



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPOZİSLİ HASTALARDA EOZİNOFİL/NÖTROFİL ORANLARI
İLE KLİNİK BULGULARIN KORELASYONU

Dr. Sevilay H.TECİMER

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2014



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPOZİSLİ HASTALARDA EOZİNOFİL/NÖTROFİL ORANLARI
İLE KLİNİK BULGULARIN KORELASYONU

Dr. Sevilay H.TECİMER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Fikret KASAPOĞLU

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi.....	5
Burun ve Paranasal Sinüslerin Histolojisi.....	11
Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	12
Nazal Polip Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	14
İnsidans	15
Etiyoloji	16
Patogenez	22
Tanı	25
Tedavi	29
Nazal Polipozisde Sınıflama.....	31
Gereç ve Yöntem	38
Semptom Değerlendirmesi.....	38
Muayane	39
Prick testi.....	40
Nazal Biyopsi.....	41
Bilgisayarlı Tomografi.....	42
Periferik Kan Sayımı.....	44
Tedavi	44
Bulgular	46
Tartışma ve Sonuç	68
Kaynaklar	84
Teşekkür	91
Özgeçmiş	92

ÖZET

Nazal polipozis gelişimi ile ilgili olarak günümüze kadar ortaya atılan pek çok teori arasında, henüz kesinlik kazanan bir teori bulunmamaktadır. Nazal polip dokuları histolojik olarak nötrofil ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Nazal poliplerin, eozinofilik ve nötrofilik olarak ayrımının yapılmasının klinik önemini, bölgesel hakimiyetini ve nazal polipli hastaların takibinde, tedavi aşamasında bu bulguların önemini göstermeyi amaçladık.

Geriyeye yönelik yapılan klinik bulgu taramasında, nazal polip tanısı ile tedavi edilen 40 hasta dosyası değerlendirildi. Hastaların şikayetleri ve hastalık hikayesi, endoskopi ve BT sonuçları, prick testi sonuçları, polip dokusunun biyopsi sonuçları ve tedavi sonrası değerlendirme kayıtları incelendi. Eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit (E-NP'li KRS) ve nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit (N-NP'li KRS) grupları belirlendi. İki grup arasındaki veriler karşılaştırılarak, hastalardaki klinik bulgular, ayrıca diğer olası etyolojik nedenler ve alerji, astım gibi komorbid hastalıklarla ilişkisi gösterildi.

Bursa ve çevresinde, nazal polipozisli hastalarda, histolojik olarak eozinofilik polip (%77,5), nötrofilik polibe (%22,5) göre daha fazla olarak tespit edildi. Klinik bulgular iki grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ay semptom ve endoskopi skorları, E-NP'li KRS ve N-NP'li KRS hastalarında karşılaştırıldı, istatistiksel anlamlı farklılık olduğu izlendi ($p < 0,001$ - $p = 0,035$, $p < 0,001$ - $p = 0,007$). Tedavi sonrası iki grupta da semptom, endoskopi ve BT skorunda gerileme olduğu görüldü.

NP'li KRS, histolojik özelliğine göre alt gruplara ayrılabilir. E-NP'li KRS ve N-NP'li KRS sınıflaması, eozinofil/nötrofil hücre oranına göre yapılabilir. Klinik seyir konusunda bizim çalışmamızda, gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ancak daha geniş hasta grubu ile yapılacak çalışmalarda, daha anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Nazal polip, kronik rinosinüzit, eozinofil, nötrofil, klinik bulgular.

SUMMARY

Correlation of Clinical Findings with Eosinophil/Neutrophil Ratios of Patients With Nasal Polyps

Nasal polyposis formation is associated with many theories that have been raised, but there is no theory that is gained certainty. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a frequent disease which can be classified as eosinophilic or neutrophilic inflammatory cell type infiltration in nasal tissue. The aim of this study was to evaluate the clinical relevance of classifying nasal polyps as eosinophilic or neutrophilic on treatment outcomes and to show the district prevalence.

This retrospective study was conducted with forty patients who treated with the diagnosis of CRSwNP. All patients were examined by nasal endoscopy and paranasal computed tomography (CT), prick test results, subjective symptom scores, nasal endoscopy scores and CT scores, nasal biopsies and post-treatment symptoms and endoscopic outcomes were measured. The patients were classified into two groups for further assessment up to eosinophil or neutrophilic dominance at polyp tissue. Comparing data between the two groups, patients' clinical findings, also relations with other possible etiologies and co-morbid diseases like allergy and asthma has been evaluated.

Histologic findings in Bursa and district, eosinophilic nasal polyps (77.5%) were found to be higher than neutrophilic polyps (22.5%). Clinical findings compared between the two groups, statistically significant differences were not detected. Initial findings and post-treatment 6 months, symptoms and endoscopy scores were compared between eosinophilic and neutrophilic polyp groups, statistically significant differences were found ($p < 0,001$ - $p = 0,035$, $p < 0,001$ - $p = 0,007$). Post-treatment in both groups, symptom scores, endoscopy and CT scores significantly decreased.

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) can be divided into subgroups according to the histological features. CRSwE-NP and CRSwN-NP classification can be based on the ratio of eosinophil/ neutrophil cells. In this study, the comparative analysis between two subgroups showed no difference according to clinical findings. Whereas conducting studies with more patients we should get more significant results.

Key Words: Nasal polyp, chronic rhinosinusitis, eosinophil, neutrophil, clinical characteristics.

GİRİŞ

Sinüzit, tüm dünyada en yaygın sağlık sorunlarından biri olup insidansı ve prevalansı gittikçe artmaktadır. İstatistiksel veriler, sinüzitin diabetes mellitus, artrit, kalp hastalıkları ve baş ağrısından daha yaygın olduğunu göstermektedir. Sinüzit ayrıca yaygınlığına paralel olarak gerek tedavi maliyetleri ve gerekse işgücü kayıplarıyla önemli miktarda ekonomik yük de getirmektedir (1). Sinüzit yaşam kalitesi açısından diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği ile karşılaştırılabilir düzeyde olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Aynı zamanda kronik rinosinüzit (KRS) fiziksel semptomlar yanında fonksiyonel ve emosyonel bozukluklara da neden olabilmektedir (2).

Nazal polipozis, kronik rinosinüzit vakalarının önemli bir kısmına eşlik eder ve hem yaşam kalitesi üzerine hem de ekonomik maliyet üzerine negatif etkisi bulunduğu belirtilmiştir (3).

Kronik rinosinüzit, farklı etyolojik ve patolojik mekanizmaların olduğu heterojenik, multifaktöryel bir hastalık grubudur. Avrupa ve ABD de yapılan çalışmalarla 4 farklı kategoride toplanmıştır (4):

- 1- Akut bakteriyel rinosinüzit
- 2- Nazal polip olan kronik rinosinüzit, (NP'li KRS)
- 3- Nazal polip olmayan kronik rinosinüzit, (NP'siz KRS)
- 4- Alerjik fungal rinosinüzit

Nazal Polipli KRS, nazal mukozanın skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozisi ile karakterize kronik inflamasyona bağlı ödematoz kitlenin eşlik ettiği gruptur. Nazal polip insidansı %2,7 civarındadır (5).

19.yy ortalarında poliplerin histolojilerini tanımlayan, ilk larenjektomiye yapan cerrahlardan olan Billroth, polipleri neoplastik bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1882'de Zuckerlandl, poliplerin etmoid yapılardan, burun lateral duvarından kaynaklandığını söylemiş ve yapılarına ilişkin bilgi vermiştir (6).

1954 yılında Berdal, nazal polipozisin neoplastik değil inflamatuvar bir süreç olduğunu öne sürmüştü ve sinüs mukozasındaki inflamatuvar

değişikliklerle poliplerdekinin aynı olduğunu göstermiştir. 1930'lu yıllarda nazal poliplerin alerji sonucu oluştuğu düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalar poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediğini ortaya çıkarmıştır ve 1970'lerden sonra alerji sonucu oluştuğu fikri terk edilmiştir. Bugün nazal polipozis, inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir.

Nazal polipozis gelişimi ile ilgili olarak günümüze kadar ortaya atılan pek çok teori arasında, henüz kesinlik kazanan bir teori bulunmamaktadır. Nazal polip oluşumunda bazı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler arasında kronik lokal enfeksiyonlar, alerji, astım, aspirin intoleransı, genetik faktörler, mukozal temas ve Bernoulli fenomeni gibi nedenler yer almaktadır (6).

Etiyolojide bir takım farklılıklar olmakla beraber, NP'ler mukozanın bazı hücrelerce istilası ile salınan mediyatör ve sitokinlere bağlı kronik bir inflamatuvar yanıtın sonucudur. İnflamatuvar hücreler arasında poliplerin %80'inde bulunan ve en belirgin olan hücreler, eozinofillerdir. Eozinofillerin yanı sıra, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar da bu süreçte önemli rol oynamaktadırlar (6). Nazal polip etiopatogenezinde pek çok sitokin, araşidonik asit metabolitleri, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve kemokinlerin de rol oynadığı iddia edilmektedir (7).

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

Kronik sinüzitin alerjik fungal sinüzit ve aspirin bağımlı sinüzit gibi belirli formlarında nazal polip oluşumuna yol açacak yoğun eozinofilik inflamasyon gibi bulgular görülmektedir. Ancak şimdiye kadar nazal polip etiyojisinde alerjik fungal sinüzit, aspirin duyarlılığı ile bağımlı olabilecek net bir bulgu ortaya çıkarılmamıştır. Bu nedenle nazal polip birçok nedenle oluşabilecek eozinofilik inflamasyon ile az ya da çok ilişkili olan idiyopatik bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

İdiyopatik NP, belirgin eozinofili ile karakterize olan(E-NP) ve eozinofili olmayan(NE-NP) nazal polip olarak iki gruba ayrılabilir. Bu ayrımın

geçerliliğini destekleyen bulgular; nazal poliplerde gland hiperplazi, yoğun kollajen birikimi ve mononükleer hücre birikiminin görülmesidir. Toplam mast hücre sayısı E-NP de azalırken NE-NP de artmış olarak saptanmıştır. Fibrozis artışı ile birlikte özellikle NE-NP de transforming growth factor (TGF-b) ve vascular endothelial growth factor (VEGF) yüksekliği görülür. Bu bulgular nazal polip tedavisinde farklı yaklaşımlar uygulanabileceğini gösterebilir (8).

Burun ve sinüsten köken alan poliplerde dört tip histolojik yapı görülebilir. En sık görülen polip ise eozinofilik poliptir. Bu tip polipler alerjik veya ödemli polipler olarak da adlandırılmıştır. İkinci derecede sıklıkla kronik inflamatuvar değişiklikler gösteren inflamatuvar polipler görülür. Üçüncü tip polip seromüsinöz glandlarda hiperplazi ile beraber görülen poliplerdir. Bu polipler ödemli poliplerle ortak özellikler taşırlar, ancak seromüsinöz gland hiperplazisi adenom ile karışabilecek kadar fazla olabilir. Dördüncü polip tipi ise çok nadir görülmekle birlikte stromal atipi ile birlikte görülen poliplerdir. Aynı hastada bu histolojik yapılardan yalnızca biri veya birden fazlası görülebilir (9).

Nazal polip etiyolojisini daha iyi anlamak ve tedavisini daha iyi oluşturabilmek için histolojisini ve inflamatuvar mediatörler ile olan ilişkilerini iyi incelemek gerekir. Güncel çalışmalarda E-NP ve NE-NP ayırımına yönelik histolojik incelemeler yapılmaktadır.

Avrupa ve Amerika popülasyonunda NP'li KRS histopatolojisinde ağırlıklı hücre grubu olarak eozinofil belirlenmiş, nötrofilin ise daha az görülen mononükleer hücreler olduğu saptanmıştır.

Ancak yapılan değişik çalışmalar sonucunda nazal polip histopatolojisinde bölgesel farklılıklar olduğu gösterilmiş. Asya popülasyonunda nötrofilik inflamasyonun fazla olduğu, eozinofilinin ise daha az olduğu sonucuna varılmıştır (4).

I. Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi

I.A. Nazal Kavite Anatomisi

Burunun eksternal yapısı piramit şeklindedir. Üst kısmı kemikten yapılmıştır ve kemik çatı olarak isimlendirilir. Alt kısmı ise kıkırdaktan oluştuğu için kıkırdak çatı denir. Kemik çatıyı oluşturan kemikler; nazal kemikler, maksillanın frontal proçesi ve frontal kemiğin nazal spinidir. Nazal kemiklerin üstte nazal spin ile birleştiği yere nazion, altta üst lateral kartilajla birleştikleri yere ise rhinion denir. Kıkırdak çatıyı oluşturan başlıca 3 kıkırdak mevcuttur. Bunlar septal kartilaj, üst lateral kartilaj ve alar kartilajdır. Nazal kavitenin ön deliğine 'apertura priformis' denir. Nazal kavitenin arkada nazofarenkse açıldığı deliğe 'koana narium' adı verilir. Koana üstte sfenoid kemiğin korpusu, altta palatin kemiğin horizontal laminası tarafından sınırlanır. Ön ve arka duvarı oluşturan bu delikler dışında nazal kavitenin üst, alt, medial ve lateral duvarları mevcuttur.

Üst duvarı oluşturan kemik yapılar önden arkaya doğru, nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spini, etmoid kemiğin kribriform laminası ve sfenoid kemiğin korpusunun ön ve alt yüzüdür. Orta kısımda daha yüksek olan üst duvar, öne ve arkaya doğru gidikçe alçalır. İnce bir kemik lamel olan kribriform plate, nazal kaviteyi ön kraniyal boşluktan ayırır ve olfaktör sinire ait liflerin geçtiği delikler içerir. Kribriform lamina kafa tabanı cerrahisinde önemlidir.

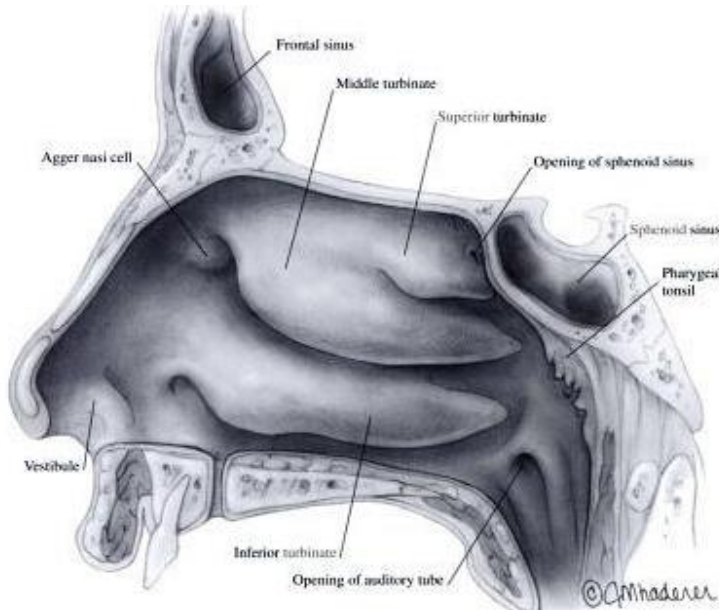
Alt duvarın 2/3 ön kısmını maksillanın prosesus palatinusu, 1/3 arka kısmını da palatin kemiğin horizontal laminası oluşturur. Bu kemiklerin karşı eşleri ile bileştikleri yerde oluşan septumun oturduğu önden arkaya doğru uzanan kabartıya 'krista nazalis' adı verilir.

Nazal kavitenin medial duvarını nazal septum oluşturur. Septum önde septal kartilaj, arka üstte etmoid kemiğin perpendiküler laminası, arka altta ise vomer tarafından oluşturulur. Septal kartilaj, perpendiküler lamina ve vomer arasındaki çentiğe girer (10).

I.B. Burun Lateral Duvar Anatomisi

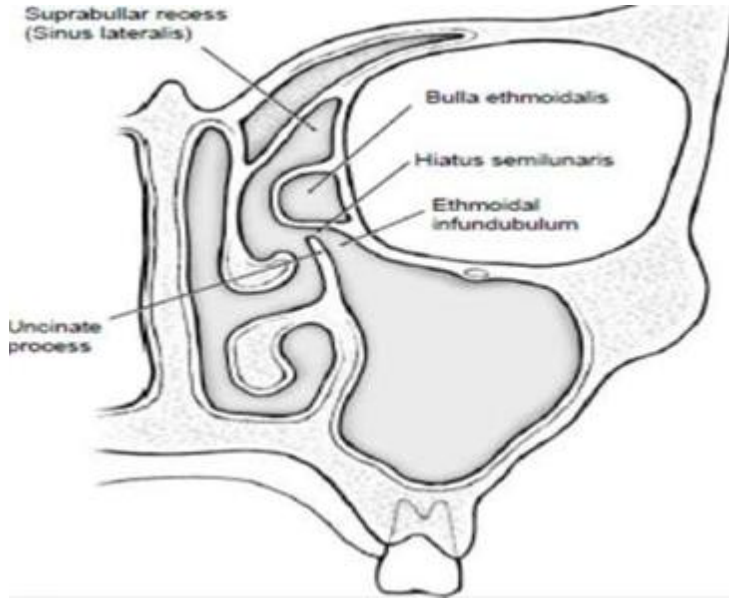
Etmoid sinüsler karmaşıklığı ve kişiden kişiye gösterdiği değişkenlik nedeniyle 'labirent' olarak adlandırılır. Birçok yazar, karmaşık yapısını anlaşılır hale getirmek için etmoidal labirenti embriyojenik gelişime göre lameller yapıya ayırmıştır. Bu lameller oblik olarak yerleşimlidir ve birbirlerine paraleldir. Böylece cerrahi sırasında bu yapıları tanımak kolaylaşır ve cerrahi oryantasyon sağlanmış olur. Birinci lamel unsinat proçestir. İkinci lamel etmoid bulladır. Üçüncü ise orta konkanın bazal lamellasıdır. Dördüncü lamella ise üst konkadır. Orta konkanın bazal lamellası anterior ve posterior etmoid hücreleri ayırdığı için önemlidir. Bu lameller genelde kişiden kişiye fazla farklılık göstermeyen sabit oluşumlardır (10).

Agger nazi, orta konkanın lateral nazal duvara yapıştığı yerin hemen önündeki çıkıntıdır. Agger nazi olarak tanımlanan bu bölge Latince çıkıntı ya da kabartı anlamına gelen 'agger' ile burun anlamına gelen 'nazi' kelimelerinden oluşmuştur. Agger nazi hücresi önde maksiller kemiğin frontal proçesi, üstte frontal reses ve frontal sinüs, anterolateralde nazal kemikler, inferomedialde unsinat proçes, inferolateralde lakrimal kemik ile sınırlandırılır (Şekil-1). Hücrenin lakrimal kemik ile olan ilişkisi bazı sinüzit hastalarında gelişen epiforayı açıklar. Agger nazi hücresi ayrıca frontal sinüzitin patofizyolojisini anlamakta önemlidir (10).



Şekil-1: Lateral nazal duvar anatomisi.

Unsinat proçes sagittal yerleşimlidir ve etmoid bullaya paraleldir. Üç ile 4 mm genişliğinde ve 1,5-2 cm uzunluğundadır. Arka kenarı serbesttir, herhangi bir kemik yapıya tutunmaz. Hiatus semilunaris posterior kenarının arkasında yerleşimlidir. Önde ve üstte orta konka ve agger nazinin lateral duvara yapışma yerinin altından maksiller kemiğin etmoid krestine tutunur. Buranın tam altından lakrimal kemiğin arka kenarı ile birleşir. Ön altta kemik yapıya tutunmaz. Arkada ve altta alt konka kemiğinin etmoidal proçesine tutunur. Arkada ve üstte unsinat kemik bir tabaka ile palatin kemiğin lamina perpendicularisine bağlanır. Unsinat proçes ve diğer ön etmoid yapıların ilişkisi Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: Unsinat proçes ve diğer ön etmoid yapıların Şematik çizimi.

Unsinat proçesin üst sınırı; orta konka yapışma yerine doğru üst arkaya uzanır ve laterale eğilerek genellikle lamina papiraseada sonlanır. Bununla birlikte unsinat doğrudan kafa tabanına ya da medialde konkanın vertikal lamelinin süperiorunada tutunabilir. Ayrıca anterior etmoid hücrelerden biriyle (agger nazi vb. gibi) birleşebilir. Stammberger, unsinat proçesin üst kısmının lamina papirasea, kafa tabanı ve orta konkayla birleşmek üzere 3 ayrı Şekilde sınıflanabileceğine dikkat çekmiştir (10) (Şekil-3).



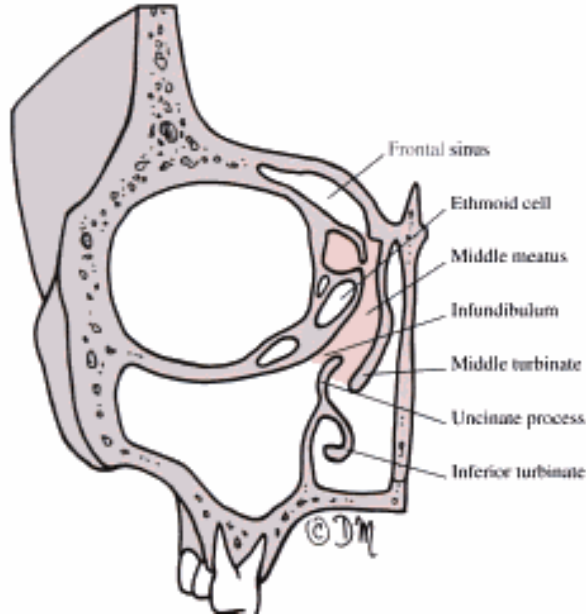
Şekil-3: Unsınat proçesinin sonlanma tipleri sırasıyla; a) lamina papirasea, b) kafa tabanı ve c) orta konka.

Unsınat proçes, etmoidal infundibulumun anteromedial sınırını yapar. Anteromedial kısmında nazal ve meatal mukoza, etmoid kemik, posterolateral kısmında ise infundibular mukoza olan üç katlı yapıdır. Unsınat proçesinin lateral nazal duvara ve lamina papiraseaya göre konumu 140 derecelik bir açı ile ifade edilir. Ancak bu açı kişiden kişiye önemli farklar gösterebilir. Unsınat, maksiller sinüs hipoplazilerinde orbitaya doğru lateralize olabilir. Yaygın nazal polipli olgularda infundibulumu doğru medialize olabilir. Unsınat proçesinin çeşitliliğini cerrahi öncesi değerlendirmek önemlidir. İfundibulum atelektazisi ile beraber unsınatın laterale doğru yer değiştirmesi istenmeyen orbital yaralanmalara sebep olabilir (10).

Etmoid bulla, en büyük anterior etmoid hava hücrelidir. Etmoid bulla orta meatusta unsınat proçesinin tam arkasında ve orta konkanın bazal laminasının tam önünde, lamina papiraseanın üstünde yerleşimlidir. Orta konkanın medialine doğru uzanır. Üstte etmoid bullanın ön duvarı kafa tabanına kadar uzanır ve frontal resesin arka kısmını yapar. Arkada ise bazal laminaya birleşebilir. Etmoid bullanın anatomik varyasyonları mevcuttur. Aşırı pnömatize ise etmoid bulla en büyük etmoid hava hücresi haline gelir ve orta meatusun alt sınırına doğru yerleşir. Bazı durumlarda aşağı yerleşimli bulla etmoidal infundibulumu daraltarak mukosilyer aktiviteyi ve ventilasyonu bozabilir (10).

Hiatus semilunaris, uncinat proçesin serbest arka kenarı ile etmoid bulla arasında yerleşimli yarım ay şekilli yarıktır. Bu iki boyutlu yarık orta meatusu etmoid infundibulumu bağlar. Sinüs lateralis (suprabullar ve retrobullar resesler) etmoid bullanın üst ve arkasında yerleşimli bir boşluktur. Suprabullar reses ve infrabullar reses olarak adlandırılmaktadır. Bu boşluk ilk kez Grunwald tarafından tanımlanmıştır. Üstte etmoid çatı, lateralde lamina papiresea, inferiorde etmoid bulla tavanı, arkada ise orta konkanın bazal lamellası ile sınırlıdır. Etmoid bulla, frontal resesin arka duvarını oluşturmak üzere kafa tabanına uzanmıyorsa; sinüs lateralis, frontal reses ve hiatus semilunarisle ilişkilidir. Bu durumda etmoid bulla sıklıkla sinüs lateralisle açılır.

Osteomeatal ünite, anatomik bir tanımdan çok fonksiyonel bir tanımdır. Uncinat proçes, etmoid infundibulum, anterior etmoid hücreler ve anterior etmoid hücrelerle frontal ve maksiller sinüslerin ostiumlarının ortak oluşumudur (Şekil-4). Bölgedeki ufak bir tıkanıklığın bile frontal ve maksiller sinüslerde ciddi hastalığa yol açacağını belirtmiştir (10).



