267-272.
104. Staikuniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 2008;44:257-265.
105. Go K, Ishino T, Nakashimo Y, et al. Analysis of syndecan-1 and TGF-beta expression in the nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2010;37:427-435.
106. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:950-956.
107. Behnecke A, Mayr S, Schick B, Iro H, Raithel M. Evaluation of ECP release from intact tissue biopsies from patients with nasal polyps. *Inflamm Res* 2008;57:S65-66.
108. Min YG, Kim YJ, Yun YS. Distribution of eosinophil granule proteins in nasal mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1996;58:82-86.
109. Zachary M, Sauer DA, Mace J, Smith TL. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:454-461.
110. Soler ZM, Sauer DA, Mace J, Smith TL. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:454-461.

111. Busaba NY, Sin HJ, Salman SD. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. *J Laryngol Otol* 2008;122:1180-1184.
112. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:585-589.
113. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158:3902-3908.
114. Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP, et al. Expression of the transforming growth factor beta isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:1361-1366.
115. Ohno I, Lea RG, Flanders KC, et al. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1). *J Clin Invest* 1992;89:1662-1668.