Şekil-4: Osteomeatal kompleks.

Frontal sinüsün orta meaya drenaj yolu karışık bir yapıya sahiptir. Birçok yazar bu nazofrontal bağlantıyı sağlayan yapıyı nazofrontal duktus olarak tariflemişlerdir. Günümüzde anatomik ve fonksiyonel açıdan frontal reses tanımı kullanılmaktadır (12). Frontal reses, anterior etmoid hücrelerin

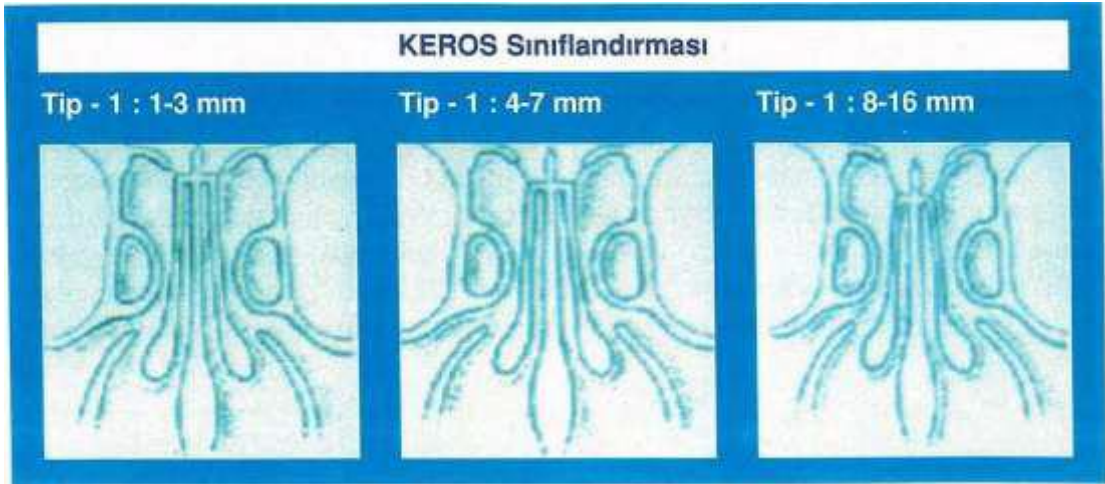
anterosüperiorunda yerleşimlidir. Frontal reses, anterior etmoid hücrelerin frontal sinüsle bağlantısını sağlamaktadır. Frontal resesin sınırlarını lateralde lamina papiresea, medialde orta konka, eğer agger nazi hücresi var ise önde agger nazi hücresi, arkada ise etmoid bullanın ön duvarı yapar. Eğer etmoid bullanın ön duvarı kafa tabanına uzanmıyorsa frontal reses suprabullar reses ile birleşir (11).

Nazofrontal bağlantının birçok değişik varyasyonu mevcuttur. Bu bölgenin karmaşık anatomik yapısı çevresindeki agger nazi, frontal hücre ve supraorbital hücre gibi etmoid hücreler dikkate alındığında daha iyi anlaşılır. Frontal sinüs kaynaklı sekresyonlar frontal reses yoluyla agger nazi hücresi arka ve medial duvarından nazal kaviteye ulaşır. Aşırı pnömatize agger nazi hücresi frontal resesi daraltabilir.

Orta konka ikinci etmoturbinal kaynaklıdır ve birçok önemli özelliği vardır. Orta konka ön lateralde agger nazi bölgesine, maksiller kemiğin krista etmoidalisine yapışır. Buradan üstte ve mediale ilerleyerek lamina kribrosanın lateral kenarına vertikal düzlemde yapışır. Bu yapışma horizontal düzlemde kafa tabanına altta ise lamina papiresea ya da maksiller sinüsün medial duvarına kadar uzanmaktadır. Bu segment, önde koronal düzlemde iken, posteriorda horizontal düzlemedir. Bu bölüm, etmoid labirenti anterior ve posterior olmak üzere ikiye böler ve orta konkanın bazal laminası olarak adlandırılır. Orta konkanın en arka parçası sfenopalatin foramen önünden palatin kemiğin perpendiküler proçesine tutunarak lateral duvardaki en alt yapışma yerini yapar. Orta konkanın şekli kişiden kişiye farklılık gösterir. Paradoksal olarak kıvrık olabilir ya da pnömatize olabilir. Orta konkanın pnömatizasyonu 'konka bülloza' olarak isimlendirilir. Pnömatizasyon derecesi büyük oranda değişkenlik gösterir. Eğer orta konkanın vertikal kısmı ya da lamellası pnömatize ise 'interlamellar hücre' şeklinde isimlendirilir. Orta konkanın daha alt bülböz kısmının pnömatizasyonu 'konka bülloza' olarak adlandırılır. Büyük bir orta konka bülloza orta meaya daraltabilir, mukosilier aktiviteyi ve ventilasyonu bozabilir. Orta konkanın pnömatizasyonunun kökeni anterior etmoid, posterior etmoid ve frontal reses olabilmektedir (10).

Etmoid çatı, ön kafa çukurunun tavanını oluşturan frontal kemiğin 'fovea etmoidalis' denilen kısmı tarafından meydana getirilir. Etmoid çatı horizontal yerleşimden vertikale doğru yerleşim gösterebilir. Birçok hastada etmoid çatı kribriform plate seviyesinin üzerinde yer alır. Kribriform plate, lateralde etmoid sinüs tabanı ile birleşmek üzere yükselir ve lateral lamellayı oluşturur.

Keros, etmoid çatı ile kribriform laminanın arasındaki ilişkiyi üç şekilde tanımlamıştır (12) (Şekil-5).



Şekil-5: Keros sınıflaması.

I. Burun ve Paranasal Sinüs Histolojisi

Nazal kavite histolojik olarak, vestibül, atrium, olfaktör bölge ve respiratör bölge olmak üzere dört farklı bölgede değerlendirilir. Vestibül, nazal kavitenin ilk 1-2 cm'lik bölümünü oluşturur. Keratinize çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri içerir. Atrium, vestibül ile orta konka ön kenarı arasında kalan bölgedir. Vestibülün çok katlı yassı epiteli burada transizyonel epitele dönüşür. Olfaktör bölge, her bir nazal kavitenin üst arka kısmında yerleşmiş, yaklaşık 1 cm'lik bir bölgedir. Bu bölgede olfaktör epitelyum bulunur. Olfaktör epitel lamina propria üzerine yerleşmiştir ve submukozası bulunmaz. Respiratör bölge ise olfaktör bölge ve atrium arasında uzanır. Respiratör mukoza psödostratifiye silialı kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel bazal membran üzerine oturmuş bazal, kolumnar ve

goblet hücrelerinden oluşur. Bazal hücreler yüzeye kadar uzanmazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyumlar bulunur. İstirahat halinde iken goblet hücrelerinin yüzeyinde mikrovilluslar bulunur. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça ve yavaş yavaş hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur, mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır, mukus granülü dışarıya atılır, hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir ve yeni bir evre tekrar başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğuna yerleşmiştir. Posterior etmoid hücrelerde hemen hiç goblet hücresi yoktur. Sinüsler içinde en yoğun olarak goblet hücreleri ön etmoid sinüste bulunurlar. Bununla beraber ön etmoidlerdeki goblet hücresi yoğunluğu burundakinden tam 15 kez daha azdır (13).

Bazal membran altında submukozada serömüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koana yakınında mevcuttur. Sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar azdır. Hemen sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Bu bezler tüp şeklinde veya birkaç dallı olabilir. Goblet hücrelerinin de yer aldığı kısa bir boşalma kanalıyla yüzeye açılırlar (13).

Sinüs mukozası, nazal kavite mukozasına göre daha incedir. Epitel daha kısa boyludur. Bazal membran oldukça incedir. Lamina propria yok denecek kadar azdır ve alttaki periostiuma sıkı sıkıya yapışmıştır. Bu şekilde gerçek bir mukoperiosteum oluşturur. Sinüslerdeki submukozada bulunan kılcak damarların fenestraları daha az olup daha az sıvı transüstasyonu olur. (13).

II. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Burunun fonksiyonları, koku alma, solunum ve savunmadır. Dört çift paranasal sinüsün fonksiyonları halen tam olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte üzerinde hemfikir olunan görevleri arasında; hava yolu sağlamak, solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak, koku alma, içeri giren havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, kafatasının ağırlığının azaltılması, travma sırasında oluşan

şokun absorpsiyonu ile önemli yapıları korumak (orbita, beyin gibi), ses rezonansı, yüz gelişiminde rol oynamak, nazal pasajı nemli tutmak amacıyla mukus salgılanmasıdır (12).

Epitelyal goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler sekretuar bir örtü oluştururlar. Seröz sıvıların iç katmanı havayolu yüzeyindeki elastik visköz mukusun altını sarar. Bu perisilier sıvı, albümin, IgM, IgG, kompleman faktörlerinden zengindir. Laktoferrin, lizozim, ve sekretuar IgA (s-IgA) seröz hücre ürünleridir. Mukus hücrelerinden salgılanan glikoproteinler de ayrıca lokal antimikrobiyal savunma için önemlidirler. Bir üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında erken sekretuar cevap çoğunlukla ekstravaze olmuş plazma proteinleri ve inflamatuvar mediatörler iken geç dönem cevabında glandular proteinler çoğunluktadır. IgA ve IgG sekresyonlardaki ana immünglobulinlerdir. Plazma proteini IgG mukoza boyunca en çok da bazal membran boyunca bulunur. Diğer taraftan IgA, çoğunlukla submukozal bezlere komşu plazma hücrelerince üretilir. IgA'nın ana görevi havayolunda antijenlerine bağlanarak dokudan mikroorganizmaları uzaklaştırmaktır. Bunun tersine, IgG'nin görevi bakteriyel antijenlerle karşılaştığında inflamasyon oluşturmaktır (11).

Respiratuvar epitel üzerindeki silialar, mukus, solunan maddeler ve bakterilerin taşınması için yaklaşık 3-25 mm/dakika hızla çalışır. Bu yolla sinüsler steril olarak tutulur. Bunun dışında NO (nitrik oksit) olarak adlandırılan ve özellikle maksiller sinüs epitelinden üretilen bir madde silier vuruş hızını artırır ve bakteriostatik etki oluşturur. Nitrik oksit, alerjik rinitte artarken, kronik rinosinüzit ve Kartagener sendromunda azalır. Bunun dışında pek çok enflamatuvar madde silier motiliteyi etkilemektedir. Bir sinüsün drenajı daima mukosilier aktivite tarafından o sinüsün doğal ostiumuna doğru olmaktadır. Maksiller sinüs sekresyonu da daima sinüsün doğal ostiumu yoluyla boşaltılır. Aksesuar ostium veya cerrahi olarak antral pencere açılmış olsa da sekresyon yine de doğal ostium yolu ile drene olur. Bu nedenle maksiller sinüsteki sekresyon sinüs tabanından başlar ve spiral hareket ile anterior, medial, posterior ve lateral duvarlar boyunca sinüsün süperomedialinde yer alan doğal ostiumuna doğru transport edilir. Ostiumu

geçen mukus orta meatusa ulaşmak için oldukça dar ve komplike başka yollardan geçer. Maksiller sinüs ostiumu etmoid infundibulumunun 1/3 arka bölümünün tabanına açılır. Bu yapının medial duvarını uncinat proçes, lateral duvarını lamina papirsea yapar. Infundibulum da daha önce belirtildiği gibi hiatus semilunaris vasıtasıyla orta meatusa açılır (14).

Frontal sinüs aktif olarak iç kısım mukus transportunun olduğu tek sinüstür. Mukus interfrontal septum boyunca yukarı, sonra frontal sinüs tavanı boyunca laterale, oradan da frontal sinüs tabanı boyunca mediale transporte olur ve frontal sinüsü, ostiumunun lateral yüzü boyunca terkeder. Ancak bir siklusta mukusun tümü sinüsten drene olamaz (15).

Nazal kavitenin lateral duvarında majör iki mukosilier transport yolu vardır. Bu yollardan ilki frontal sinüsün, maksiller sinüsün ve anterior etmoidlerin sekresyonunu etmoid infundibulumunda veya yakınında toplanır. Buradan da uncinat proçesin serbest arka kenarı ve alt konkanın medial yüzü boyunca nazofarenkse doğru taşınır. Bu noktada sekresyonlar üstaki tüpü orifisinin anteriorundan ve inferiorundan geçer. İkinci yol ise posterior etmoidlerin ve sfenoid sinüslerin sekresyonlarını drene eder. Sekresyon nazofarenkste üstaki tüpü orifisinin posterior ve süperiorundan geçer. Bazen orta konkanın posterior ucunda bu yoldan gelen bir miktar mukus ilk drenaj yoluna katılabilir (16).

Normal mukosilier drenajın olabilmesi için ostiumların açık olması gereklidir. Karşılıklı duran iki mukoza birbiri ile temas ederse mukosilier aktivite durur bu da mukusun birikmesine ve sinüzit gelişmesine neden olur (16).

Nazal konkaların ritmik konjesyon ve dekonjesyon dönemleri nazal siklus olarak adlandırılır. Nazal kavitenin bir tarafında konjesyon olurken, diğer tarafında dekonjesyon meydana gelir. Nazal siklusta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 2-6 saatte bir yinelenir. Normal popülasyonun %80'inde bu siklus sağlıklı ve aktif olarak çalışır (17).

IV. Nazal Polip Tanımı ve Epidemiyoloji

Yunanca kökenli bir kelime olan 'Polip' çok ayaklı anlamına gelmekte olup, 'Nazal Polip', nazal mukozanın skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozisi ile karakterize, kronik inflamasyona bağlı ödematoz kitledir. Milattan önce 5000 yıllarına kadar uzanan tarihçesine rağmen, poliplerle ilgili ilk tanımlar Hipokrat'a aittir (6).

Nazal polipler ile ilgilenen ilk hekimin, Kral Sahura'nın muhtemelen nazal polip olan hastalığını tedavi eden Ni-Ankh Sekhmet olduğu sanılmaktadır. Nazal polip ve tedavilerini açık şekilde tanımlayan ilk güvenilir kaynağın 'Corpus Hippocraticum' olduğu kabul edilmektedir. Polip terimi ile Hipokrat selim ve habis olan endonazal oluşumları beş ayrı sınıfa ayırarak tarif etmiş, aynı zamanda beş ayrı tedavi seçeneğinde tanımlamıştır. Avulsiyon, kostik ajanlarla korozyon, yakma, ligasyon ve rinotomi olarak tanımlanan tedavi metodları 17. ve 18.yy'a kadar değişmeden kalmıştır. Bir sünger parçasının burundan geçirilerek, ağızdan çıkarılmasıyla gerçekleştirilen nazal kavite küretajı Hipokrat yazıtlarında yer almaktadır (6).

Poliplerin etyopatogenezi konusunda, Hipokrat okulu, yapışkan ve koyu balgamın birikmesini incelemiş ve bu konuda balgam, kan, sarı safra ve siyah safranin dengesinin oluşturduğu '4 humor' teorisine atıfta bulunmuştur. Galen tarafından 2.yy da tanımlanmış olan 'humoral' teori resmi tıp tarafından modern çağa kadar takip edilmiş ve kabul görmüştür (6).

V. İnsidans

Nazal poliplerin gerçek insidansını tespit etmek güçtür. Epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu astımlılar, alerjik rinitliler gibi spesifik gruplar üzerinde yürütülmüştür. Nazal poliplere, KBB kliniklerine yönlendirilen her 20 hastadan 1'inde (%5), alerji kliniklerine yönlendirilen hastaların ise %4'ünde rastlanılmaktadır (18).

Finlandiyada yapılan bir çalışmada nazal polip prevalansının %4,3 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada astım insidansının %5,3, aspirin intoleransının %5,8 olduğu gösterilmiştir (19).

Astım ve alerjik rinit tanısı alan 3800 hastanın %4,4'ünde nazal polip saptanmıştır. Alerjik rinitli hastalarda %1,7, astımlı hastalarda %5,8 oranında nazal polip olduğu görülmüştür (20).

Anterior rinoskopi ile yapılan araştırmaları içeren daha eski raporlarda, insidans olduğundan düşük bulunmuştur. Nazal endoskopinin kullanıma girmesi küçük poliplerin saptanmasını sağlamıştır. Sinüs içindeki polipler nedeniyle, yine de insidans olduğundan düşük bulunacağı öngörülebilir. Kesin rakamlara postmortem çalışmalarla ulaşılabilir. Tos ve Larsen (21), nazal polipleri üç kadavra çalışmasında incelemiştir. İlk çalışmada anterior rinoskopi yapılan 300 otopsinin, 6 tanesinde nazoetmoidal polip tesbit edilmiş, 6 vakadada transkranyal nazoetmoidektomi yapılmış ve polip varlığı görülmüştür. İkinci çalışmada nazoetmoidal kompleksi, transkranyal çıkarılıp direkt olarak incelenen 19 vakanın 5'inde (%26) polip bulunmuştur (22). Üçüncü çalışmada 69 otopsi spesmeni endoskopik diseksiyonla incelenmiş ve poliplerin 22 olguda (%32) bulunduğu rapor edilmiştir (23). Bu çalışmalarda nazal poliplerin sıklıkla küçük olduğunu ve her zaman semptom verecek boyuta ulaşmadığını göstermektedir.

Larsen ve Tos (24), semptomatik polip insidansını, 6 yıllık takip sonrası belirlemişlerdir. 252 hasta ilk kez nazal polip tanısı almıştır. Tüm hastalar endoskopik muayene yöntemleriyle araştırılmış. Tanı sırasında, 99 hastada unilateral polip bulunurken, 140 hastada bilateral polip ve 13 hastada unilateral antrokoanal polip saptanmıştır. Ortalama yaşlar, 174 erkek hastada 50, ve 78 kadın hastada 47 olarak bulunmuştur. Kadın ve erkeklerde yılda %0,39 oranında NP gelişme riski saptamışlar. Erkek\kadın oranı yaşla değişmekle beraber 2,2 olarak hesaplanmıştır.

VI. Etiyoloji

Nazal polip gelişimi ile ilgili olarak günümüze kadar ortaya atılan pek çok teori arasında, henüz tam anlamıyla kabul görmüş ve kesinlik kazanmış bir teori bulunmamaktadır. Nazal polipin etiyojisinde pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Endoskopik histolojik çalışmalarda, nazal polipin konkalar yada paranazal sinüslerin bulunduğu bölgeden başlayan benign bir enflamatuvar oluşum olduğu, ekstrasellüler sıvı birikimi, mukoza ve submukozada proliferasyon gösterdiği bulunmuştur. Nazal polip etiyojisinde rol oynadığına inanılan faktörler şunlardır:

VI.A. Kronik Lokal Enfeksiyonlar

Nazal polipli hastalarda sıklıkla eşlik eden kronik bir sinuzit ya da rinit mevcuttur. Bu hastalardan elde edilen kültürlerde en sık izole edilen mikroorganizmalar Staphylococcus Aureus, Streptokoklar ve Hemophilus İnfluenza'dır. Yapılan bir çalışmada (25), NP'li hastalardan alınan musin örneklerinin %60'ında S.Aureus izole edilmiştir. S.Aureus ekzotoksinleri, süperantijen etkisi göstererek, IgE antikorlarını artırmaktadır. Nazal polipli hastaların önemli bir kısmında IgE antikorların varlığı ve dokuda eozinofili ile birliktedir. Oluşan TH1 ve TH2 lenfositlerin ürettiği sitokinler, nazal mukozada hasara yol açarak inflamasyonu şiddetlendirmektedir.

IL-5, eotaksin, LTC4/D4/E4, CD23, ECP ve total IgE düzeylerinin polipsiz dokuyla karşılaştırıldığında nazal polip dokusunda daha fazla olduğu görülmüştür. Bu mediatörler ve doku eozinofilleri de dokudaki total Ig E ile uyumludur. S.Aureus enterotoksinlerine spesifik IgE'lerin dokuda bulunduğu ve ciddi lokal eozinofilik enflamasyonla birlikte olduğu gösterilmiştir(26).

Son yıllarda, özellikle Aspergillus Flavus ve Candida Albicans mantarlarının NP'li hastalarda izole edilmeleriyle birlikte, alerjik fungal sinuzit ile NP arasında bir ilişki olduğuna dair görüşler artmaktadır. Selektif olarak toplanan eozinofillerin antifungal efektör aktivitesi vardır. Hifaları etkileyen oksidatif öldürme ve IL-5 oluşturma kapasitesine sahiptir. Böylece

eoziñofiller, fungal enfeksiyonun yayılmasını engellemek için enflamatuar yanıt oluşturur (27).

Tüm bu bulgular patojenlerin enflamatuar bir süreci başlatmada rol oynayabileceğini, hatta kontrol altına alınmadığında bağ dokusu proliferasyonu ile kronik enflamasyona yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, bakteriyel endotoksinler, lenfositleri ve epitel hücrelerini aktive ederek onların IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a, TGF-b ve diğer sitokinleri sentezlemesine ve böylece adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına, glandüler hiperplazi ve fibroblastların büyümesine yol açabilir. Sonuç olarak, akut ve ya kronik enfeksiyon, nazal polip oluşumuna götüren bir dizi immünolojik olayların önemli bir tetikleyicisi olarak düşünülebilir (28).

VI.B. Genetik

Nazal polipli hastalarda %14 oranında aile öyküsü mevcut olup, bunlarında yaklaşık yarısında en az bir aile üyesinde nazal polip vardır (29).

Human Leukocyte Antigen (HLA) A1 ve B8 doku antijenleri ile NP varlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fenotipi bilinmemekle birlikte, 7.kromozomda gen defekti olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda G551D mutasyon sıklığı beklenenden yüksek olarak bulunmuştur (6).

Fritz ve ark. (30) bir çalışmada 11q12.3-13.1.3 bölgesinde haritası çıkarılan mammaglobulin protein geninin ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir. Aynı bölgede (11q13.1), yüksek afiniteli Ig E resptörü beta alt üniti de kodlanmaktadır. Bu nedenle nazal polipoziste genetik yatkınlığı düşündüren veriler sınırlıdır.

Tüm bu bulgular, genetik faktörlerin NP etiyolojisinde rolü olduğunu düşündürmekle beraber, bu konuda henüz tatmin edici sonuçlar alınamamıştır.

VI.C. Aerodinamik Faktörler

Ostiomeatal kompleksin bütünlüğü nazal kavite ve paranasal sinüsler arasındaki hava sirkülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Fonksiyonel mukus drenajı ve siliyer aktivite bakterilerin ve alerjenlerin uzaklaştırılmasında yardımcıdır. Ostiomeatal kompleksin enflamatuar ödemi, nazal septum deviasyonu ya da mukozal lezyonlarla kapanması yukarıda

belirtilen işlevleri engeller ve mukozal enflamasyona neden olur. Eğer olay kronikleşirse nazal polip oluşumuna yol açabilir (28).

VI.D. Bernoulli Fenomeni

Bernoulli Fenomeni, havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasındaki düşük basıncın, mukozayı o bölgeye doğru emerek çekmesi ve polip oluşumuna bu şekilde neden olması prensibine dayanmaktadır. Ancak, burunun her bölgesinde burun kesitlerinin farklı alana sahip olmaları ve hava akımını etkileyen değişik kuvvetlerin söz konusu olması nedeniyle, burun içi basıncın ve hava akımının hızının devamlı değişkenlik gösterdiğini ve Bernoulli Fenomeninin NP oluşumunda etkin olmadığını düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (6).

VI.E. Alerji

Atopi, alerjenlere karşı duyarlılık ve IgE üretimi için yatkınlık oluşmasıyla karakterize yapısal bir özelliktir. Artmış total serum IgE düzeyi, spesifik IgE antikorlarının varlığı ve en az bir alerjene karşı deri testi pozitifliği söz konusudur (31).

Alerjik rinitli kişilerde semptomlar burun mukozası ile antijenin temas etmesi sonucu ortaya çıkar. Bu antijenler ev içinde, ev dışında veya hem ev içinde hem de ev dışında bulunan alerjenler olabilir.

VI.E.a. Ev İçi Alerjenleri

- i. Ev Tozu Akarları (mite'lar): Akarlar, ev içi alerjenler içinde en yaygın ve potent olanlardır.
- ii. Hayvan alerjenleri: En sık görülen hamamböceği alerjenidir.
- iii. Mantarlar

VI.E.b. Ev Dışı Alerjenleri

- i. Polenler
- ii. Mantarlar
- iii. İlaçlar
- iv. Gıda
- v. Katkı Maddeleri

Uzun yıllardır nazal poliplerde alerjinin etiolojide rol oynadığı düşünülmüş ancak kesin olarak gösterilememiştir. Alerjik nedeni düşündüren temel özellikler, alerjik rinite benzeyen klinik semptomlar, geç başlayan astımın eşlik etmesi ve polip sıvısındaki yüksek lokal Ig E düzeyi ile polip dokusundaki yoğun eozinofilidir. Hastalarda atopi varlığı ile ilgili veriler çelişkilidir.

Polipektomi yapılan 250 hastanın incelendiği bir çalışmada en az bir alerjene deri testinde pozitif cevap oranı %66 olarak bulunmuş, polip dışı nazal cerrahi yapılan kontrol grubunda ise bu oran %74'dür. Aynı çalışmada kanda eozinofili sayısı ve geçirilmiş polipektomi sayısı ile astımın varlığı arasında pozitif ilişki bulunmuşken, pozitif deri testleri ile bu ilişki bulunamamıştır (32). Asero ve Bottazi (33), nazal polipli hastaların %44'ünde kontrol grubun ise %1'inde Candida Albicans'a karşı spesifik IgE bulunduğunu, ve kontrol grubuyla (%14) karşılaştırıldığında, nazal polipli hastaların %24'ünün ev tozu akarlarına duyarlı olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak, bu çalışmada nazal polipli hastaların %70'den fazlasında hayvan tüyü ya da ev tozu akarı gibi yılboyu süren alerjenlere karşı duyarlılık saptanmıştır. Alerjik kişilerde nazal polip gelişimi açısından riskin artıp artmadığı konusu henüz net değildir. Sin ve ark. (34), nazal polip gelişiminde IgE aracılı alerjinin önemli rolü olabileceği gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda, atopi prevalansının rinitli hastalar ya da toplumdakinden farklı olmadığı, alerjik rinit yada nazal polipli hastaların mevsimsel ve yıl boyu süren alerjenlere benzer sıklıkta duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir (35).

Nazal polipte etken olabilecek olası tüm alerjenlerin deri testleri belirlenemeyebilir. Bu durumda lokal IgE yapımı söz konusu olabilir. Mevsimsel alerjen maruziyeti, nazal polipli hastalarda semptomların ve nazal sekresyonda eozinofil yüzdesi gibi enflamasyon belirleyicilerini artırmamıştır (36).

VII.F. Aspirin Duyarlılığı

İlk kez 1922'de Widal aspirin duyarlılığı, steroide bağımlı astım ve nazal polipden oluşan bir semptom üçlüsü tanımlamış daha sonra 1968'de Samter ve Beer's tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Nazal polipli bir

hasta da aspirin duyarlılığının olması özellikle tedaviye dirençli rinosinüzit ve genellikle buna eşlik eden ağır astımın varlığı ile birlikte. Bu hastalarda üst hava yollarındaki hastalığın şiddetinin bir göstergesi, nazal poliplerin sıklıkla tekrarlanması ve bu nedenle endoskopik sinüs cerrahisine başvurulmasıdır. Aspirine duyarlı nazal polipli hastalarda rinosinüzit, BT ile gösterildiği gibi tüm sinüsler ve nazal pasajların tutulumu ve daha kalınlaşmış hipertrofik mukozayla karakterlidir (37). İlk semptomlar genellikle 30-40 yaşlarında uzun süren bir soğuk algınlığı atağından sonra gelişmektedir. Bu semptomlar, nazal konjesyon, rinore, post nazal akıntı ve hiposmi olup persistan mukozal enflamasyona bağlıdır. Bu arada tipik solunumsal ve aksiyonun aspirin duyarlılığına bağlı olduğundan şüpheleninceye ve tanı konulana kadar nazal polip ve astım gelişir (6). Aspirine duyarlı rinosinüzit sıklıkla alerji ve yüksek lokal IgE düzeyiyle birlikte olsada, IgE aracılı mekanizma gösterilmemiştir ve atopinin aspirin duyarlılığı girişimi için risk faktörü gibi görünmemektedir (38). Bununla beraber, araşidonik asit metabolizmasındaki değişikliklerin, aspirine hücresel yanıtın değişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Sisteinillökotrienler (LT) aşırı yapılır ve aspirin alımı sonrası hava yollarına salınarak nazal konjesyon, rinore, bronkokonstriksiyon gibi tipik semptomlara ve sürekli yapımı uyarılan eozinofiliye yol açar. Klinik olarak aspirine duyarlı ve astımı olan bir grup nazal polipli hastada, dokuda belirgin eozinofili, IL-5 ekspresyonunun artması ve LTC₄-LTE₄ aşırı yapımının Stafilokokus Aureus enterotoksinlerine karşı gelişen bir immün yanıtla bağlantılı olduğu bulunmuştur (39).

VI.G. Astım

Nazal polip sıklıkla astım ve nonspesifik bronş aşırı duyarlılığı (BHR) gibi alt solunum yolu hastalıklarıyla birlikte bulunmaktadır. Nazal polipli hastaları içeren geniş serilerde %20 ile %70'inde astım vardır. Özellikle nonatopik ise astım öyküsü olmasa da, BHR ait kanıtlar gösterilmiştir. Bu kişilerde daha sonra klinik olarak astım gelişme sıklığının genel popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40). Nazal polipli ve semptomsuz BHR olan hastalarda nazal poliple birlikte astımı bulunan hastalarda gözlenen benzer şekilde bronşlarda eozinofilik enflamasyon

bulunmuştur. Oysa BHR olmayan NP'li hastalarda eozinofilik alt havayolu enflamasyonu gözlenmemiştir (41). NP'e eşlik eden semptomsuz BHR'in önemli olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak olası bir astımın ileriye dönük bir göstergesi olabilir. Buna karşın yeni bir çalışmada, asemptomatik BHR'si olmayan NP'lilerde bile, astımı olan NP'li hastalardaki ile aynı derecede bronşiyal eozinofilik enflamasyonun varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada, BHR olmayan nazal polipli olgular ile BHR ya da astımı olan nazal polipli hastaların bronş ve nazal polip dokusu ve nazal mukozaları immünohistokimyasal olarak karşılaştırılmıştır. Tek başına polipli olanların bronş mukozası ve polip dokusunda CD8+ T hücreleri ve HLA-DR+ hücreler astımlı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın eozinofil peroksidaz pozitif (EPO+) olan eozinofiller, hem nazal hem de bronşiyal mukozada astımlı grupta, izole NP'li gruptan daha fazla saptanmıştır. İlginç olarak, EPO+ eozinofillerin sayısı, polip dokusu, nazal ve bronşiyal mukozada deri testi negatif hastalarda daha yüksek gözlenmiştir (42).

Kronik rinosinüzitli hastaların yaklaşık %20'sinde nazal polip vardır. Bu hastaların da en az %50'sine ileri yaşta başlayan nanotopik astım eşlik etmektedir. Nazal polip ile birlikte olan kronik rinosinüzitte, sinüs mukozası eozinofil, ve IL-5 sentezleyen T lenfositler içerir ve enflamasyon astımlı hastanın bronş mukozasında görülene benzerdir. Her iki hastalıkta da havayolunda remodelling denilen yeniden yapılanmaya özgü histopatolojik bulgular vardır. Remodelling, ve havayolu ekstrasellüler matrix ile bazal membran tamiri, matriksmetalloproteinazlar (MMP) ve onları regüle eden faktörler arasındaki dengeyle kontrol edilmektedir. MMP-8 ekspresyonunun hem astımda bronş epitel hücrelerinde ve hem de nazal poliple birlikte olan kronik rinosinüzitte sinüs mukozasında arttığı bulunmuştur. Nazal polipli hastalarda mezanşimal tipte MMP-8 aktivasyonu IL-8 düzeylerinin de artışıyla birlikte. Bu şekilde patogeneze uyarıcı sitokin-proteinaz yolu oluşturulabilir. Ayrıca, IL-8/MMP-8 ilişkisi uzun süreli düşük doz makrolid antibiyotiklerin etkinliğini de açıklayabilir. Şöyleki, bu antibiyotikler, IL-8 yapımında önemli azalma ve dolayısıyla MMP-8 düzeyleri ve aktivasyonunda da düşüşe yol açabilmektedir. Bu bulgu, eozinofil granül proteinlerinin kronik

sinüzitte doku hasarına aracılık ettiği şeklindeki ilk teoriye karşıttır. Zira, MMP-8, nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzitin en önemli bulgusu olan eozinofilik enflamasyonun gelişiminden sorumlu değildir (43).

VII. Patogenez

Etiyolojilerinde bir takım farklılıklar olmakla beraber, NP mukozanın bazı hücrelerce istilası ile birlikte salınan mediator ve sitokinlere bağlı olarak kronik bir inflamatuvar yanıtın gelişmesi sonucu oluşmaktadır. İnflamatuvar hücreler arasında en belirgin olanı poliplerin %80'inde bulunan eozinofillerdir.

Nazal polipte, inflamatuvar mediatörler, sitokin, ve kemokinlerin lokal salınımı ile kendi kendini sürükleyen bir mekanizma sayesinde kronik mukozal eozinofili oluşmaktadır.

Nazal poliplerde, eozinofillere aynı zamanda IL-5 ve granulosit makrofaj koloni stimule edici faktor (GM-CSF) gibi sitokinlerin artışı da eşlik etmektedir. Eozinofillerin infiltre ettiği NP dokusunda, notralizan anti-IL-5 monoklonal antikorların eozinofillerde apoptozis ve dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açmasından da anlaşılabilceği gibi, IL5 burada anahtar rolü oynamaktadır. Eozinofillerin yanı sıra, mast hücreleri de bu süreçte önemli rol oynamaktadırlar. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), potent bir fibrojen büyüme faktörüdür, ekstrasellüler matriks yapımını uyarır ve fibroblastlar için de bir kemoatraktandır. Ancak, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve eozinofiller üzerinde hematopoetinlerin (IL-5, GM-CSF) yaşamı uzatıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (6).

Nazal polipler, ödemli fibröz stoma ve eozinofil başta olmak üzere birçok inflamatuvar hücreyi içeren respiratuvar epitelle örtülüdür. IL-4'un uyarımı ile birlikte TGF- β düzeyinde artış olmaktadır. Transforme edici büyüme faktörü- β ise, fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük etmektedir. Bu hastalarda tanımlanan inflamasyonun özgül olmayan belirleyicileri arasında ise IL-6, IL-8 ve IL-11 sayılabilmektedir (44).

VII.A. Epitel Hücreleri

Nazal polip epitel hücreleri çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedirler ki bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve 'Regulated Upon Activation T Cell Expressed and Recreated' (RANTES)'dir. Bu sitokinler, inflamasyon bölgesine periferik dolaşımdan eozinofil ve lenfositleri toplayabilmekte, hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrelerin yaşam sürelerini uzatmakta, dolayısıyla lokal inflamasyonun gelişimine katkı sağlamaktadırlar (45).

VII.B. Fibroblastlar

Nazal polipteki fibroblastlar da IL-1 β , IL-8, GM-CSF, RANTES ve eotaksin gibi çeşitli sitokinleri sentezlemektedirler. Bakteri endotoksini ve TNF-a ile bu genlerin ekspresyonu artmaktadır. NP'lerde TNF-a çoğunlukla nötrofiller, mononükleer hücreler ve bazı eozinofiller tarafından salgılanmaktadır (46).

VII.C. Eozinofiller

Nazal poliplerdeki eozinofiller, major bazik protein, eozinofil peroksidaz ve sisteinil LT'ler gibi inflamatuvar mediatörlerin güçlü bir kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu mediatörler, damar geçirgenliğini ve plazma eksüdasyonunu uyarıcı etkiyle inflamatuvar süreci başlatmaktadırlar. Ayrıca, eozinofil sayısının ve TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein-1 α , TGF- β 1,2 3, ve TGF- α , TGF- β (esas olarak TGF- β 1) ekspresyonunun NP'de normal nazal mukozadan daha yüksek olduğu bulunmuştur ve havayolu remodellinginde bu sitokinlerin rolleri olduğu varsayılmaktadır. TGF- β , epitel hücreleri ve fibroblastlardaki değişime ve VEGF'un yapımına öncülük ederek, NP patogeneze katkı sağlamaktadır. Bundan başka, IL-4'e cevap olarak, TGF- β geninin transkripsiyonu artmaktadır; bu da stromadaki proliferasyon ve NP oluşumundan TH2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Nazal poliplerde eozinofillerin %30'u GM-CSF mRNA taşımaktadır ve GM-CSF eksprese eden hücrelerin sayısı, epidermal büyüme faktörü-2 (EGF2) ve IL-3 mRNA taşınması ile de uyumludur. IL-4, nazal mukoza

damarlarında damar hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu arttırarak eozinofil akışının artışında önemli rol oynar (46).

VII.D. Mast Hücreleri

Nazal poliplerde mast hücrelerinin VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörünün esas kaynağı olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotel büyüme faktörünün bir diğer önemli kaynağı ise fibroblastlardır. Bu iki büyüme faktörü, damar sayılarını arttırarak ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek nazal polip patogenezinin katkı sağlayabilmektedirler (45, 47).

VII.E. Adezyon Molekülleri

İntersellüler adezyon molekülü-1(ICAM-1), E-selektin ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin NP endotelinde eksprese edildiğini, oysa endotelde VCAM-1 ekspresyonunun zayıf olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir (48). Bazı çalışmalar, NP'in yüksek düzeylerde öncelikle eozinofil kemoatraktanları olarak bilinen RANTES ve eotaksini eksprese ettiğini göstermiştir. Nazal polip epitel hücrelerinde eksprese edilmekte olan VEGF gibi büyüme faktörleri TGF- β 1 ile regüle edilmektedir. Potent fibrojenik bir sitokin olan TGF- β 1, ekstrasellüler matriks oluşumunu uyarmakta ve fibroblastlar için kemoatraktan olarak rol oynamaktadır. Ancak TGF- β 1, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve hematoproteinlerin (IL-5 ve GM-CSF) eozinofillerin yaşam süresini uzatıcı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Nazal polip dokusunun boyanması sonucunda, TGF- β 1'in esas olarak ekstrasellüler matrikse bağlandığını ve burada latent, inaktif formda bulunduğu gösterilmiştir. Bir diğer büyüme faktörü olan EGF reseptörleri de, NP epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir (49).

Nazal fibroblastlar, RANTES, major katyonik protein (MCP-1) ve GM-CSF gibi mediatörleri sentezlemektedirler ve eozinofillerle etkileşimi olan kemokinler için de zengin bir kaynak oluşturmaktadırlar. Bu nedenle, havayolu hastalıklarının patogenezinde nazal fibroblastlar ve ürettiği mediatörler de önem arz etmektedirler (6).

VIII. Tanı

Nazal polip tanısı anamnez, fizik muayene, endoskopi ve radyolojik inceleme ile konulmaktadır.

VIII.A. Anamnez

Nazal poliplerde hastanın yakınmaları ile bulgular arasında belirgin bir uyumsuzluk görülebilir. Tüm nazal kavite poliple dolu olduğu halde yakınma azken, bazı hastalarda küçük polipler bile büyük rahatsızlıklara yol açabilir. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve koku alma bozukluğu NP'in en önemli semptomlarıdır.

Genel olarak nazal poliplerde görülen semptom ve bulgular şöyle sıralanabilir:

VIII.A.a. Burun Tıkanıklığı

En belirgin semptom olup hemen her hastada vardır. Tıkanıklığın şiddeti, polibin yerine ve miktarına, eşlik eden diğer anatomik bozukluklara (örn: septum deviasyonu) göre değişir, ancak polip sayısı ile burun tıkanıklığı arasında doğrudan bir ilişki olmayabilir.

VIII.A.b. Rinore

Hastaların büyük bir kısmında mukus hipersekresyonu nedeniyle berrak veya sarı-yeşil renkli bir akıntı görülür. Enflamasyon artınca miktar artar, niteliği değişir. Sekresyonun renkli olması her zaman enfeksiyonun varlığını göstermez, çünkü ağır eozinofili de sekresyonun rengini beyazdan sarı, yeşile çevirebilir. Hipersekresyon perennial alerjik rinitte olduğu gibi aralıklarla görülebilir; ancak burada tetikleyici bir faktör yoktur. Alerjik fungal sinüzit varsa çok koyu kıvamlı ve koyu renkli bir sekresyon görülür.

VIII.A.c. Postnazal Akıntı

Sekresyon anteriorda olabileceği gibi ve posterior da görülebilir, boğaz temizleme gereksinimine ve öksürüğe neden olabilir.

VIII.A.d. Koku Alma Bozukluğu

Hava dolaşımının olfaktuar hücrelerin bulunduğu bölgeyle temasının olmaması veya çok az olması nedeniyle nazal polipozisli hastaları az koku almaktan yakınabilirler. Sorun, ilaç veya cerrahi tedaviyle solunan havanın

olfaktuar hücrelerle temasının sağlanmasıyla ortadan kalkar. Koku almanın tat alma duyusuna katkısı nedeniyle koku alma bozukluğuyla birlikte tat alma bozukluğu da bulunabilir (50).

VIII.B. Muayene

Polip muayenede, genellikle orta meatusta nazal mukozaya göre daha soluk kitle halinde görülür. Soluk renk, çevre mukozaya göre daha az damarlı olmalarından kaynaklanır. Yarı şeffaf, beyazımtarak renk, enfeksiyon ve travma nedeniyle değişip kırmızı olabilir. Polip genellikle birden çok ve bilateraldir. Unilateral görüldüklerinde malign bir tümörle birlikte olabilen nazal polipi veya intranasal gliomu, meningoensefalosel gibi tümörleri de akla getirmek gerekir. Klinik olarak geniş, yaygın mukozal ödemden tek bir polipoid kitleye veya tüm paranasal sinüsleri dolduran yaygın polipozise uzanan görünüm olabilir, hatta polipler tüm nazal kaviteyi doldurup burun deliklerinden dışarı çıkabilir.

Anterior rinoskopi ile orta ve büyük boyutlu polipler rahatlıkla görülebilmekle birlikte orta meatusta sınırlı kalmış küçük polipleri görmek her zaman mümkün olmayabilir. Bu tür durumlarda ancak rijid endoskop ile poliplerin saptanması mümkün olabilir. Nazal poliplerin değerlendirilmesi için dikkatli bir endoskopik inceleme şarttır. Bazen deneyimsiz bir göz polipleri inferior konkadan ayırdetmekte zorlanabilir. Bu durumda nazıkçe kitleye dokunulması duysal inervasyonu gayet iyi olan inferior konkada ağrıya neden olurken polipte ağrı oluşturmaz (50).

VIII.C. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi ile inceleme NP değerlendirmesinde altın standart olan yöntemdir. Çok şiddetli hastalık, immün yetmezlik veya komplikasyon varlığında hemen, bu durumların yokluğunda ise cerrahi öncesi mutlaka bilgisayarlı tomografi ile inceleme yapılmalıdır (50).

Nazal kavite ve paranasal sinüs anatomi ve patolojilerinin saptanması için endoskopik muayene yanında paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi sık olarak kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ile varolan yumuşak doku patolojileri ve cerrahi esnasında önemli olan paranasal sinüslerdeki anatomik varyasyonlar tespit edilmekte, var olan patoloji ile

ilişkinin olup olmadığı değerlendirilerek operasyon planı yapılmaktadır. Konka bülloza, büyük Agger Nazi hücresi, frontal hücrelerin bazıları, prosesus uncinatus pnömatizasyonu, Haller hücresi ve septum deviasyonu gibi anatomik varyasyonların bir kısmı hastalık etiyolojisinde rol oynarken, Onodi hücresi, optik sinir ve karotis internanın sfenoid sinüsle komşuluğu gibi varyasyonların bir kısmı ise endoskopik sinüs cerrahisi esnasındaki sınırların tespiti açısından önemlidir (51).

VIII.D. Cilt Testleri

Alerjinin, burun polipleri ile ilgisi olduğu düşüncesi üç faktörden kaynaklanmaktadır; burun poliplerinin %90'ından fazlasının eozinofili göstermesi, sıklıkla astım ile birlikte olması, burun belirtilerinin alerjik belirti ve bulgularla benzerlik göstermesi. Ancak burun poliplerinin genellikle alerjik olmayan kişilerde görülmesi, burun polibi olan hastalarının alerji testlerinin normal popülasyona göre farklılık göstermemesi alerjinin polip oluşumunda rolü olmadığını düşündürmektedir (52). Birçok polip hastası, prick testi ile gösterilmese bile nazal alerjiye sahip olabilir.

Atopik hastaların derilerindeki mast hücreleri spesifik IgE'ler ile duyarlanmış olup spesifik antijenle teması takiben pek çok mediatör salma yeteneğindedirler. Bu durum hava yolları mukozasının duyarlılığını yansıtır. Cilt testleri tip1 hipersensitivite varlığını gösteren en duyarlı ve en basit metoddur. Hastanın duyarlı olduğu antijenle karşılaşmasını takiben birkaç dakika içinde lokal alerjik reaksiyon gelişir. Bu reaksiyon şişlik, eritem ve kaşıntı ile karakterizedir. Reaksiyonun şiddeti, kullanılan alerjene, uygulama metoduna, kişisel faktörlere (dolaşımdaki spesifik IgE ile orantılı şekilde ciltte bulunan mast hücresi sayısına), salınan mediyatörlere karşı cildin reaktivitesine bağlıdır (53).

VIII.D.a. Klasik Prick Testi

Uygun bir dezenfeksiyon ve test uygulanacak yerleri bir kalemle işaretledikten sonra bir damlalık ile cilt üzerine bir damla alerjen ekstraktı konur. Daha sonra damladan geçecek şekilde epidermis delinir. Delmek için kullanılan iğne steril olmalı ve 60–80 derece açıyla cildin yaklaşık 1 mm altına inmelidir. Prick Testinin okunup raporlanmasında halen tek bir metod

yoktur. Bir yöntemle göre 3mm' den küçük olan kabarıklık (endurasyon) negatif kabul edilirken, 3 ile 5 mm arası (+), 5 ile 7 mm arası (++) , 7- 10 mm arası (+++) ve 10 mm'den büyük olan kabartılar da (++++) olarak değerlendirilmektedir.

Karşılaştırma yönteminde ise pozitif reaksiyon histamin reaksiyonuna eşitse (+++); kontrol salin reaksiyonuna eşit ise negatif kabul edilir. Histamin reaksiyonunun yarısı kadar olanlar (++) ; bununla negatif kontrol arasında olanlar ise (+) olarak kabul edilir. Histamin reaksiyonundan iki kat veya daha büyük reaksiyonlar ise (++++) olarak değerlendirilir. Oluşan şişliğin çapı, en büyük ve en küçük çaplarının ortalaması alınarak değerlendirme yapılır (53).

VIII.F. Evrelendirme

Nazal polibin tedavi öncesi ve sonrası seyrinin değerlendirebilmesi ve standardizasyon sağlanması için hem radyolojik hem de endoskopik skorlamalar geliştirilmiştir. Radyolojik olarak en yaygın olarak kullanılan Lund ve Mackay tarafından geliştirilen evrelemedir.

IX. Tedavi

IX.A. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin temel amacı poliplerin küçültülmesi veya ortadan kaldırılması, rinit bulgularının yok edilmesi ve rekürrenslerin önlenmesidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, steroidler ve steroid dışı ilaçlar olarak ikiye ayrılabilir.

IX.A.a. Steroidler

Nazal polipoziste steroid tedavisinin etkileri kesin olarak gösterilmiştir. Steroid tedavisi etkisini doku eozinofil artışına sebep olan sitokin salınımını ve T hücre sayısı ile mikrovasküler kaçağı azaltarak göstermektedirler. Nazal polip tedavisinde steroidler lokal veya sistemik olarak kullanılabilirler. 'Medikal polipektomi' de denilen nazal poliplerde sistemik steroid tedavisi uygulaması, NP'i önemli ölçüde küçülttüğü gibi, koku alımında azalma şikayetini de önemli ölçüde ortadan kaldırmaktadırlar (54). Sistemik steroid uygulanması depo enjeksiyonlar veya

oral uygulama şeklinde olabilmektedir. Sistemik steroid kullanımının uzun dönem uygulanamama ve tedavi kesildikten sonra NP nüksü gibi dezavantajları bulunmaktadır. İntranazal steroidlerin ise, uzun süreli uygulanabilmeleri ve yan etkilerinin oldukça az olması nedeniyle NP tedavisinde önemli yerleri bulunmaktadır. İntranazal steroidlerin NP boyutunu küçültüp, nazal akımı arttırdıkları ve cerrahi sonrası NP rekürrensini azalttıkları bildirilmiştir (55).

IX.A.b. Steroid Dışı Tedavi

Yapılan çalışmalarda lökotrien modülatörleri, anti IL-5, anti IgE, intranazal furosemid, intranazal kapsaisin, intranazal lizin asetat gibi uygulamaların faydalı oldukları gösterilmiş olmakla birlikte bu ilaçların NP tedavisinde yerleri tartışmalıdır. Nazal polip olgularında, antibakteriyel etki yanında antiinflamatuvar etkileri nedeniyle düşük doz ve uzun süreli makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımları bildirilmiştir. Bu tedavilerin havayolu epitelinde IL-8 üretimini önemli oranda inhibe ettikleri saptanmıştır (56).

IX.B. Cerrahi Tedavi

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC), kronik rinosinüzit ve nazal polipozis tedavisi için 1960'lı yıllarda Messerklinger ve Wigand tarafından tanımlanmıştır; 1970'li yıllarda Stammberger tarafından Avrupa'da, Kennedy tarafından ise Kuzey Amerika'da popülerize edilmiştir (57).

Endoskopik sinüs cerrahisi teknikleri Messerklinger ve Wigand tarafından tanımlanan temel tekniklerden geliştirilmiştir. Her iki teknikle de total sfenoetmoidektomi, frontal sinüzotomi ve orta meatal antrostomi yapmak mümkündür.

IX.B.a. Messerklinger Tekniği

1978'de Messerklinger orta meatustan maksiller antrum içine doğru benzer bir retrograd akım olduğunu göstermiştir. Bu temel araştırmaya üzerine Messerklinger sinüs enfeksiyonları tedavisinde endoskopik cerrahiye tasarlamıştır. Bu teknik anteriordan posteriora ilerler ve birbirine paralel üç temel kemik laminanın geçilmesi prensibine dayanır: Unsinat proçes, etmoid bulla ve bazal lamina. Bu teknikte uygulanacak cerrahinin genişliği hastalığın yaygınlığına bağlı olarak izole etmoidektomiden total sfenoetmoidektomiye

kadar değişkenlik gösterebilir. Onun metodu 1985'de Kennedy tarafından fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahi (FESS) olarak tarif edildi (58, 59).

IX.B.b. Wigand Tekniği

Bu teknik posterior anterior doğrultuda uygulanır. Ameliyata orta konkanın posterior kısmının rezeksiyonu ile başlanır. Posterior etmoid hücrelerin açılmasından sonra sfenoid sinüs ostiumu tanınır ve sfenoid sinüs ön duvarı açılır. Kafa tabanı tanındıktan sonra disseksiyon posteroanterior yönde ilerletilerek disseksiyon tamamlanır. Daha sonra infundibulotomi yapılarak maksiller sinüs ostiumu genişletilir. Eğer gerekirse frontal sinüzotomi yapılarak operasyon sonlandırılır (58, 59).

X. Nazal Polipozisde Sınıflama

Poliplerin çoğu orta mea etmoid bölgeden köken aldığı için burun mukozasına ait bütün özellikler polip epitelinde de söz konusu olabilmekle beraber histolojik olarak burun mukozasından bazı farklılıklar gösterirler. Polip epitelinde displazik değişiklikler çok nadir olarak saptanabilir. Bu farklılıkların en önemlileri glandların yapısı ve sayısı ile inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Poliplerde gerçek seromisünöz gland gelişimi yoktur. Ve glandların dansitesi burun özellikle alt konka mukozası ile karşılaştırıldığında çok daha azdır. Glandlar kistik genişlemeler ve morfolojik düzensizlikler gösterir. Burun polipleri bir inflamatuvar dokudur. Lenfositler, eozinofiller, mukozal ve konnektif doku mast hücreleri gibi hücreler alt konkadan çok daha fazla miktarda bulunmaktadır. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu çok daha belirgindir, özellikle eozinofil yoğunluğu çok fazla olabilir. Poliplerde bu hücreler yalnızca sayı olarak artmaz, aynı zamanda kan damarlarında neredeyse hemen tümüyle bu hücreler ile kaplanmışır. Bu durum özel adhezyon moleküllerinde artış olduğu ve bu hücrelerin polip interstisyel dokusuna çekildiği anlamına gelmektedir. Eozinofillerin ve mast hücrelerinin varlığı alerji ile ilişkili değildir. Son çalışmalarda Ig E hipersensivitesi ile poliplerdeki inflamatuvar hücre varlığı arasında ilişki olmadığını göstermektedir (60, 61).

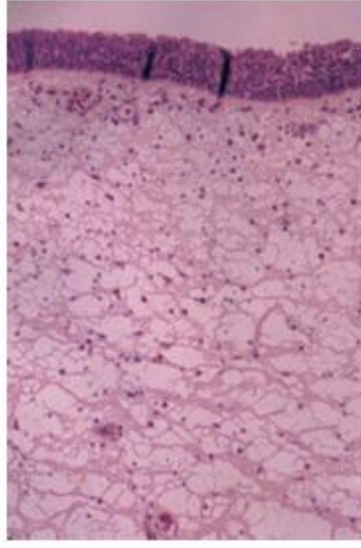
Burun ve sinüsten köken alan poliplerde dört tip histolojik yapı görülebilir. En sık görülen polip eozinofilik poliptir. Bu tip polipler alerjik veya ödemli polipler olarak da adlandırılmıştır. İkinci derecede sıklıkla kronik inflamatuvar değişiklikler gösteren inflamatuvar polipler görülür. Üçüncü tip polip seromusunöz glandlarda hiperplazi ile beraber görülen poliplerdir. Bu polipler ödemli poliplerle ortak özellikler taşırlar, ancak seromusunöz gland hiperplazisi adenom ile karışabilecek kadar fazla olabilir. Dördüncü polip tipi ise çok nadir görülmekle birlikte stromal atipi ile birlikte görülen poliplerdir. Aynı hastada bu histolojik yapılardan yalnızca biri veya birden fazlası görülebilir (60).

X.A.a. Eozinofilik Polipler

Eozinofilik polipler en sık görülen polip tipidir. Hellquist polip hastalarının %86'sında bu tip polip olduğu belirtmektedir (60, 62). Bu tip poliplerin histolojik incelemesinde şu özellikler mevcuttur:

- a. Ödemli stroma
- b. Goblet hücre hiperplazisi
- c. Stromada çok sayıda eozinofil ve mast hücreleri
- d. Epitel ile ödemli stromayı birbirinden ayıran kalın hafif hyalinize bazal membran

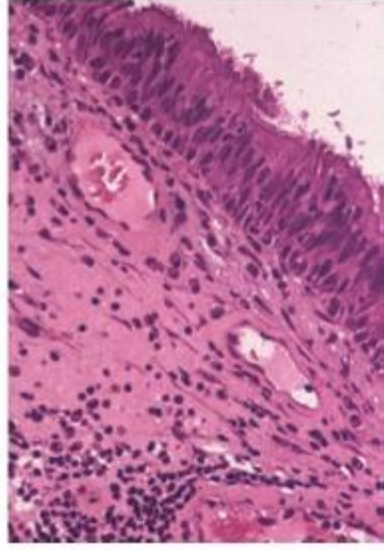
Stromada çok sayıda inflamatuvar hücre mevcut olmasına rağmen, çok az fibroblast bulunur. Ödemli stromada sıvı ile dolu psödokistik yapılar söz konusu olabilir. Stromadaki inflamatuvar hücre miktarı farklılık gösterebilir (Şekil-6). Bu tip polipler genel olarak bilateraldir.



Şekil-6: Tip 1- Eozinofilik, ödematöz polip histolojisi.

X.A.b. Kronik İnflamatuvar Polipler

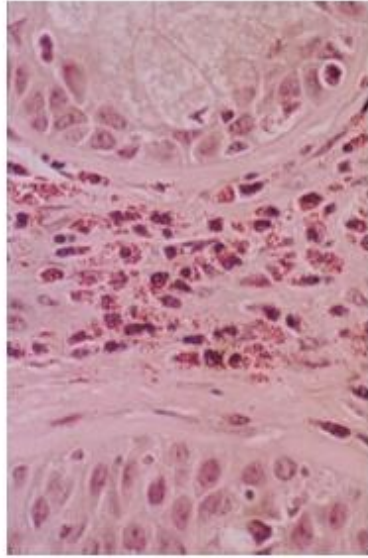
Sinüs ve burundaki poliplerin %10'undan daha azını oluşturur. Hellquist bu oranı %8.4 olarak belirtmiştir. Bu polipi eozinofilik polipten ayıran en önemli özellik stromada ödem ve goblet hücre hiperplazisinin olmaması ve esas hücrelerin eozinofilden ziyade lenfositlerden oluşmasıdır. Epitelde skuamöz ve küboidal metaplazi görülebilir. Eozinofilik polipteki kadar olmamakla birlikte bazal membranda kalınlaşma söz konusudur. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu çok fazladır. Eozinofiller de içermesine rağmen esas olarak lenfositlerden oluşur. Stromada çok sayıda fibroblast vardır, fibrozis de görülebilir. Serömüsinöz glandlarda hafif hiperplazi söz konusu olabilir (60, 62) (Şekil-7).



Şekil-7: Tip 2-Kronik inflamatuvar polip histolojisi.

X.A.c. Seromüsinöz Gland Hiperplazisi Görülen Polipler

Bu tip polipler nadir olarak görülür. Burun ve sinüslerdeki poliplerin %5'inden daha azını oluşturur. Daha çok eozinofilik polibe benzer gevşek ve ödemli stroma içinde çok sayıda seromüsinöz glandlar ile karakterizedir. Glandlar yüzey epiteli ile bağlantılıdır. Glandüler tümörlerden glandların birbirinden ayrı yerleşmesi ve bitişik olmaması ile ayrılabilir (62) (Şekil-8).

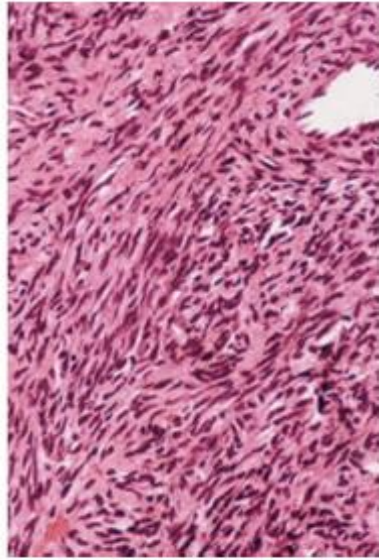


Şekil-8: Tip 3-Serömüsinöz gland nazal polip histolojisi.

X.A.d. Stromal Atipili Polipler

%1'in altında görülme sıklığı belirtilmiştir. Makroskopik olarak diğer polipler ile aynı görünümde olmasına rağmen stromal hücreler atipiktir. Tüm polip atipik stromal elementlerden oluşabileceği gibi, polibin yalnızca bazı kısımları da atipik hücrelerden oluşabilir. Bu atipik hücreler reaktif fibroblastları temsil ederler (62).

Polipler genellikle çıplak göz ile tanınabilir ve polip benzeri oluşumların büyük kısmı iyi huylu poliplerdir. Histolojik incelemede farklı görünümde hücrelerin olması ileri incelemelerin yapılmasını gerektirebilir. Embriyonal rabdomiyosarkom, amelonotik malign melanom, teratokarsinoma, fibromatozis gibi patolojiler de histolojik olarak benzerlik gösterebilir (60) (Şekil-9).



Şekil-9: Tip 4-Stromal atipili nazal polip histolojisi.

X.B. Eozinofilik Kronik Rinosinüzit Sınıflaması

Genel olarak rinosinüzit sınıflamasına bakıldığında, Meltzer ve ark.(63) rinosinüzit grubunu 4 kategoriye ayırmıştır.

- a. Akut bakteriyel rinosinüzit
- b. Nazal polip olan kronik rinosinüzit
- c. Nazal polip olmayan kronik rinosinüzit

d. Alerjik fungal rinosinüzit

Benninger ve ark.'nın (64), belirttiği sınıflamaya göre, kronik rinosinüzit benzer şekilde 3 alt gruba ayrılır;

- a. Nazal polip olan kronik rinosinüzit
- b. Nazal polip olmayan kronik rinosinüzit
- c. Alerjik fungal rinosinüzit

İlk kez 1994 yılında Newmann ve arkadaşları tarafından 95 hasta içeren geniş bir hasta serisinde, kronik rinosinüzitle doku ve serumda eozinofili beraberliği ve yoğun sinüs hastalığının varlığı yayınlanmıştır ve Eozinofilik Kronik Rinosinüzit (E CRS) tanımı yapılmıştır (6).

Yeni müdahaleler ve tedavi seçiminde yol gösterici olabilmesi için, detaylı bir sınıflama ile alt gruplandırma yapılmasına yönelik yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Kronik sinüzit ayırımında rol alan ön önemli unsurlardan biri altta yatan inflamatuvar süreçtir. Son çalışmalarda eozinofilin rolü üzerinde durulmaktadır. İnflamasyonda eozinofil ve nötrofil hücrelerinin net bir ayrımı vardır, ancak anatomik bozukluk ve S.aureus süperantijeni gibi faktörler bunu değiştirebilir. Bu farklılıklara bağlı olarak güncel çalışmalarda şu şekilde kronik sinüzit sınıflaması yapılmıştır (65).

1. Eozinofilik kronik rinosinüzit; E-KRS
 - a. Aspirine duyarlı astımın eşlik ettiği NP
 - b. Alerjik fungal sinüzit, AFS
 - c. Fungus olmayan AFS
 - d. S.aureus süperantijenin tetiklediği NP
 - e. Gram (-) etkenli kronik sinüzitin eşlik ettiği NP
 - f. Nedeni bilinmeyen EKRS
2. Eozinofilik olmayan kronik rinosinüzit; Non E-KRS
 - a. Mekanik tıkanıklığın olduğu KRS
 - b. Doku eozinofilisi ve müsin olmayan bakteriyel KRS

Ülkemizde nazal polip hastalarındaki histopatolojik özellikleri gösteren çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Bursa ve çevresinde, nazal polip dokusunda hakim olan inflamasyonu belirtmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda, polip dokusunun histopatolojik incelenmesi ile, hücre sayımı yapılarak eozinofil ve nötrofil hücrelerinin belirlenmesi, bunun sonucunda ise eozinofilik ve nötrofilik polip ayrımının yapılması hedeflendi.

Amacımız nazal poliplerin eozinofilik ve nötrofilik olarak ayrımının yapılmasının klinik açıdan bize nasıl katkı sağlayabileceğini ve nazal polipli hastaların takibinde, bu bulguların önemini göstermektir. Geriye yönelik yapılan klinik bulgu taramasında, bu iki grup arasındaki veriler karşılaştırılarak eozinofilik ya da nötrofilik nazal polipli hastalarda klinik bulgu açısından farklılık olup olmadığı, ayrıca diğer olası etyolojik nedenler ortaya konarak bu hastalar ile alerji, astım gibi hastalıkların ilişkisi gösterilecektir. Amaçlanan hedeflerden biri de, tedavi açısından her zaman net bir seçenek belirlenemeyen nazal polipli hastalarda ödem dokusunun hakim olduğu E-NP'li hastalarda yada bağ dokusu değişikliklerin hakim olduğu N-NP'li hastalarda tedavi seçenekleri açısından güncel bilgilere katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18/12/2012 tarihli, 2012-26/12 numaralı yazılı onayı ile başlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bu çalışmada, Aralık 2011- Aralık 2012 tarihleri arasında, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, nazal polip nedeni ile medikal veya cerrahi tedavi uygulanmış 40 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi.

Muayene sırasında tek taraflı polip saptanan hastalar, antrokoanal polip, inverted papillom ve malignite tanısı konulmuş hastalar, Kistik Fibrozis saptanmış hastalar çalışmaya alınmadı.

Nazal polip saptanarak medikal ya da cerrahi tedavi uygulanan, her yaş grubundan, kadın ve erkek hastalardan oluşan 40 hasta çalışmaya dahil edildi ve bulgular ortaya çıkarıldı.

I. Semptomların Değerlendirilmesi

Semptomların subjektif değerlendirilmesinde, semptomların şiddet veya derecesi göz önünde bulundurulmalıdır. Subjektif semptomların değerlendirilmesi anketlerle ya da klinik araştırmalarda kayıt defterleri ile yapılmaktadır. Semptomların şiddet ve derecesi çeşitli derecelendirme araçları kullanılarak yapılabilir (50).

- Şu şekilde kaydedilebilir; şiddetli, orta, hafif veya semptom yok
- Rakamlarla kaydedilebilir; 0-4'e kadar veya gerektiği kadar numaralandırılarak
- Ölçülebilir, kesintisiz bir çizgi üzerinde VAS skoru olarak kaydedilebilir(0-10cm)

Bizim çalışmamızda retrospektif olarak kayıtlar incelendi. Tüm hastaların polikliniğimize başvurma şikayetleri ve bilgileri incelendi. Yaş,

cinsiyet kaydedildi. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, öksürük, koku alamama, hapşırma, uyku bozukluğu, yüz ve baş ağrısı ortak görülen şikayetler olarak belirlendi. Bunların arasında beş semptom ön planda değerlendirildi.

Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı, koku alamama ve öksürük semptomları, 1 (hafif şiddetli), 2 (orta şiddetli), 3 (şiddetli) olacak şekilde herbiri skorlandı, böylece toplam skor maksimum 15 olacak şekilde hesaplandı (Tablo-1).

Tablo-1: Semptom skoru değerlendirilmesi.

	Semptom yok	Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Şiddetli
Burun tıkanıklığı	0	1	2	3
Burun akıntısı	0	1	2	3
Öksürük	0	1	2	3
Geniz akıntısı	0	1	2	3
Koku alamama	0	1	2	3

Hastalar, önceki medikal tedavileri, geçirdikleri burun ve sinüs ameliyatları, alerji, astım, aspirin hipersensitivitesi, sigara kullanımı ve diğer ek hastalıklar açısından da sorgulanarak bilgileri kaydedildi.

II. Muayene

Polikliniğimizde 0 ve 30 derece 4mm yada 2,7 mm rijid endoskop ile değerlendirilen nazal polip hastalarının, endoskopi evrelerine bakıldı. Muayene öncesinde gerekli durumlarda topikal anestezi ve lokal dekonjestan uygulanmıştır. Endoskopi ile muayene sırasında, polip varlığı ile nazal kavitede uzandığı bölgeler, septum deviasyonu gibi eşlik eden anatomik bozukluklar, orta ve alt konka yapısı da değerlendirildi. Hastanın

operasyon öyküsü varsa, orta konka, alt konka, orta meaa antrostomi varlığı gibi landmarklar ayrıntılı olarak incelendi. Endoskopik değerlendirme sonrasında skora yapıldı (44). Postop 6.ayda yapılan kontrol endoskopik muayenede ise özellikle, sineşi varlığı, ödem, mukoza hipertrofisi, ostiumların durumu ve nüks eden polip varlığı kaydedildi.

Endoskopik polip varlığı, her iki nazal kavite için ayrı ayrı 0 ile 3 arasında bir değer verilerek skorlandı (Tablo-2). Bu skorlar hesaplanarak her iki kavite için maksimum 6 olacak şekilde endoskopi skoru elde edildi.

Tablo-2: Nazal Polipte Endoskopik Skora.

Endoskopik görünüm	Skor
Polip yok	0
Orta meada sınırlı polip	1
Orta konkanın altında polip	2
Yaygın polipozis	3

III. Prick Testi

Prick testi yapılırken, uygun bir dezenfeksiyon ile ön kol yüzünde test uygulanacak yerler bir kalemle işaretlenmiştir. Cilt üzerinde bu bölgelere damlalık ile bir damla alerjen ekstraktı konularak, steril iğne ile 60–80 derece

açıyla cildin yaklaşık 1 mm altına geçilerek, damladan geçecek şekilde epidermis delinmiştir. Yaklaşık 15-20 dakika sonra yuvarlak içine alınan bölgelerdeki, ciltte meydana gelen değişikliklere bakılarak yapılan değerlendirme sonuçları incelendi.

Bizim değerlendirme yöntemine göre 3mm'den küçük olan kabarıklık(endurasyon) negatif kabul edilirken, 3 ile 5 mm arası (+), 5 ile 7 mm arası (++), 7- 10 mm arası (+++) ve 10 mm'den büyük olan kabartılar da (++++) olarak değerlendirilmektedir (53).

Hiperemi ve endurasyon çapı kayıtlarına, histamin ve negatif kontrol değerlerine bakıldı. 3 mm üzerinde endurasyon görülen alerjenler pozitif olarak kabul edildi. Prick testi pozitif saptanan hastalarda, pozitifliğin hangi alerjen grupta olduğu belirtildi.

IV. Nazal Biyopsi

Hikaye ve endoskopik muayene sonrası, nazal polip ön tanısı düşünülen, patolojik tanı amaçlı biyopsi alınan hastaların patoloji örnekleri tekrar incelendi. Bazı hastalardan poliklinik şartlarında lokal anestezi eşliğinde doku örneği alınırken, bazı hastalardan ise operasyon sırasında patolojiye doku örneği gönderilmiştir. Bu örneklerde, Patoloji AD tarafından tekrar inceleme yapıldı. Hemotoksilen eozin (HE) boyası ile boyanan dokular mikroskopik (x400) değerlendirildi. Eozinofil ve nötrofil hücreleri belirlenerek oran tespit edebilmek için, bu iki inflamatuvar hücre tipini içeren toplam 100 adet hücre sayımı yapıldı. Eozinofil ve nötrofil oranları yüzde cinsinden belirtildi.

Patoloji bölümü ile ortak görüşülerek, doku eozinofil oranı %50'nin üzerinde olan hastalar, eozinofilik nazal polip grubuna dahil edilmesine karar verildi. Nötrofil oranı %50 ve üzerinde olan hastalar ise nötrofilik nazal polip grubuna dahil edildi.

V. Bilgisayarlı Tomografi

Bu hastalara çekilen paranazal sinüs tomografisi ile tüm sinüslerin tutulum derecesi, aynı zamanda cerrahi uygulanacak hastalarda nazal kavite ve sinüslerin anatomik özellikleri değerlendirildi. KRS tanısında kullanılmak üzere ortaya koyulmuş, paranazal BT'ye dayalı pek çok sınıflandırma sistemi mevcut olmakla birlikte, henüz tek bir sistem üzerinde görüş birliği yoktur. KBB hekimleri ile radyoloji uzmanlarının ortak kullandığı, standart bir terminoloji de oluşturulamamıştır.

KRS'e radyolojik evreleme sağlayan sistemler arasında, halen en popüler ve en sık kullanılmakta olanı Lund–Mackay sınıflandırmasıdır.

Lund-Mackay skorum sistemi beş major sinüste izlenen opasifikasyon ve osteomeatal kompleksler değerlendirildi. Skorum sistemi Tablo-3'de ayrıntılı olarak sunulmaktadır (50).

Tablo-3: Nazal Polipte Radyolojik Lund-Mackay Evrelemesi.

Sinüs	Sağ	Sol
Maksiller (0,1,2)		
Anterior etmoid (0,1,2)		
Posterior etmoid(0,1,2)		
Sfenoid (0,1,2)		
Frontal (0,1,2)		
Osteomeatal kompleks (0,2)*		

0-Normal; 1-parsiyel opasifikasyon; 2- total opasifikasyon

*0-kapalı değil; 2-kapalı

Kliniğimizde paranazal BT değerlendirilmesinde, Lund ve Mackay tarafından geliştirilen radyolojik evreleme kullanıldı. Sağ ve sol toplam maksimum 24 olacak şekilde skorlandı.

VI. Periferik kan sayımı

Nazal polip hastalarında, dolaşımda eozinofili varlığını sorgulamak için rutin alınan hemogram kanında eozinofil oranına bakıldı. %7'nin altında ise normal sınırlarda, %7 ve üzerinde ise eozinofili olarak değerlendirildi (79).

VII. Tedavi

Kliniğimizde nazal polip tespit edilen ve medikal tedavi olarak ön planda, antibiyoterapi (makrolid 400mg 2 hafta, 200mg 2 hafta, toplam 4 hafta), oral steroid (prednisolone 60mg\gün 1hafta) ve nazal steroid uygulanan hastalar seçildi. Cerrahi öncesi 1 hafta süre ile yine hastalarımıza standart tedavi uygulanmıştır. Seçilen hastaların bir kısmı medikal tedavi ile takip edilirken, büyük kısmına cerrahi uygulanmıştır (50). Hastalara uygulanan tedavi şekli ve kullanılan medikal tedavi kayıtlarına bakıldı.

VII.A. Cerrahi Teknik

Kliniğimizde nazal polipozis nedeni ile cerrahi endikasyon gerekli olduğunda çoğunlukla, fonksiyonel endoskopik cerrahisi uygulanmıştır. Cerrahi sırasında 0, 30 ve 45 derece optikler kullanılmıştır (Şekil-10). Özellikle polipektomi sırasında mikrobebrider tercih edilmiştir. Polipektominin yanında genel olarak hastalara orta mea antrostomi, unsinektomi, ön-arka etmoidektomi uygulanmıştır. Hastalıklı mukozanın hepsi temizlenmeye çalışılmış, gerekli olan bazı hastalarda ise sfenoidotomi, frontal reses açılması da uygulanmıştır. Endikasyon olduğunda, eş zamanlı septoplasti ve orta konka müdahalesi de yapılmıştır.



Şekil-10: Endoskopik sinüs cerrahisinde kullanılan 0° , 30° ve 45° optikler.

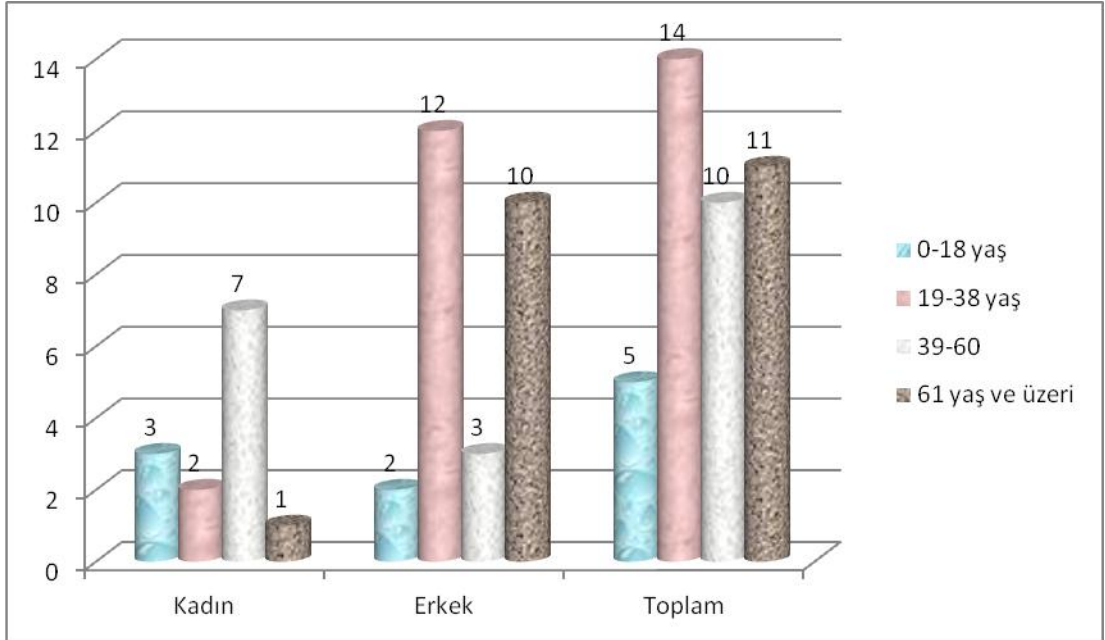
Tedavi sonrası 6.ayda yapılan değerlendirmeler incelenerek endoskopi kayıtları ve semptomlarda gelişen değişiklikler kaydedildi, belirtilen skorlamalar uygulandı.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde, SSPS Statistics 21 (SPSS Inc, IBM, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. 2 bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki bağımlı grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılım yapısına göre ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise (n) ve (%) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Yaş ortalaması 43,2 olan, 13'ü (%32,5) kadın, 27'si (%67,5) erkek 40 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Erkek/Kadın oranı 2,07/1, erkek yaş ortalaması 45, kadın yaş ortalaması 39,5 olarak bulundu. Yaş gruplarına göre dağılım Şekil-11'de gösterilmiştir. Kadınlarda 39-60 yaş grubu daha fazla iken, erkeklerde 19-38 yaş grubu daha fazla olarak izlendi. 61 yaş üzeri hastalara bakıldığında büyük kısmını erkeklerin oluşturduğu görüldü.



Şekil-11: Cinsiyete göre yaş gruplarının dağılımı.

Çalışmaya alınan 40 nazal polip hastası, doku eozinofil değerlerine göre iki gruba ayrıldı. Eozinofil hücre yoğunluğu %50'nin üzerinde ise Eozinofilik Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit (E-NP'li KRS) olarak, nötrofil hücre yoğunluğu %50'nin üzerinde ise Nötrofilik Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit (N-NP'li KRS) olarak adlandırıldı.

E-NP'li KRS ve N-NP'li KRS hastalarının demografik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4).

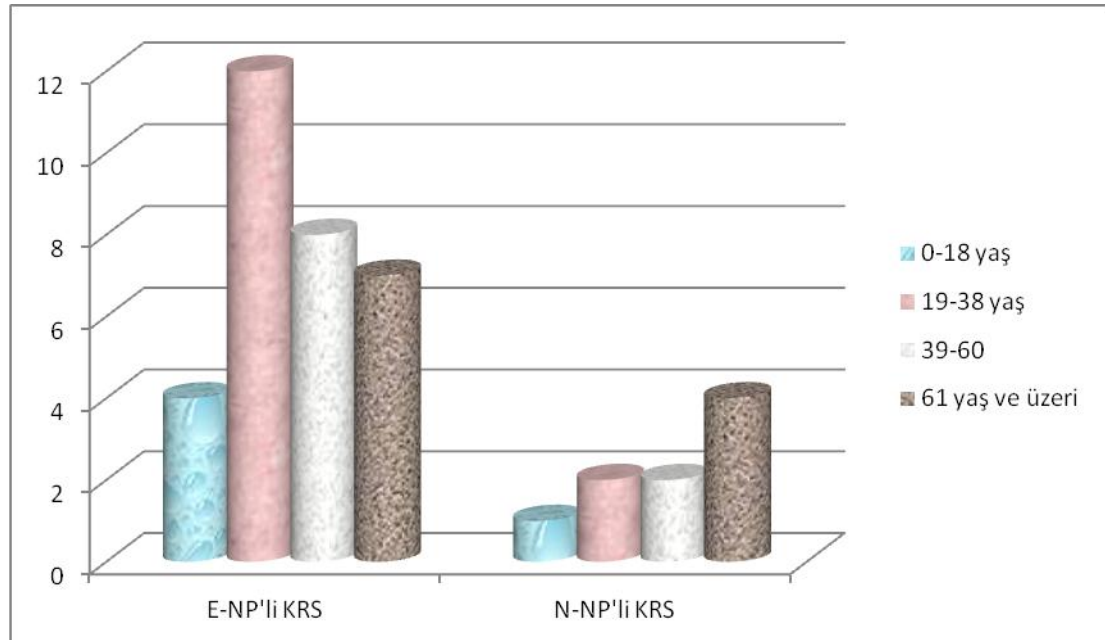
Tablo-4: E-NP ve N-NP gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	E-NP'li KRS (n=31)	N-NP'li KRS (n=9)	p değeri
Yaş(yıl)^a	39 (13-75)	58 (18-77)	0,364
Cinsiyet^b			
Kadın	11 (35,5)	2 (22,2)	0,690
Erkek	20 (64,5)	7 (77,8)	

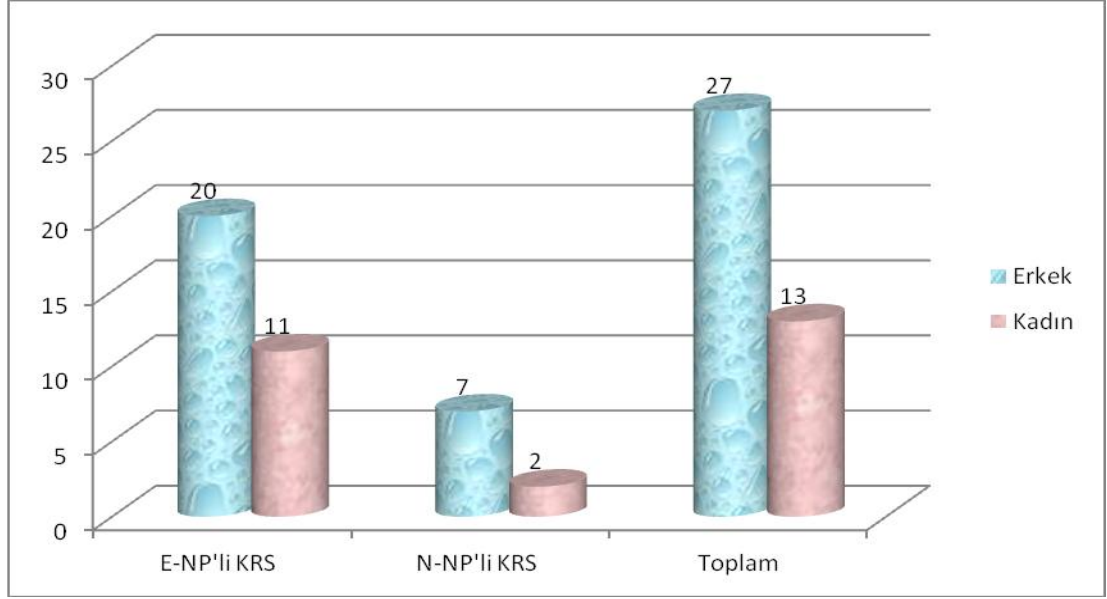
^a medyan (minimum–maximum), ^b n (%), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

İki grup arasındaki yaş grubuna göre karşılaştırma Şekil-12'de, cinsiyete göre karşılaştırma ise Şekil-13'de gösterilmiştir.

E-NP'li KRS hastalarının yaş ortalaması 41.6, 20'si erkek, 11'i kadın, N-NP'li KRS hastalarının yaş ortalaması 48.7, 7'si erkek, 2'si kadın olarak saptandı. Erkek/kadın oranı benzer idi.



Şekil-12: E-NP ve N-NP hastalarının yaş gruplarına göre dağılım. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.



Şekil-13: E-NP ve N-NP hastalarının cinsiyete göre dağılımı. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

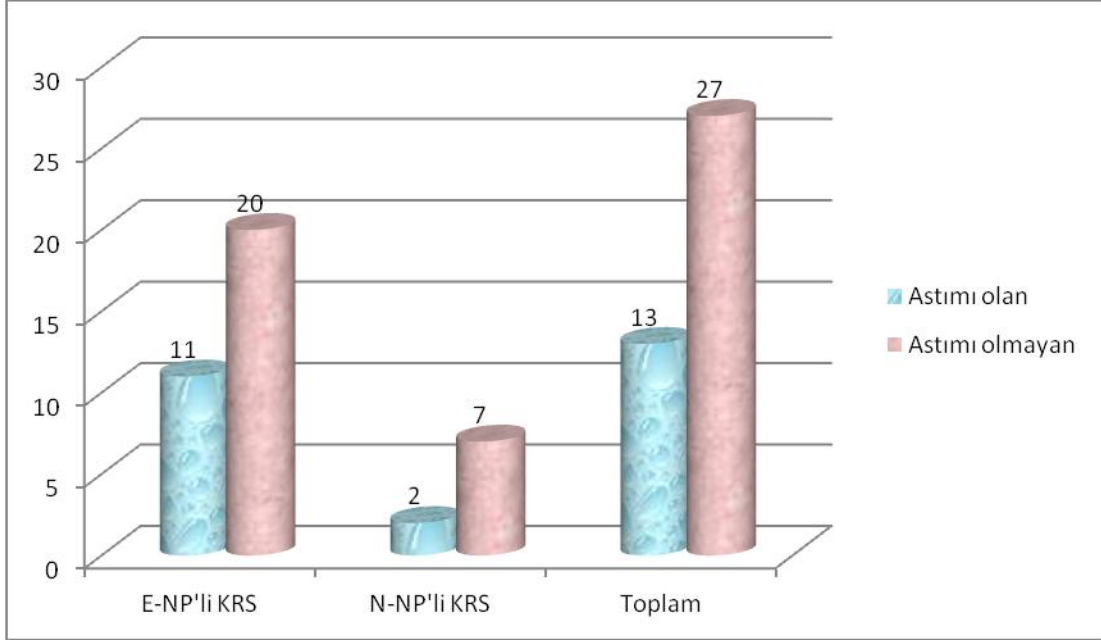
Hastaların hikayeleri sorgulanarak, eşlik eden astım, ek hastalık, aspirin hipersensitivitesi ve sigara kullanımı kayıtlarına bakıldı. 40 hastanın 13'ünde (%32,5) astım, 5'inde (%12,5) aspirin duyarlılığı, 13'ünde (%32,5) sigara kullanımı, 11'inde (%27,5) ek hastalık olduğu belirlendi. E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastaları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo-5).

Tablo-5: E-NP ve N-NP grupları arasında, astım, aspirin hipersensitivitesi, sigara kullanımı ve ek hastalık varlığının karşılaştırılması.

	E-NP'li KRS (n=31)	N-NP'li KRS (n=9)	p değeri
Astım^a	11 (35,5)	2 (22,2)	0,690
Aspirin^a hipersensitivitesi	4 (12,9)	1 (11,1)	1,000
Sigara kullanımı^a	9 (29,0)	4 (44,4)	0,437
Ek hastalık^a	6 (19,4)	5 (55,6)	0,083

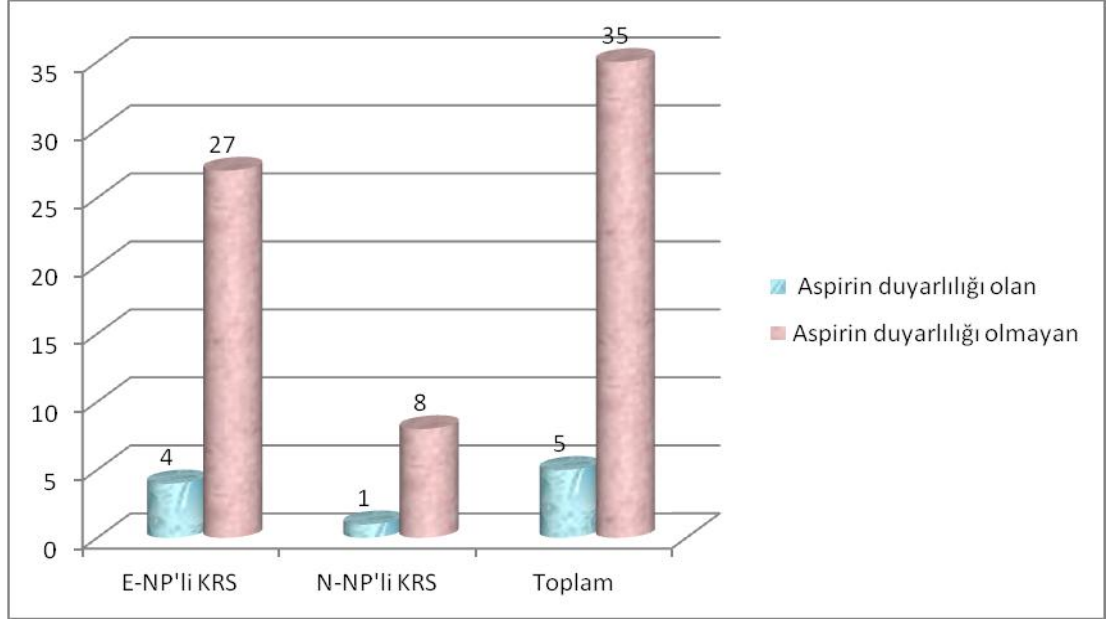
^a n (%), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Astım varlığının, E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastaları arasındaki dağılımı Şekil-14'de gösterilmiştir. E-NP hastalarının %35,5'inde, N-NP hastalarının ise %22,2'sinde astım hastalığının eşlik ettiği görüldü.



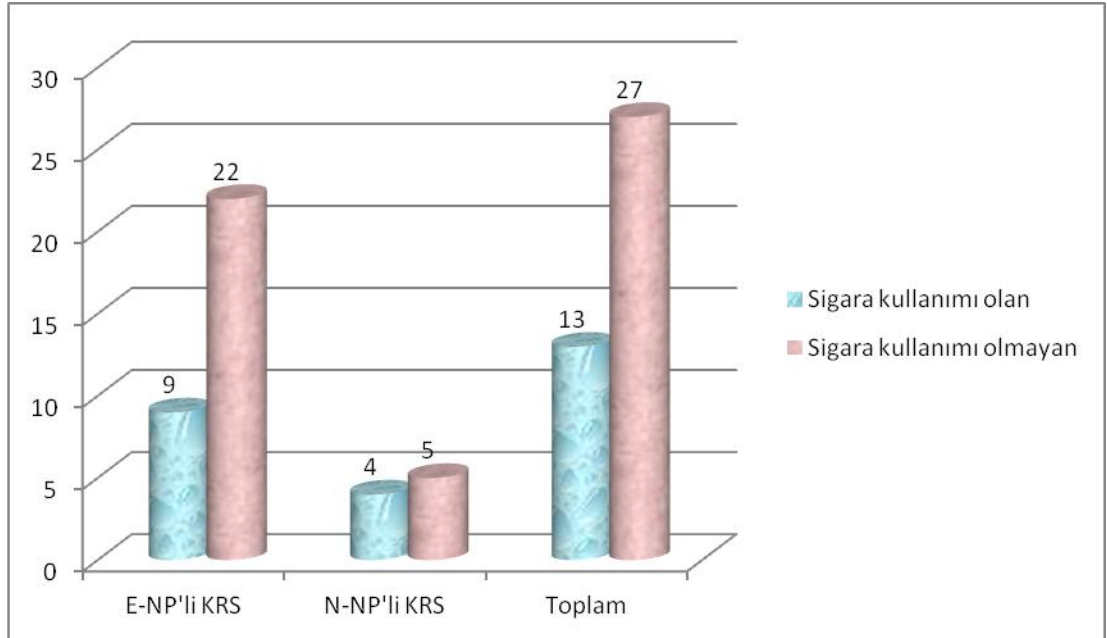
Şekil-14: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında astım varlığının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Aspirin duyarlılığının, E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastaları arasındaki dağılımı Şekil-15'de gösterilmiştir. E-NP hastalarının %12,9'unda, N-NP hastalarının ise %11,1'inde aspirin duyarlılığının eşlik ettiği görüldü.



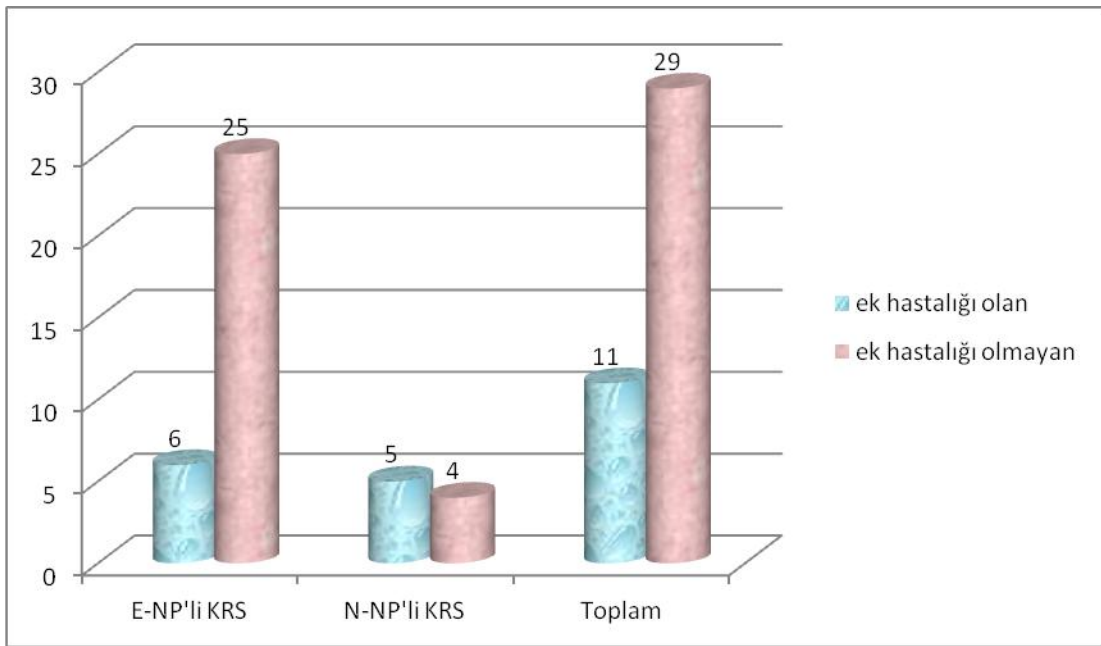
Şekil-15: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında aspirin duyarlılığının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Sigara kullanımının, E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastaları arasındaki farklılığı Şekil-16'de gösterilmiştir. E-NP hastalarının %29,0'unda, N-NP hastalarının ise %44,4'ünde sigara kullanımı olduğu görüldü.



Şekil-16: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında sigara kullanımının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Eşlik eden ek hastalık varlığının, E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastaları arasındaki farklılığı Şekil-17'de gösterilmiştir. 6 hastada ek hastalık olarak hipertansiyon, 1 hastada diabetes mellitus, 2 hastada koroner arter hastalığı izlendi. E-NP hastalarının %19,4'ünde, N-NP hastalarının ise %55,6'sında eşlik eden hastalık olduğu görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi, ancak ($p=0,083$) anlamlılık değerine yakın olması ve nötrofilik grubun yarısından fazlasında ek hastalık olması ile eozinofilik gruba göre daha fazla olduğu söyleyebiliriz.



Şekil-17: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında ek hastalık varlığının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

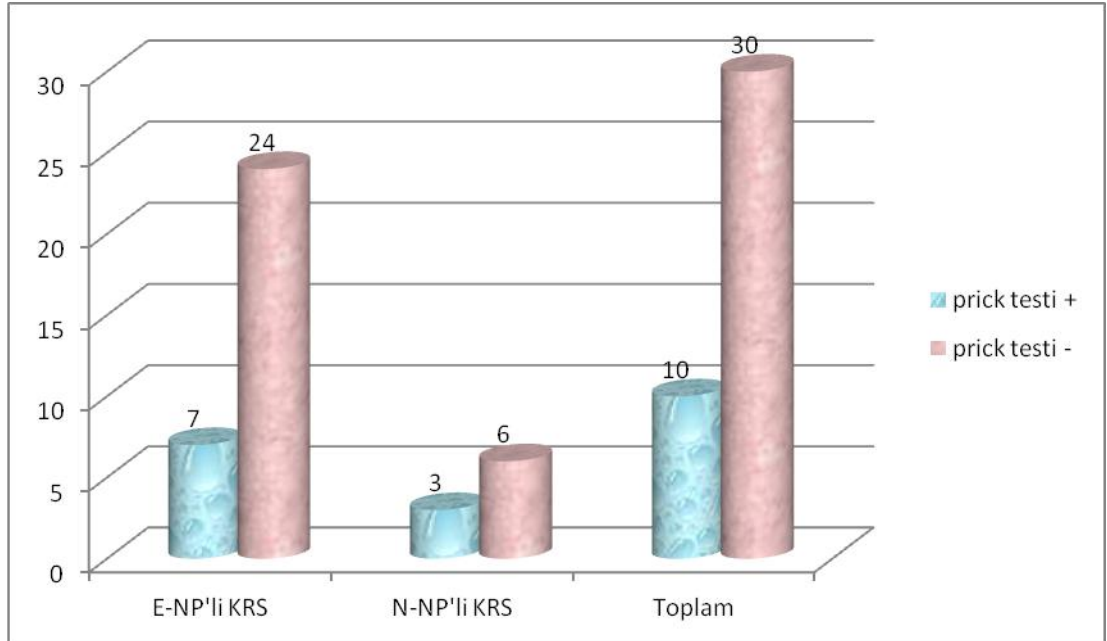
Alerji varlığını sorgularken, yapılan prick testi sonuçları incelendi. 40 hastanın 10'unda (%25) prick testi pozitif olarak belirlendi. Alerjik olarak kabul ettiğimiz hastaların 6 (%60)'sında ev tozlarına karşı, 5 (%50)'inde çayır-tahıl polenine karşı, 1 (%10)'inde ağaç polenine karşı pozitiflik belirlenmiştir. Ayrıca 1 hastada zeytin, 1 hastada mantar, 1 hastada ise yabancı ot pozitifliği saptandı. Eozinofilik grubun 7 (%22,6)'sinde alerji testi pozitif olarak değerlendirilirken, nötrofilik grubun 3 (%33,3)'ünde alerji testi pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Gruplar arasındaki prick testi pozitifliği karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-6). Pozitiflik oranının, gruplar arasında benzer olduğu görüldü (Şekil-18).

Tablo-6: E-NP ve N-NP grupları arasında prick testi sonuçlarının karşılaştırılması.

	E-NP'li KRS (n=31)	N-NP'li KRS (n=9)	p değeri
PT (+)^a	7 (22,6)	3 (33,3)	0,665
PT (-)^a	24 (77,4)	6 (67,3)	

^a n(%), **PT:** prick alerji testi, **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.



Şekil-18: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında prick testi sonuçlarının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Laboratuvar tetkikleri incelendiğinde, 29 hastanın hemogram sonuçlarına bakıldı. Eozinofil değerleri %7'nin üzerinde olan 3 (%10,3) hasta saptandı. E-NP'li ve N-NP'li hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo-7).

Ancak bu 3 hastanın hepsinde, astım varlığı ve aspirin hipersensitivitesi öyküsü olduğu görüldü.

Tablo-7: E-NP ve N-NP grupları arasında kan eozinofil % değerlerinin karşılaştırılması.

	E-NP'li KRS (n=22)	N-NP'li KRS (n=7)	p değeri
Yüksek Kan eozinofil %^a	2 (9,1)	1 (14,3)	1,000
Normal Kan eozinofil %^a	20 (90,9)	6 (85,7)	

^a n (%), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Kan eozinofili değerlerine bakılarak astım, aspirin hipersensitivitesi ve prick testi pozitifliği karşılaştırıldı (Tablo-8). Hemogram kanında bakılan eozinofil yüzde değeri ile astım varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Aynı zamanda kan eozinofil yüzde değeri ile aspirin hipersensitivitesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Prick testi pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

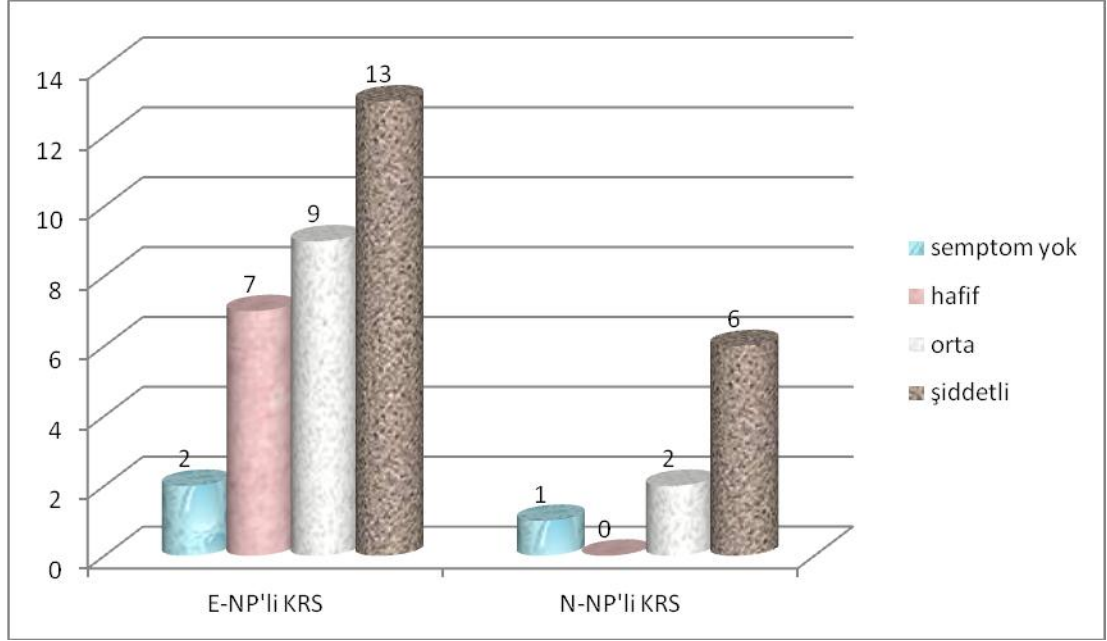
Tablo-8: Kan eozinofil ortalama % değerlerine göre astım, aspirin hipersensitivitesi ve prick testi pozitifliği varlığının karşılaştırılması.

	Kan eozinofili^a	p değeri
Astım (n=11)	2,005	0,013*
Prick testi pozitif (n=8)	1,888	0,130
Aspirin hipersensitivitesi (n=5)	2,240	0,033*

^a % ortalama.

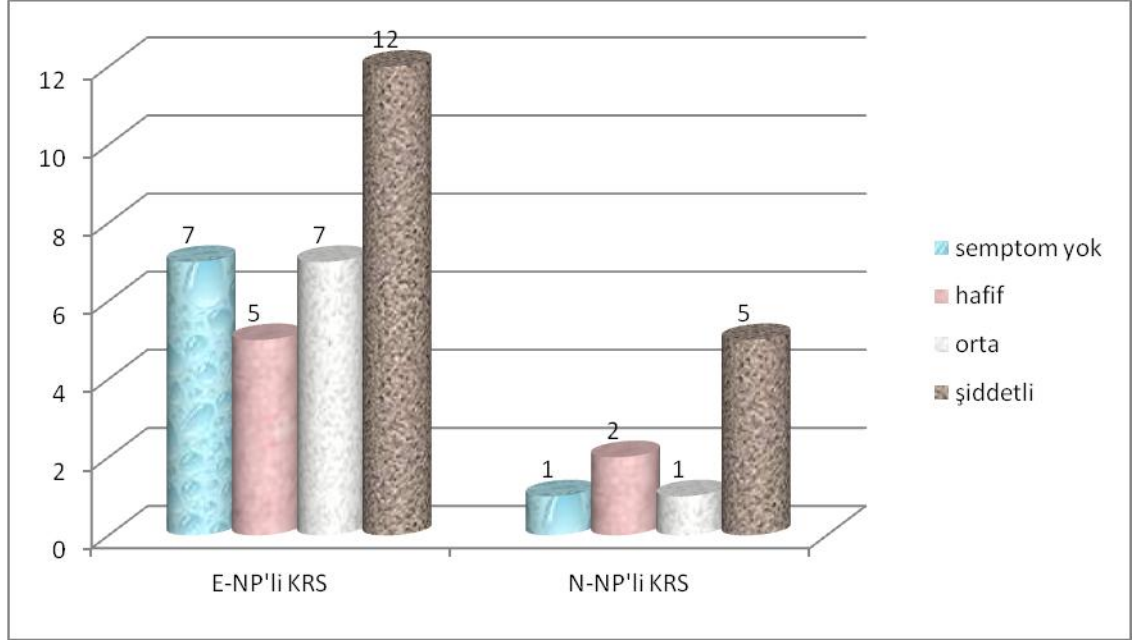
Hastaların polikliniğe başvurma sırasındaki şikayetleri incelendiğinde, tüm hastaların 37'sinde (%92,5) burun tıkanıklığı, 34'ünde (%85,0) geniz akıntısı, 32'sinde (%80,0) burun akıntısı, 31'inde (%77,5) öksürük, 25'inde (%62,5) koku alamama, 22'sinde (%55,0) uyku problemleri, 20'sinde (%50) yüz ağrısı, 35'inde (%87,5) hapşırma şikayeti olduğu görüldü.

Burun tıkanıklığı şikayetinin skor değerlendirmesi, E-NP'li ve N-NP'li gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Şekil-19). E-NP'li hastaların %93,5'inde, N-NP'li hastaların ise %88,9'unda burun tıkanıklığı şikayeti olduğu görüldü. Nötrofilik grupta şiddetli burun tıkanıklığı tarifleyen hastaların, eozinofilik gruba göre daha fazla olduğu görüldü.



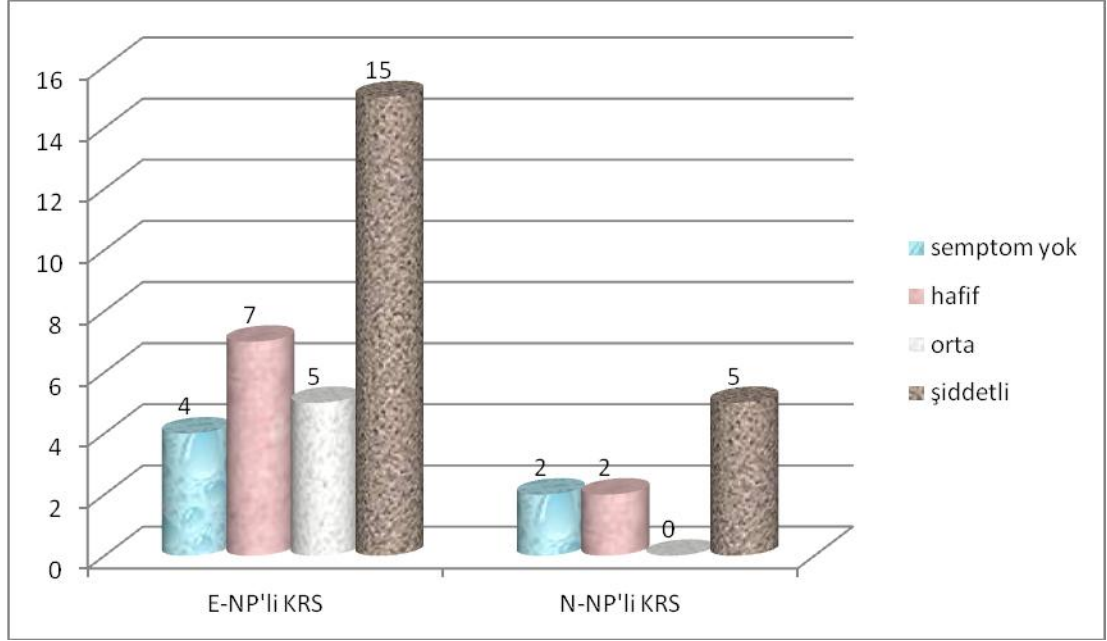
Şekil-19: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında, burun tıkanıklığı şikayetinin şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Burun akıntısı şikayetinin skor değerlendirilmesi, E-NP'li ve N-NP'li gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Şekil-20). E-NP'li hastaların %77,4'ünde, N-NP'li hastaların ise %88,9'inde burun akıntısı şikayeti olduğu görüldü. Gruplar arasında burun akıntısı şikayetinin şiddeti benzer oranlarda idi.



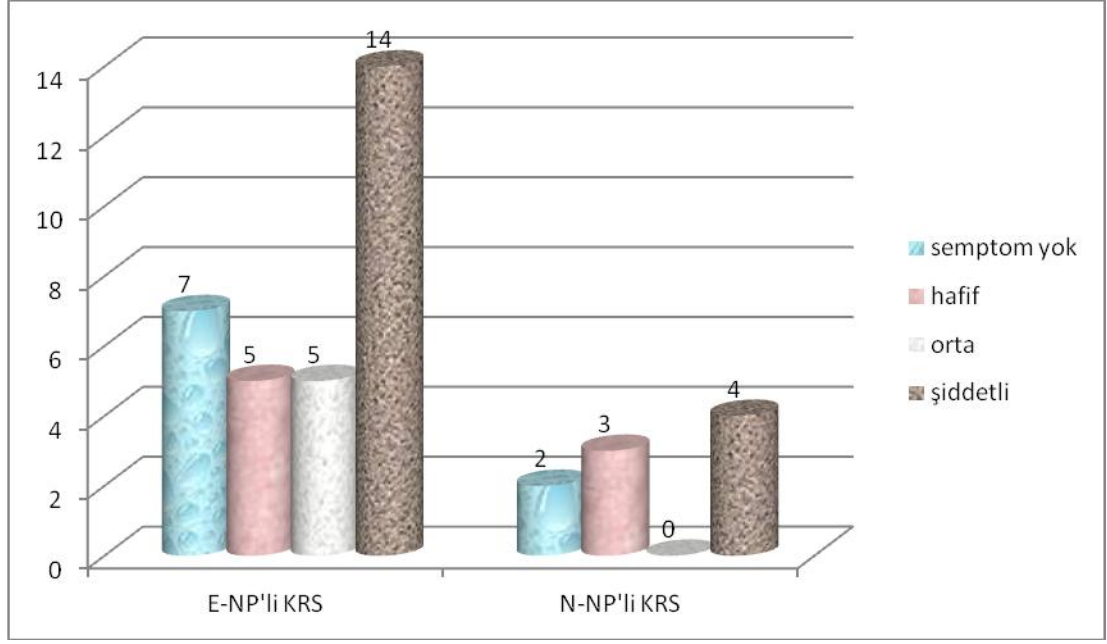
Şekil-20: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında, burun akıntısı şikayetinin şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Geniz akıntısı şikayetinin skor değerlendirilmesi, E-NP'li ve N-NP'li gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Şekil-21). E-NP'li hastaların %87,1'inde, N-NP'li hastaların ise %77,8'inde geniz akıntısı şikayeti olduğu görüldü. Gruplar arasında burun akıntısı şikayetinin şiddeti benzer oranlarda idi.



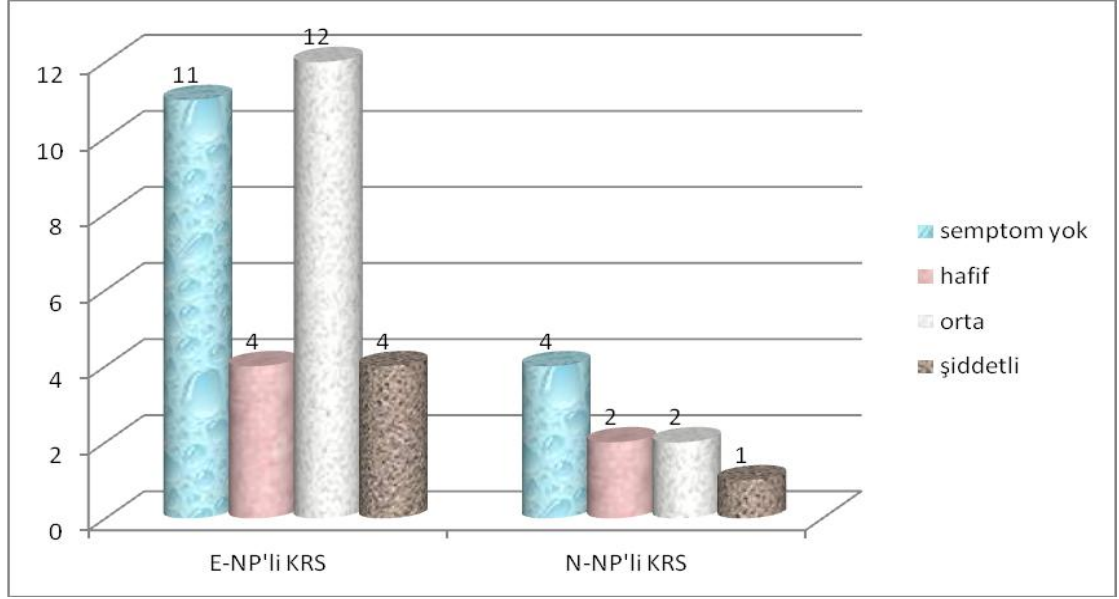
Şekil-21: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında, geniz akıntısı şikayetinin şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Öksürük şikayetinin skor değerlendirilmesi, E-NP'li ve N-NP'li gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Şekil-22). E-NP'li hastaların %77,4'ünde, N-NP'li hastaların ise %77,8'inde öksürük şikayeti olduğu görülmüştür. Gruplar arasında öksürük şikayetinin şiddeti benzer oranlarda idi.



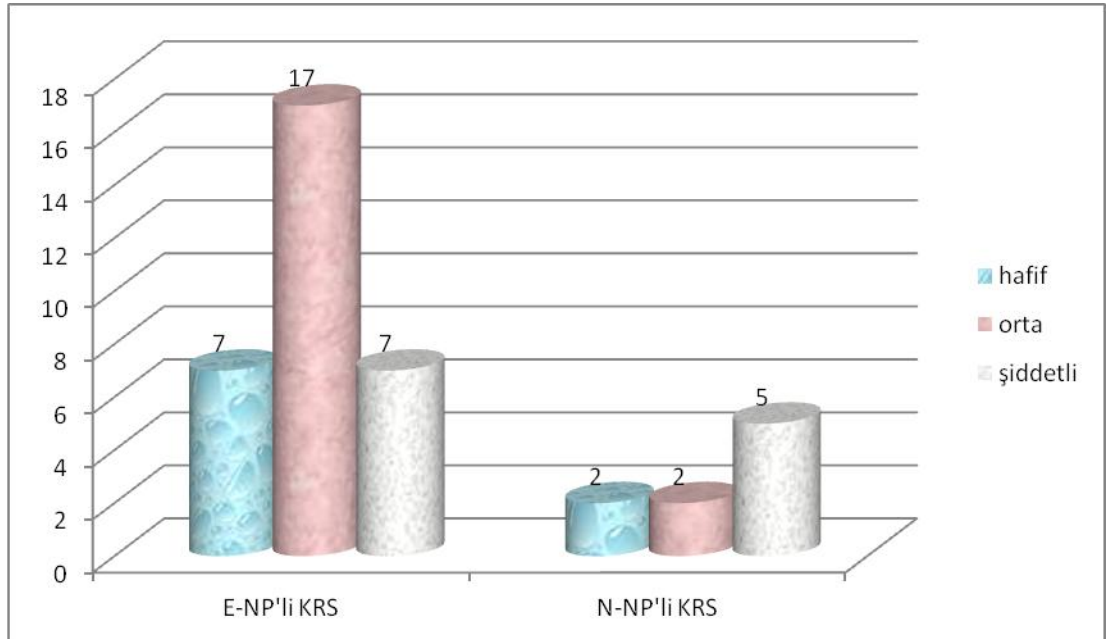
Şekil-22: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında, öksürük şikayetinin şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Koku alamama şikayeti skor değerlendirilmesi, E-NP'li ve N-NP'li gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Şekil-23). E-NP'li hastaların %64,5'inde, N-NP'li hastaların ise %55,6'sında koku alamama şikayeti olduğu görülmüştür. Gruplar arasında koku alamama şikayetinin şiddeti benzer oranlarda idi.



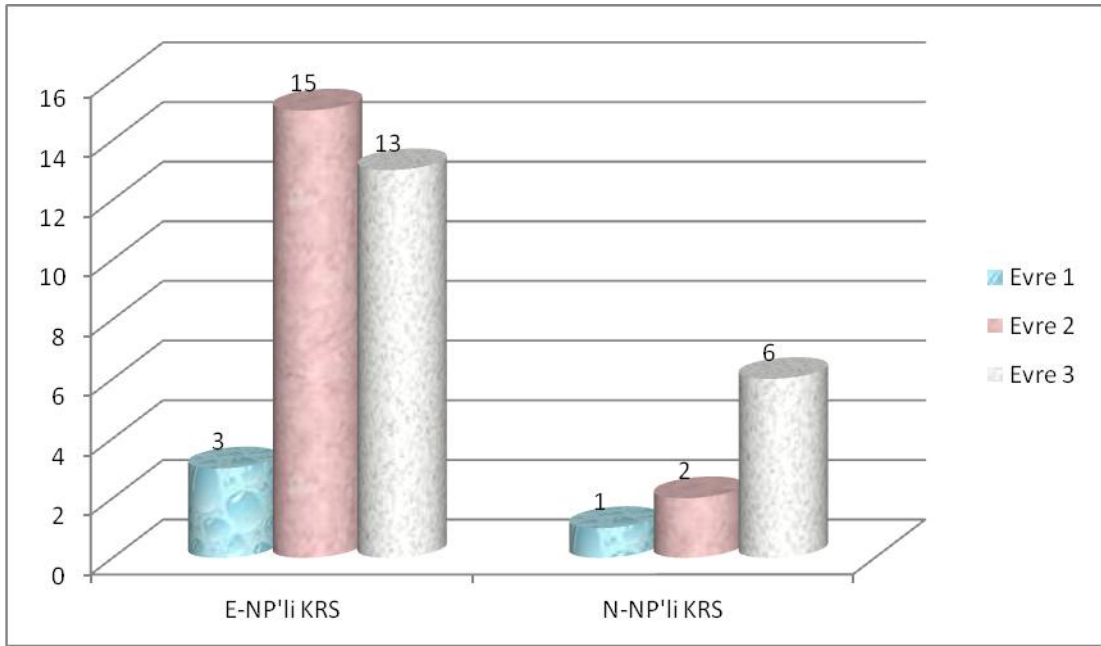
Şekil-23:E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında, koku alamama şikayetinin şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Toplam semptom skorlamasına bakıldığında gruplar arasındaki farklılık Şekil-24'de izlenmiştir. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır, ancak şikayetlerini şiddetli olarak belirten hastaların oranının nötrofilik grupta, eozinofilik gruba göre fazla olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil-24: E-NP'li KRS ve NP'li KRS hastalarında, toplam semptomların şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Hastaların tedavi öncesi tespit edilen endoskopi skorlarının, eozinofilik ve nötrofilik gruplar arasında görülen dağılımı Şekil-25'de gösterilmiştir. Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır, ancak E-NP'li KRS hastalarında evre 2 ve evre 3 polip görülen hastaların sayısı benzer iken, N-NP'li KRS hastalarında evre 3 polip görülen hastaların sayısının daha fazla olduğu yorumunu yapabiliriz.



Şekil-25: E-NP ve N-NP hastalarında tedavi öncesi endoskopi skorlarının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

E-NP'li KRS ve N-NP'li KRS hastalarında tedavi öncesinde tespit edilen, toplam semptom skoru, endoskopi skoru ve BT skoru sonuçları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo-9). Bütün hastalarda toplam semptom skoru ortalaması 8,5 olarak, E-NP hastalarında 8,3 olarak, N-NP hastalarında ise 9,1 olarak tespit edilmiştir.

Her iki kavite için ayrı hesaplanan endoskopi skor ortalaması, bütün hastalarda 4,4 olarak, E-NP hastalarında 4,3 olarak, N-NP hastalarında ise 4,8 olarak tespit edilmiştir.

Paranasal BT değerlendirmesi ile elde edilen Lund-Mackay skor ortalaması, bütün hastalarda 16,8 olarak, E-NP hastalarında 16,5 olarak, N-NP hastalarında 17,7 olarak tespit edilmiştir.

Tablo-9: Tedavi öncesindeki, toplam semptom skoru, endoskopi skoru ve BT skoru değerlerinin, E-NP ve N-NP grupları arasında karşılaştırılması.

	E-NP'li KRS (n=31)	N-NP'li KRS (n=9)	p değeri
Toplam semptom skoru^a	10 (1-15)	11 (3-12)	0,369
Endoskopi skoru^a	4 (2-6)	6 (2-6)	0,310
BT skoru^a	16 (7-24)	18 (10-24)	0,494

^a medyan (minimum–maximum), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Medikal ya da cerrahi tedavi uygulanan hastaların, tedavi sonrası takiplerinde 6.ayda yapılan değerlendirme bulgularına bakıldı. Tedavi sonrası toplam semptom skoru, endoskopi skoru ve BT skoru karşılaştırılmıştır (Tablo-10). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bütün hastalarda toplam semptom skoru ortalaması 5,4 olarak, E-NP hastalarında 5,7 olarak, N-NP hastalarında ise 4,5 olarak tespit edilmiştir.

Her iki kavite için ayrı hesaplanan kontrol endoskopi skor ortalaması, bütün hastalarda 1,8 olarak, E-NP hastalarında 1,8 olarak, N-NP hastalarında ise 1,6 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında benzer oranlarda olduğu görüldü.

Tedavi sonrası kontrol çekilen paranasal BT değerlendirmesi ile elde edilen Lund-Mackay skor ortalaması, bütün hastalarda 12,4 olarak, E-NP

hastalarında 13,0 olarak, N-NP hastalarında 10,0 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında benzer oranlarda olduğu görüldü.

Tablo-10: Tedavi sonrası 6.ay, toplam semptom skoru, endoskopi skoru ve BT skoru değerlerinin, E-NP ve N-NP grupları arasında karşılaştırılması.

	E-NP'li KRS (n=31)	N-NP'li KRS (n=9)	p değeri
Toplam semptom skoru^a	5 (2-12)	5 (1-8)	0,335
Endoskopi skoru^a	2 (0-6)	1 (0-4)	0,705
BT skoru^a	12 (4-21)	9 (4-18)	0,269

^a medyan (minimum–maximum), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

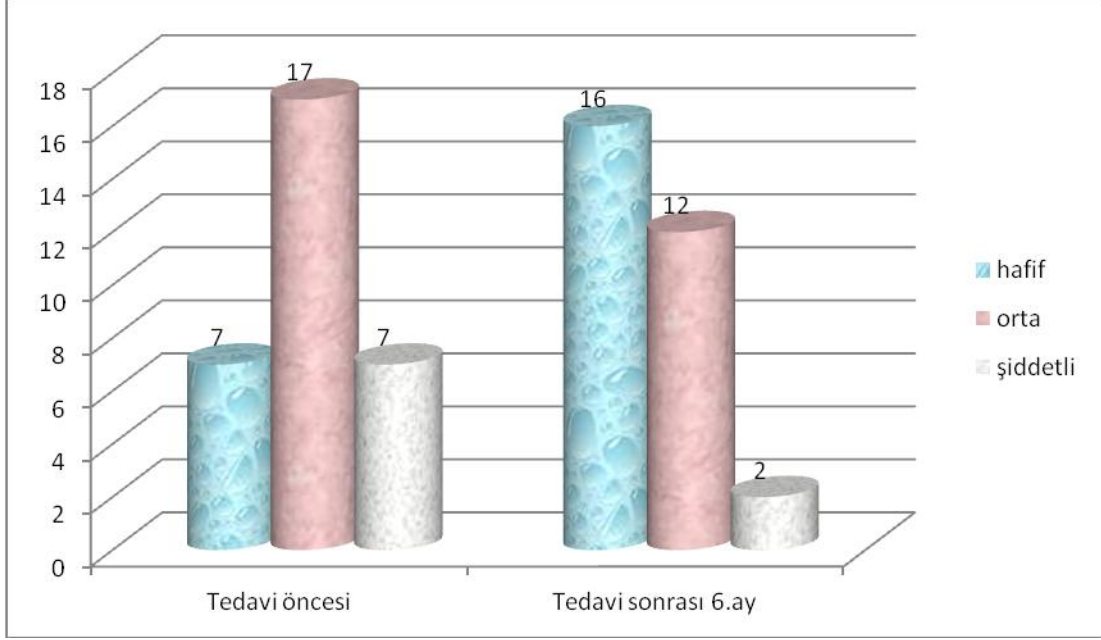
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda, toplam semptom skorlamalarına bakıldığında gruplar arasındaki karşılaştırmada iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (Tablo-11). İki grupta da semptom sorgulanmasında iyileşme olduğu izlenmiştir.

Tablo-11: E-NP ve N-NP gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.aydaki toplam semptom skorlarının karşılaştırılması.

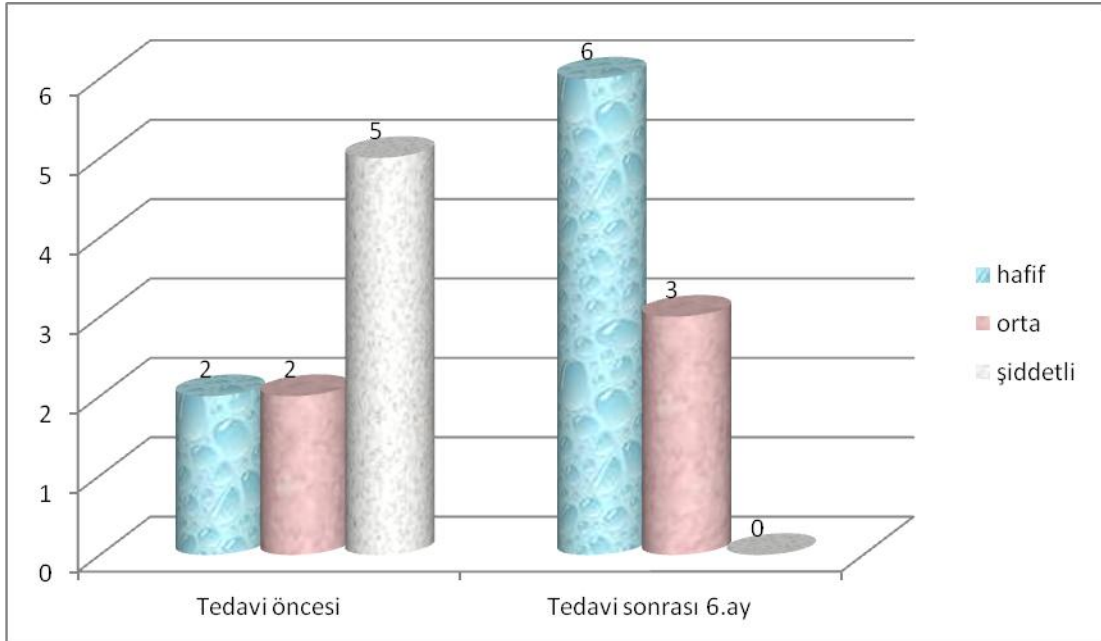
	TÖTSS^a	TSTSS^a	p değeri
E-NP'li KRS (n=31)	10 (1-15)	5 (2-12)	<0,001*
N-NP'li KRS (n=9)	11 (3-12)	5 (1-8)	0,035*

^a medyan (minimum–maximum), **c** kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **TÖTSS:** tedavi öncesi toplam semptom skoru, **TSTSS:** tedavi sonrası toplam semptom skoru, * istatistiksel anlamlı (p<0,05).

E-NP'li hastalar arasındaki toplam semptom skorunun tedavi öncesi ve sonrası dağılımı Şekil-26'da, N-NP'li hastalar arasındaki toplam semptom skorunun dağılımı ise Şekil-27'de gösterilmiştir.



Şekil-26: E-NP hastalarında tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorunun şematik gösterimi. **E-NP:** eozinofilik nazal polip.



Şekil-27: N-NP hastalarında tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorunun şematik gösterimi. **N-NP:** nötrofilik nazal polip.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda, endoskopi skorlamalarına bakıldığında gruplar arasındaki karşılaştırmada iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (Tablo-12). İki grupta da polip evrelerinde gerileme olduğu izlenmiştir.

Tablo-12: E-NP ve N-NP gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.aydaki endoskopi skorlarının karşılaştırılması.

	TÖES^a	TSES^a	p değeri
E-NP'li KRS (n=31)	4 (2-6)	2 (0-6)	<0,001*
N-NP'li KRS (n=9)	6 (2-6)	1 (0-4)	0,007*

^a medyan (minimum–maximum), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **TÖES:** tedavi öncesi endoskopi skoru, **TSES:** tedavi sonrası endoskopi skoru, *istatistiksel anlamlı (p<0,05).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda, BT skorlamalarına bakıldığında gruplar arasındaki karşılaştırmada iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir (Tablo-13).

Tablo-13: E-NP ve N-NP gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.aydaki BT skorlarının karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi BT skoru^a	Tedavi sonrası BT skoru^a	p değeri
E-NP'li KRS (n=31)	16 (7-24)	12 (4-21)	0,494
N-NP'li KRS (n=9)	18 (10-24)	9 (4-18)	0,269

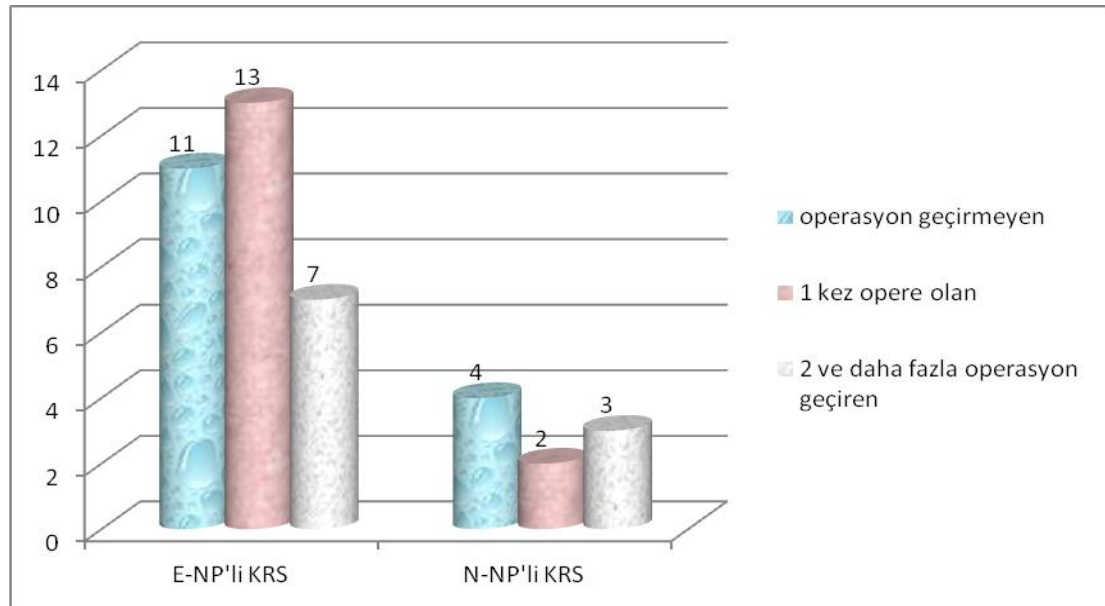
^a medyan (minimum–maximum), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

40 nazal polip hastasının, 27'sine (%67,5) cerrahi uygulanmış, 13 (%32,5) hasta ise medikal tedavi ile takip edilmiştir. Daha önce operasyon geçirmemiş olan 15 (%37,5) hastanın 8'i medikal tedavi alırken 7'sine ilk kez operasyon yapılmıştır.

Cerrahi uygulanan 27 hastanın 9'una eş zamanlı septum deviasyonu nedeni ile septoplasti yapılırken, 2'sine orta konka müdahalesi yapılmıştır. Orta konka müdahalesi yapılan hastalardan birine konka bülloza nedeni ile tek taraflı orta konka rezeksiyonu yapılmış, diğerine görüş kısıtlılığı nedeni ile tek taraflı parsiyel orta konka rezeksiyonu yapılmıştır.

9 N-NP'li KRS hastasının 7'sine cerrahi tedavi, 2'sine medikal tedavi uygulanmış iken, 31 E-NP'li KRS hastasının 20'sine cerrahi, 11'ine ise medikal tedavi uygulanmıştır. Ancak medikal tedavi alan E-NP'li hastaların 2'si operasyonu kabul etmemiş, 1 hastaya da kardiyak nedenlerden dolayı cerrahi uygulanamamıştır.

E-NP ve N-NP hastaları arasında geçirilen operasyon sayısına göre karşılaştırma yapılmıştır (Şekil-28). İki grup arasında operasyon geçirmeyen hastalar ile 2 ve daha fazla sayıda operasyon geçiren hastaların oranının benzer olduğu görülmüştür.



Şekil-28: E-NP ve N-NP hastalarında operasyon öyküsünün şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Tarafımızca cerrahi yapılan 27 hastanın 7'sine (%25,9) primer operasyon yapılırken, 20 (%74,0) hastaya revizyon cerrahisi uygulanmıştır. Primer cerrahi yapılan 7 hastanın 2'sine (%7,4) de nüks nedeni ile revizyon cerrahisi yapılmış, biri 14 ay sonra diğeri 16 ay sonra tarafımızca opere edilmiştir. Bu 2 hastanın da E-NP'li KRS grubuna dahil olduğu izlenmiştir.

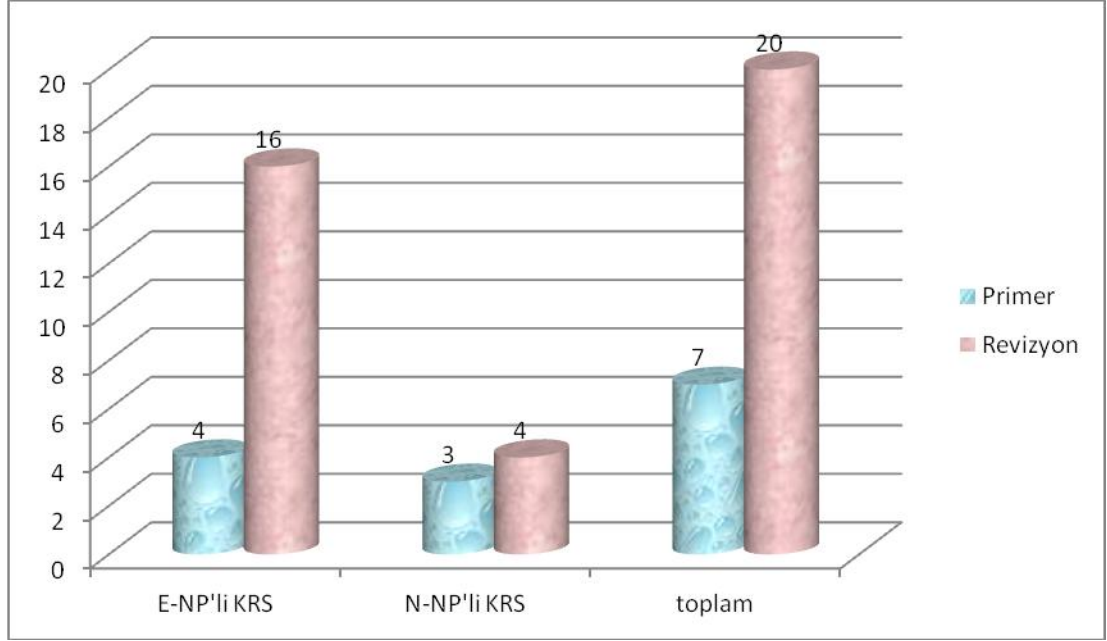
Eozinofilik ve nötrofilik gruplar arasındaki, primer ve revizyon cerrahi uygulanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-14). Hastaların dağılımı Şekil-29'da gösterilmiştir. Cerrahi uygulanan 20 E-NP hastasının 16'sı (%80,0) revizyon cerrahisi, 7 N-NP hastasının ise 4'ü (%57,1) revizyon cerrahi uygulanan hastaları oluşturmaktadır.

Revizyon cerrahisi uygulanan hastalardaki histolojik özelliğe bakıldığında, eozinofilik nazal polip sayısal olarak daha fazla görülmüştür.

Tablo-14: E-NP'li KRS ve N-NP'li KRS hastalarında primer ve revizyon cerrahi uygulanan hastaların karşılaştırılması.

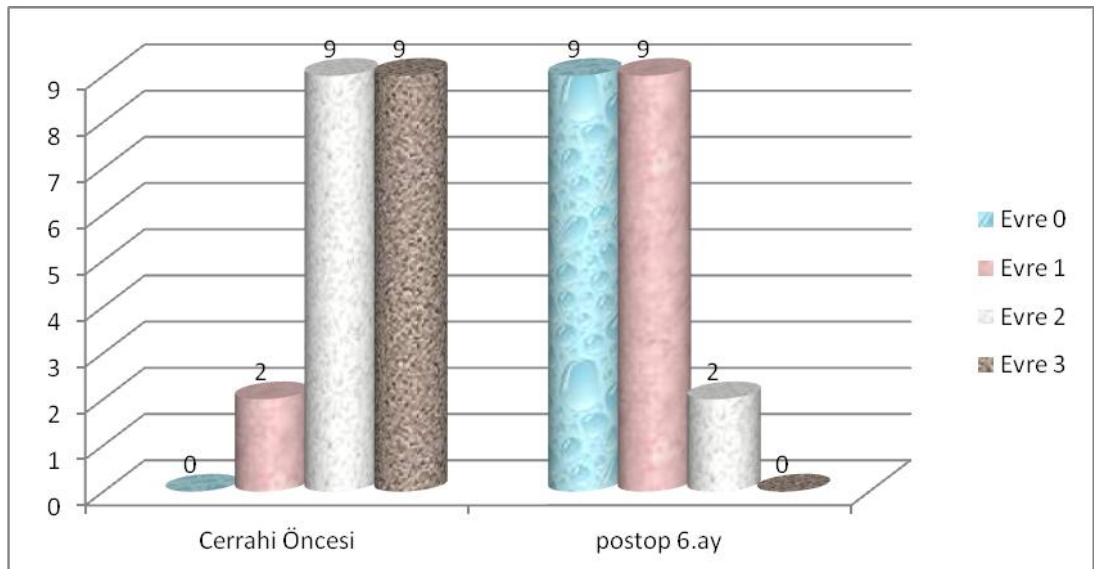
	E-NP'li KRS	E-NP'li KRS	p değeri
Primer cerrahi^a uygulanan	4 (57,1)	3 (42,9)	0,328
Revizyon^a cerrahisi uygulanan	16 (80,0)	4 (20,0)	

^a n (%), **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.



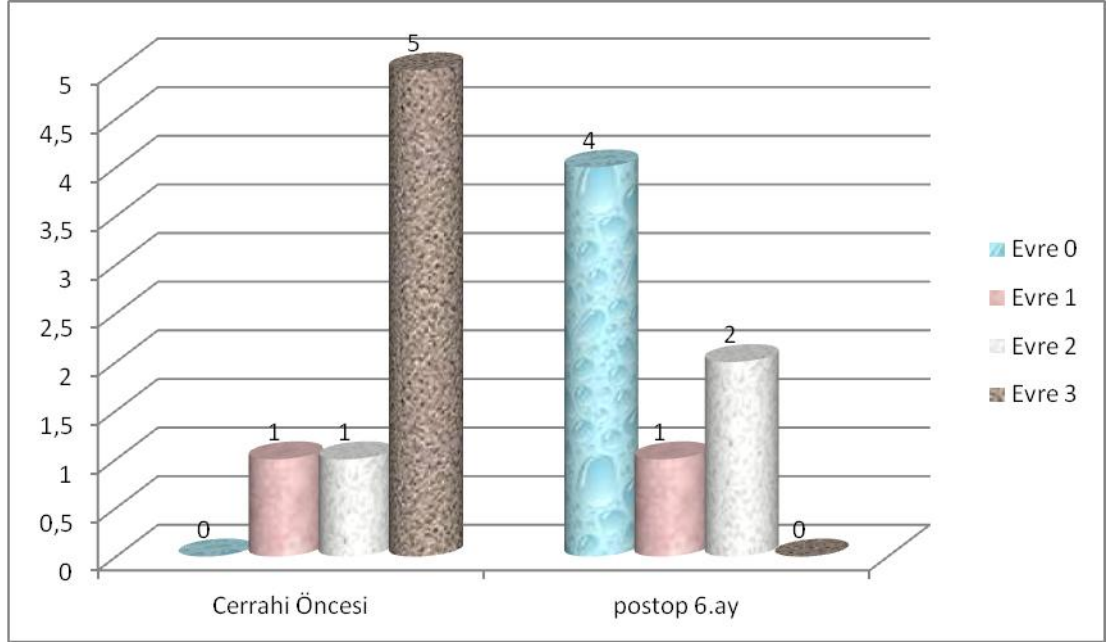
Şekil-29: Cerrahi uygulanan E-NP ve N-NP hastalarında, primer ve revizyon cerrahi dağılımının şematik gösterimi. **E-NP'li KRS:** eozinofilik nazal polipli kronik rinosinüzit, **N-NP'li KRS:** nötrofilik nazal polipli kronik rinosinüzit.

Cerrahi uygulanan 20 E-NP'li hastanın cerrahi öncesi ve postop 6.aydaki endoskopi skorlarının karşılaştırılması şekil 30'da gösterilmiştir. 9 hastada polip izlenmezken, 9 hastada evre 1 polip görülmüş, evre 2 polip saptanan 2 hastaya ise daha sonra tarafımızca revizyon cerrahisi uygulanmıştır.



Şekil-30: E-NP hastalarında cerrahi öncesi ve sonrası endoskopi skorunun şematik gösterimi. **E-NP:** eozinofilik nazal polip.

Cerrahi uygulanan 7 N-NP'li hastanın cerrahi öncesi ve postop 6.aydaki endoskopi skorlarının karşılaştırılması şekil-31' de gösterilmiştir. 4 hastada polip izlenmezken, 1 hastada evre 1 polip görülmüş, 2 hastada ise evre 2 polip saptanmıştır.



Şekil-31: N-NP hastalarında cerrahi öncesi ve sonrası endoskopi skorunun şematik gösterimi. **N-NP:** nötrofilik nazal polip.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Rinosinüzit tüm dünyada en yaygın sağlık sorunlarından biri olup insidansı ve prevalansı gittikçe artmaktadır. İstatistiksel veriler, sinüzitin diabetes mellitus, artrit, kalp hastalıkları ve baş ağrısından daha yaygın olduğunu göstermektedir. Sinüzit ayrıca yaygınlığına paralel olarak gerek tedavi maliyetleri ve gerekse işgücü kayıplarıyla önemli miktarda ekonomik yük de getirmektedir (1).

Rinosinüzit yaşam kalitesi açısından diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği ile karşılaştırılabilir düzeyde olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Aynı zamanda kronik rinosinüzit (KRS) fiziksel semptomlar yanında fonksiyonel ve emosyonel bozukluklara da neden olabilmektedir (2).

Nazal polipozis, kronik rinosinüzit vakalarının önemli bir kısmına eşlik eder ve hem yaşam kalitesi üzerine hem de ekonomik maliyet üzerine negatif etkisi bulunduğu belirtilmiştir (3).

Nazal polipozise bağlı sinüs hastalıklarının prognostik faktörleri, patofizyolojisi ve etiyolojisi konusunda birçok çalışma olmasına rağmen kesin veriler az, tartışmalı konular çoktur. Etiyolojik faktörlerin çokluğu ve prognozun bu faktörlere göre değişken olması nedeniyle tedavi sonuçlarının yorumu zorlaşmaktadır.

İdiyopatik NP, belirgin eozinofili ile karakterize olan (E-NP) ve eozinofili olmayan (NE-NP) nazal polip olarak iki gruba ayrılabilir. Bu ayrımın geçerliliğini destekleyen bulgular; nazal poliplerde gland hiperplazi, yoğun kollajen birikimi ve mononükleer hücre birikiminin görülmesidir (8).

Nazal polip etiyolojisini daha iyi anlamak ve tedavisini daha iyi oluşturabilmek için histolojisini ve inflamatuvar mediatörler ile olan ilişkilerini iyi incelemek gerekir. Bu çalışmada nazal polip histolojisini inceleyerek, objektif ve subjektif testlerle klinik verileri karşılaştırdık.

Avrupa ve Amerika popülasyonunda NP'li KRS histopatolojisinde ağırlıklı hücre grubu olarak eozinofil belirlenmiş, nötrofilin ise daha az görülen mononükleer hücreler olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan değişik çalışmalar

sonucunda nazal polip histopatolojisinde bölgesel farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Asya popülasyonunda nötrofilik inflamasyonun fazla olduğu, eozinofilinin ise daha az olduğu sonucuna varılmıştır (4).

Ülkemizde nazal polip hastalarındaki histopatolojik özellikleri gösteren çalışma sayısı ise kısıtlı olduğundan, amaçladığımız gibi, Bursa ve çevresinde, nazal polip dokusunda hakim olan inflamasyonu belirttik.

Bütün ırk ve sosyal sınıflarda görülebilir. Polipli hastalarda erkek cinsiyet ağırlığı söz konusudur. Çalışmalarda 2/1 ile 4/1 gibi erkekler lehine bir oran saptanmıştır. 20 yaşından sonra görülme sıklığı artar ve 60 yaşına kadar her 10 yıllık dönemde aynı sıklıkta görülür. Altmış yaşından sonra görülme olasılığı tekrar azalır (66).

Johansson ve ark. (5) İsveç popülasyonunda 1900 hasta ile yaptıkları çalışmada nazal polip prevalansı %2,7, erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak belirtmişlerdir.

Klossek ve ark. (67) Fransa da 18 yaş üstü 10000 hasta ile yaptıkları çalışmada ise nazal polip prevalansı %2,11, yaş ortalaması 49,4 olarak saptanmış, ancak diğer çalışmaların aksine kadın oranınının %55 daha fazla olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, erkek/kadın oranı çalışmaların büyük kısmında olduğu gibi 2,07/1, yaş ortalaması ise 43,2 olarak saptandı. Hasta sayısı en fazla olarak, 19-38 yaş grubunda izlendi.

Nazal polipli hastalar burun tıkanıklığı, koku alma bozukluğu, burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı, geniz akıntısı, baş ağrısı gibi semptomlarla hekime başvurmaktadır.

Ülkemizde nazal polipozisile ilgili yapılan çalışmalarda semptomatoloji incelendiğinde, 1999 yılında Yürük (68) yaptığı çalışmada 20 nazal polipozisli hastanın %75'inde burun tıkanıklığı, %45'inde burun akıntısı, %25'inde geniz akıntısına rastlamıştır.

2002 yılında Demir'in (69) 32 nazal polipli hastada yaptığı çalışmada hastaların yakınmaları arasında, burun tıkanıklığı ilk sırayı (%96,8) alırken bunu, koku alma kaybı (%90,3), burun akıntısı (%83,2), hapşırma (%75), horlama (%71,8), geniz akıntısı (%71,8) izlemektedir.

2002 yılında Dereköylü (70) 32 nazal polipozisli hastada yaptığı çalışmada, burun tıkanıklığı (%93,8) yine ilk sırayı alırken bunu, koku alma bozukluğu (%90,6), horlama (%84,4), burun akıntısı (%81,3), geniz akıntısı (%59,3), kronik öksürük (%50) izlemektedir.

2005 yılında Kökten (71) yaptığı çalışmada, 43 nazal polipozisli hastada semptomları incelediğinde burun tıkanıklığı (%95,3), koku alma bozukluğu (%95,3), burun akıntısı (%67,4), postnazal akıntı (%65,1) ve öksürük (%25,6) şikayetlerinin en fazla görülenler olduğunu saptamıştır.

Bizim çalışmamızda ise olguların semptomatolojisi sorgulandığında, olguların 37 (%92,5)'sinde burun tıkanıklığı, 25 (%62,5)'inde koku alma bozukluğu, 32 (%80)'sinde burun akıntısı, 34 (%85)'ünde geniz akıntısı, 31 (%77,5)'inde öksürük, 35 (%87,5)'inde hapşırma, 22 (%55,0)'sinde uyku sorunu, 20 (%50)'sinde yüz ağrısı şikayeti saptandı. Bu çalışmada da ilk sırayı burun tıkanıklığı şikayeti alırken, bunu hapşırma, geniz akıntısı, burun akıntısı, öksürük ve koku alamama izlemektedir.

KRS tanısı alan 367 hastada yapılan çalışmada, polipozis varlığı, polip olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında artmış hiposmi ve anosmi riski ile ilişkilendirilmiştir. 137 polip hastasının %43'ünde anosmi, %40,8'inde hiposmi olduğu saptanmış. Astım, aspirin duyarlılığı, alerjik rinit diğer faktörler olarak değerlendirilmiş. Özellikle hiposmi gelişmesinde, cerrahinin kötü bir faktör olduğu görülmüş (72).

Bizim çalışmamızda hastaların %62,5'inde koku kaybı izlenmiştir. Şiddetli koku alamama hastaların %12,5'inde, orta ve hafif şiddetli koku alamama ise %50'sinde izlenmiştir. Tedavi sonrası takiplerde ise koku alamama oranı %42,5 olarak gerilemiştir.

Görüldüğü gibi yapılan çalışmalarda semptom görülme sıklıkları birbirine yakın ve ilk sıraları en sık burun tıkanıklığı olmak üzere koku alma bozukluğu, burun akıntısı ve geniz akıntısı almaktadır. Bizim çalışmamızda bu sıralamada değişiklik izlenmiştir. Koku alamama daha alt sıralarda yer almıştır. Aynı zamanda, hastalık şiddeti, birçok farklı hastalık faktörü ile arasındaki ilişki tarafından düzenlenir. Cinsiyet, psikolojik durum ve etnik özelliğin yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kültürel

beklentiler, yaş, sosyoekonomik durum ve eşlik eden hastalıklar etkili olan diğer faktörler arasındadır. Değerlendirme sırasında bu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çevresel faktörlerin NP'li KRS'in oluşumundaki rolü belirsizdir. Hastanın yaşam alanı veya iş yerindeki kirlilik ile ilişkili olarak belirgin bir fark görülmemiştir.

125 nazal polip hastası ile Türkiye'de yapılan bir çalışmada, sigara içme oranının %16,8 ile, toplumdaki sigara içme oranından daha düşük olduğu görülmüş. Sigara içen hastalarda burun tıkanıklığı skoru daha düşük olarak saptanmış (73).

Bu çalışmada, sigara içme oranı %32,5 olarak saptandı. E-NP hastalarının %29'unda, N-NP hastalarının ise %44,4'ünde sigara kullanımı olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Son yıllarda NP etiyojisi, histopatogenezi, büyümesi, tedavisi, ısrarlılığı ve yinelemesi üzerine birçok araştırma yayımlanmış ancak, halen kesin bir neden sonuç ilişkisi elde edilememiştir. Etiyolojide alerji üzerinde durulmuş olmasının nedenleri, stromanın eozinofilik inflamasyonu, astım ile beraber görülmesi, nazal polipozisde burun akıntısı, burun kaşıntısı, yükselmiş histamin ile IgE ve degranüle mast hücrelerinin sık görülmesidir. Bu sebeblere bağlı olarak uzun bir dönem, etiyojenezde alerji suçlanmıştır.

Değişik araştırmalarda nazal polipozisde, alerji insidansının %10, %54 ve %64 oranında olduğu bildirilmiştir. Kern ve Schenck (74), allerjisi olan hastaların %25,6 sında nazal polip tespit etmiş ve allerjisi olmayan kontrol grubunda bu oranın %3,9 olduğunu bildirmiştir.

Asero ve Bottazi (33), 68 nazal polipli hasta ve kontrol grubu olarak 36 kronik sinüzitli hastayı inhalan alerji açısından prick test ile değerlendirmişler, polipli hastaların 43 (%63)'ünde ve kronik sinüzitli hastaların 6 (%16,6)'sında prick testine pozitif sonuç almışlardır. Nazal polipli hastaların %44'ünde *Candida albicans'a*, %28'inde ev tozlarına karşı hipersensitivite saptamışlar, mantar allerjisinin topluma göre çok yüksek

çıkmasını normal rutin araştırmalarda kullanılmayan çok geniş bir havayolu paneli kullanmalarına bağlamışlardır.

Collins ve ark. (75) yaptığı çalışmada, alerji ile nazal polip etiyolojisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. NP'li 40 hasta ve alerjik rinit Şikayetleri, astım gibi alerjik kökenli hastalıkları olmayan 21 kişi üzerinde prick testi uygulanmıştır. Çalışma grubunun 2'si erkek, 19'u kadın ve yaş ortalaması 51 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 39 olarak tespit edilmiştir. 12 yiyecek alerjeninden oluşan intradermal alerji test paneli ve 12 inhalan alerjenden oluşan prick alerji test paneli kullanılmıştır. İntradermal ve prick testinin ikisinin birden pozitif olma oranı nazal polip grubunda (%35), kontrol grubuna (%19) göre önemli derecede yüksek oranda saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, Gaziantep bölgesinde 50 alerjik rinit (AR) hasta grubunda %70, 25 NP hastasında ise PT pozitifliği %24 oranında saptanmış. AR hasta grubunun %48'inin nazal srntlerinde eozinofili tespit edilirken, NP hasta grubunun %24'ünün nazal srntlerinde eozinofili tespit edilmiştir (76).

İstanbul'da AR'dan sphelenilen 41 hasta ve alerjik Şikayetleri olan 15 hastalık kontrol grubunda PT uygulamışlar ve nazal sürüntüleri incelemişlerdir. Çalışma grubunda pozitif deri testi %73,2 iken, kontrol grubunda %20 olarak bulunmuştur. Nazal sürüntüde eozinofili, çalışma grubunda %73,2, kontrol grubunda %13,3 olarak görülmüştür (77).

Bizim çalışmamızda; 40 nazal polipli hastanın 10'unda (%25) prick testi pozitif olarak kabul edilmiştir. Alerjik olarak kabul ettiğimiz hastaların 6 (%60)'sında ev tozlarına karşı, 5 (%50)'inde çayır-tahıl polenine karşı, 1 (%10)'inde ağaç polenine karşı pozitiflik belirlenmiştir. Ayrıca 1 hastada zeytin, 1 hastada mantar, 1 hastada ise yabani ot pozitifliği saptandı. Eozinofilik grubun 7 (%22,6)'sinde alerji testi pozitif olarak değerlendirilirken, nötrofilik grubun 3 (%33,3)'nde alerji testi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Prick alerji testi pozitifliğine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Paranasal BT değerlendirilmesinde Lund-Mackay evrelemesi, çeşitli çalışmalarda geğerliliğini kanıtlamış ve Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş

Boyun Cerrahisi Akademisi Rinosinüzit Çalışma Grubu tarafından 1996'da kabul edilmiştir (50).

BT'de normal populasyonun beşte birinde tesadüfi değişiklikler bulunmaktadır. Ortalama Lund-Mackay skoru erişkinlerde 4,26 ve 1-18 yaş arası çocuklarda 2,81 olarak rapor edilmiştir (50).

Hopkins ve ark.(78), geniş bir hasta grubu ile yaptıkları çalışmada, 1840 KRS hastasını değerlendirmiştir. 992 NP'li KRS hastasında Lund-Mackay skor ortalaması 13,6 olarak saptanmış, 848 NP'siz KRS hastasında ise 7,0 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, Lund-Mackay evrelemesi sonuçlarına göre ortalama skor 16,8 olarak bulunmuştur. Eozinofilik gupta skor ortalaması 16,5 iken, nötrofilik grupta 17,7 olarak bulunmuştur. Literatürdeki bulgulara benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Literatürde bazı çalışmalarda, periferik kan eozinofili değerlerine göre KRS sınıflaması yapılmıştır. Hemogram kanında belirtilen eozinofil yüzde değeri kriter olarak alınmıştır. Di Lorenzo ve ark. (79), 32 nazal polipli ve kontrol grubu olarak 55 alerjik rinitli hastada yaptıkları çalışmada, serum Total IgE ve ECP seviyelerinde anlamlı fark bulunmazken, kan eozinofil seviyelerinin nazal polipozisli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.

Yoshimi ve ark. (80), aspirinin tetiklediği astımı olan nazal polipozisli 7 hastanın 7'sinde kan eozinofil yüksekliği olduğunu, bu hastalardan 6'sının serum Total Ig E seviyelerinin normal düzeyde olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 29 hastanın 3 (%10,7)'inde kan eozinofilisi saptanmıştır. Eozinofilik grupta 2 (%9,5) hastada kan eozinofilisi saptanırken, nötrofilik grupta 1 (%14,2) hastada saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak kan eozinofil yüzde değeri ile astım varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0,013). Aynı zamanda kan eozinofil yüzde değeri ile aspirin hipersensitivitesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0,033). Kan eozinofil düzeyi %7 ve üzerinde saptanan hastaların 3'ünde de, aspirinin tetiklediği astım varlığı izlenmiştir. Bu hastalarda prick testi de pozitif olarak

saptanmıştır. Kanda eozinofil oranının, astım tanısı ve aspirin hipersensivitesi için önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Eozinofiller, görevleri mukozal yüzeylerde öncelikle multiselüler parazitler karşı immün savunma olan gezici granulositlerdir. Ayrıca, eozinofillerin sağlık ve hastalık durumlarında dokunun yeniden yapılanması ve tamirinde önemli bir rol oynadığı önerilmektedir (81).

Rudack ve ark.(82)'nin yaptığı bir çalışmada, 47 KRS hastasında yapılan histopatolojik incelemelerde nötrofil sayısının, eozinofil sayısını anlamlı derece aştığı izlenmiştir (nötrofil/eozinofil oranı: 2/1). 31 nazal polip hastasında ise dokuda eozinofil sayısının nötrofil sayısını aştığı görülmüştür (nötrofil/eozinofil oranı: 1/3). Polipsiz kronik rinosinüzitli hastaların mukozal örnekleriyle karşılaştırıldığında nazal polip dokusundaki nötrofillerin daha yoğun miktarda bulunduğu izlenmiştir.

Normal nazal mukoza ile karşılaştırıldığında nötrofiller için kemotaktik faktör olarak bilinen IL-8 de nazal poliplerde artış göstermektedir. Bundan başka endotelial hücrelerde ICAM-1 ekspresyonunu düzenleyen IL-1-beta ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler, T hücreleri ve nötrofillerin polip içerisine migrasyonunu indükleyebilirler (83).

Kramer ve ark. (84), tarafından kronik nonalerjik sinüzit, alerjik rinit ve nonalerjik nazal polipli hastaların nazal sekresyonlarında ve serumlarında IL-5, Ig E, eozinofilik katyonik protein (ECP), ve çözünebilir intersellüler adhezyon molekülü-1 (sICAM-1) seviyeleri karşılaştırılmıştır. Serum ve nazal sekresyon analizleri rutin immunolojik tekniklerle yapılmıştır. Sonuçta, alerjik rinit ve nonalerjik nazal polipli hastalarda IL 5 ve Ig E konsantrasyonlarının eşit miktarda arttığı görülmüştür ve bu hastalıkların benzer patogeneze sahip oldukları düşünülmüştür. IL-5'in özellikle doku eozinofilisinde rol oynadığı düşünülmektedir. ECP'nin de artmış konsantrasyonları doku eozinofilisine neden olur. sICAM-1'in artmış konsantrasyonları da kronik nonalerjik sinüzitte özellikle de nötrofilide önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Yukarıdaki çalışmalarda belirtildiği gibi kronik rinosinüzit hastalarında, muhtemelen persistan inflamasyona bağlı gelişen nazal polip olguları nadir değildir. Bu hastalardaki poliplerde, nötrofil hakimiyeti

mevcuttur. Bu verilere dayanarak nötrofilik grupta, nazal polip etyolojisinde kronik sinüzit suçlanabilir. Ve bu grupta tedavi de enflamasyonu önleyecek ajanların ön planda tercih edilmesini sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nazal smearlarda ve polip dokusunda eozinofili ve nötrofili, nazal polipozisi olan hastalarda araştırılabilecek önemli bir parametredir ve bizim çalışmamızda asıl etken olarak araştırılmıştır. Literatürdeki çalışmaların büyük bir bölümünde eozinofil yoğunluğu nazal sekresyonda araştırılmıştır. Bu çalışmada ise doku kesitlerinde eozinofil yoğunluğuna bakılması daha net sonuç gösterebilmesi açısından bir üstünlük olmak ile birlikte, ECP ve IL-5 gibi eozinofil belirteçlerine, ICAM-2 ve IL-8 gibi nötrofil belirteçlerine bakılmaması bir eksiklik olarak görülmektedir.

Nazal polip dokusunda eozinofili tanımı halen tartışmalı ve değişkendir. Her çalışmada farklı parametrelere dayalı olarak eozinofili belirlenmektedir.

Soler ve ark. (85), 5 eozinofil/HPF fazla görülmesini klinik etkilere göre kriter olarak değerlendirirken, yaşam kalitesine göre ise 10 eozinofil/HPF kriter olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada 147 KRS hastası incelenmiş, 66 nazal polip hastasının 44 (%66,7)'ü eozinofilik grupta belirtilmiştir ve bu hastaların endoskopik skorları, BT skorları ve yaşam kalite skorları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. 81 NP'siz KRS hastasının ise 29 (%35,8)'u eozinofilik grupta belirtilmiş ve bu hastalarda endoskopik ve BT skorlamasının daha kötü olduğu bulunmuş, yaşam kalitesi skorlarında değişiklik saptanmamıştır.

Matsuwaki ve ark. (86), yaptıkları bir çalışmada 5 yıllık takip ile ESC sonrası rekürrens oranını göstermiştir. 120 eozinofil/HPF fazla olmasının nüks ile daha güçlü bağlantı gösterdiğini belirtmiştir. 56 hastanın 9 (%16,1)'unda 5 yıl sonra rekürrens görülmüştür. Rekürrens oranı mukozal eozinofilisi olan hasta grubunda anlamlı oranda fazla görülmüş, 9 hastanın 8'i eozinofilik KRS grubunda değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, BT skorlaması, nazal polip varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiş, ancak astım ve periferik eozinofili olan hasta grubunda rekürrens oranı anlamlı oranda fazla görülmüştür.

Yeni yapılan bir çalışmada NP'li KRS hastaları eozinofilik ve noneozinofilik olarak iki gruba ayrılmıştır. Alınan nazal polip dokuları mikroskopik (x400) incelendiğinde 3 alanda 100 den fazla eozinofil hücrenin olması eozinofilik, 100 den az hücre görülmesi ise noneozinofilik olarak gruplandırılmıştır (87). Bizim çalışmamızda ise, polip doku kesitleri mikroskopik(x400) incelenerek, toplam 100 eozinofil-nötrofil hücresi sayılarak eozinofil ve nötrofil oranları belirtilmiştir. 50 den fazla eozinofil hücrenin olması eozinofil ağırlıklı grup, 50 den fazla nötrofil hücrenin olması ise nötrofil ağırlıklı grup olarak ayrılmıştır. 9 (%22,5) hastada nötrofil sayısı 50'nin üzerinde saptanmıştır. 31 (%77,5) hastada eozinofil sayısı 50'nin üzerinde saptanmıştır ve bu hastaların 18'inde (%45,0) eozinofil hücre sayısı 95 ve üzerinde olarak saptanmıştır.

Aynı zamanda eozinofili belirlenerek yapılan nazal polip histolojik sınıflaması da değişkenlik göstermektedir.

Japonya da 2001'den itibaren NP'li KRS grubu, E-KRS ve NE-KRS olarak ikiye ayrılmıştır. 124 nazal polip hastası ile yapılan bir çalışmada, bu ayrımın bölgesel farklılığı gösterilmiştir. Kan eozinofil değerleri kriter olarak alınarak eozinofili belirlenmiştir. NE-KRS hastaları cerrahi ve makrolid tedavisi ile kontrol edilebilirken, E-KRS hastalarında makrolid tedavisine iyi yanıt alınamamış, ancak steroid tedavisine yanıtın daha iyi olduğu görülmüştür. BT bulguları ve postoperatif rekürrens oranının E-KRS de NE-KRS'e göre artmış olarak görülmüştür. Bu çalışmada da klinik farklılık ve tedaviye yaklaşım farklılığı nedeni ile nazal polipli hastalarda eozinofilik ve non-eozinofilik ayrımın önemli olduğu vurgulanmıştır (88).

Japonya da yapılan başka bir çalışmada ise (89), 136 NP'li KRS hastası değerlendirilmiştir (36 kadın, 94 erkek, yaş ortalaması 54). 42 hasta eozinofilik grup, 88 hasta ise noneozinofilik grup olarak ayrılmıştır. Daha sonra noneozinofilik grup nötrofil sayısına göre, 27 hasta nötrofilik grup, 61 hasta ise noneozinofilik nonnötrofilik grup olarak tekrar ayrılmıştır. Bu çalışmada, kan eozinofilisi ve rekürrens oranı, eozinofilik grupta diğer iki gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Semptom ve CT skorları eozinofilik grupta nötrofilik gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

Ayrıca eozinofilik NP'li KRS hastalarında atopi, kan eozinofilisi, yaygın hastalık görülmesi diğer iki gruba göre daha karakteristik özellik olarak belirlenmiştir. Aspirin intoleransı olan hastalarda revizyon cerrahi oranı ve cerrahi sonrası nüks etme oranı daha fazla görülmüştür.

Çin'de yapılan yeni bir çalışmada da (90), kronik rinosinüzit sınıflaması yapılmış. Endoskopik sinüs cerrahisi yapılan 86 KRS hastası değerlendirilmiştir. Histolojik inceleme ile hücre yoğunluğu belirlenmiş ve 36 hasta eozinofilik KRS grubu olarak, 50 hasta noneozinofilik KRS grubu olarak ayrılmış. Bu hastalardaki nazal polip oranına bakıldığında E-KRS grubunun %67,7'sinde, NE-KRS grubunun ise %50'sinde nazal polip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, nazal polip endoskopi skorlarına bakıldığında E-KRS grubunda nazal polip skorlarının NE-KRS grubuna göre daha ileri olduğu görülmüştür. Semptomlar değerlendirildiğinde ise öksürük ve koku almanın E-KRS grubunda anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, nötrofilik gruptaki hasta sayısının az olması nedeni ile semptomlar ve endoskopik evreleme arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak semptom görülme oranlarına bakılarak bazı bulgular elde edilmiştir. E-NP hastalarında burun tıkanıklığı ve hapşırma en fazla görülen şikayetler iken, N-NP hastalarında burun tıkanıklığı ve burun akıntısı en fazla görülen şikayetleri oluşturmaktadır. Nötrofilik grupta şiddetli burun tıkanıklığı tarifleyen hastaların, eozinofilik gruba göre daha fazla olduğu görüldü. İstatistiksel verilerimiz yok ancak, sayısal değerlere baktığımızda, toplam semptom skorlamasında, şikayetlerini şiddetli olarak belirten hastaların oranı nötrofilik grupta (%55,5), eozinofilik gruba (%22,5) göre daha fazla olduğu yorumunu yapabiliriz. E-NP'li KRS hastalarında evre 2 (%48,3) ve evre 3 (%41,9) polip görülen hastaların oranı benzer iken, N-NP'li KRS hastalarında evre 3 (%66,6) polip görülen hastaların oranı daha fazla olduğu yorumunu yapabiliriz.

Literatürdeki çalışmaların ışığında şunu söyleyebiliriz ki; nazal polipli hastaların %65-90'ında eozinofilik inflamasyon belirgin bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak Asyalı siyah ırkta, nazal polip immunopatolojisinde beyaz ırka göre farklılıklar olduğu düşünülmüştür.

Patogenezde eozinofil ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreler, farklı T efektör hücreleri, regülatör T(Treg) hüceleri rol alır ve yeniden yapılanma belirtisi olan ödem, fibrozis bulgularına rastlanır. Asyalı ve beyaz ırktaki poliplerin her ikisinde de inflamasyonda bariz farklar olmasına karşın, düşük Treg aktivitesi ve düşük TGF-b'nin istikrarlı görünen iki faktör olduğuna dikkat çeken, polip oluşumunda bir anahtar ve muhtemelen entegre bir rol oynadıklarını göstermektedir (91).

Bununla ilgili çalışmaların sayısı kısıtlıdır. İki etnik grup arasında nazal polip patogenezinde altta yatan farklı mekanizmaların olabileceğine değinilmiştir.

Kim ve ark. (92), Korelilerde 30 nazal polip hastasının sadece %33'ünde eozinofilik inflamasyon olduğunu belirtmiştir.

Kore'de yapılan başka bir çalışmada ise, daha geniş bir hasta grubu 17 yıllık bir periodla incelenerek histopatolojik farklılık ortaya konmuştur (93). 1994 yılında cerrahi yapılan 110 nazal polip hastası ile 2011 yılında cerrahi yapılan 120 nazal polip hastası karşılaştırılmıştır. Eozinofilik nazal polip grubunun oranı 1994'de %24,0 iken, 2011'de bu oran %50,9 olarak belirgin artış göstermiştir.

Cao ve ark. (94) yaptığı başka bir çalışmada ise, Çinli 151 nazal polipli hastaların %53'ünde, yarısından fazlasında noneozinofilik NP'li KRS grubunun olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde 43 nazal polipli hasta ile yapılan bir çalışmada (71), hastaların 27'sinde (%62,8) nazal smearda %20'nin üzerinde eozinofili varken, kontrol grubunda 19 hastanın 3'ünde (%15,8) nazal smearda %20'nin üzerinde eozinofili saptanmış. Hemogramları incelediklerinde nazal polipli hastaların %79,1'inin eozinofil düzeyi normal sınırlarda iken 9 hastada (%20,9) eozinofili olduğunu saptamışlar.

Bölge ve ırk arasında görülen bu farklılık eozinofili kriterlerindeki değişikliğine de bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Bizim çalışmamızda, kliniğimize Bursa ve çevre illerden başvuran hastalar ile genel olarak Güney Marmara bölgesinin NP'li 40 hastası

incelenmiştir. Eozinofilik NP'li hastalar %77,5 oranı ile hakim olan gruba oluşturmaktadır.

Nazal poliplerin tedavisi, cerrahi ve medikal tedavi karışımını içerir. Nazal polipozis tedavisinin amaçları (95):

1. Nazal poliplerin temizlenmesi ya da küçültülmesi
2. Nazal hava yolu açıklığı ve nazal solunumun yeniden sağlanması
3. Rinit semptomlarının iyileştirilmesi
4. Koku almanın sağlanması
5. Nüksün önlenmesi
6. Mutlaka olmasa da sinüs patolojilerinin düzeltilip, drenaj ve ventilasyon fonksiyonlarının yeniden sağlanmasıdır.

Tedavideki ana amaçlardan en önemlisi, yaşam kalitesi ile belirgin korelasyon göstermesi nedeni ile burun tıkanıklığı ve geniz akıntısı şikayetlerini azaltmak olmalıdır.

Mehanna ve ark. (96), yaptıkları bir çalışmada ESC uygulanan kronik sinüzitli hastalarda tedavi sonrası yaşam kalitesini değerlendirmiştir. Subjektif olarak en belirgin düzelmelerin nazal polibin eşlik ettiği kronik rinosinüzitli grupta olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, nazal polipli hastalardaki iyileşmenin daha fazla olmasını, burun tıkanıklığı ve geniz akıntısı semptomlarının en fazla yaşam kalitesine etkileyen semptomlar olmasına ve bu semptomların operasyon sonrasında en fazla nazal polipli grupta gerilemesine bağlamışlardır.

Endoskopik sinüs cerrahisinin sonuçlarını bildiren pek çok çalışma, takip dönemindeki hastaların genel olarak düzelmelerinin olup olmadığının sorgulanması ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda %73 ile %97,5 arasında başarı bildirilmiştir (97).

Eskişehir'de yapılan bir çalışmada (98), 32 nazal polip hastasına ESC uygulanmış ve ameliyat sonrası 3.ayda nazal semptom skoru ile semptomlar, anket çalışması ile yaşam kalitesi değerlendirilmiş. Burun tıkanıklığı, baş ağrısı, koku alamama yakınması, burun ve geniz akıntısı semptomlarında anlamlı derecede azalma olduğu ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu görülmüştür.

Özcan ve ark.nın (99) yaptıkları bir çalışmada, hem sistemik steroid verilen hem de cerrahi uygulanan hastalarda semptomların anlamlı ölçüde düzeldiği, baş ağrısı ve geniz akıntısı açısından cerrahi tedavi ve medikal tedavinin birbirine üstünlüğü olmadığı görülmüş, ancak burun tıkanıklığının düzelmesinde cerrahi tedavinin, koku alamama yakınmasının düzelmesinde ise oral steroid tedavisinin daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmada tedavi sonrası değişimlere bakıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6.ayda, toplam semptom skorunun gruplar arasındaki karşılaştırmasında, gerek E-NP hastalarında ($p<0,001$), gerekse N-NP hastalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,035$). İki grupta da semptom sorgulanmasında iyileşme olduğu izlenmiştir. Endoskopi skorlamalarına bakıldığında, gerek E-NP hastalarında ($p<0,001$), gerekse N-NP hastalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,007$). İki grupta da polip evrelerinde gerileme olduğu izlenmiştir.

BT skorlamasında anlamlı farklılık görülmedi, ancak skor ortalaması E-NP hastalarında 16,5 iken, tedavi sonrası 13,0 saptandı. N-NP grubunda ise 17,7 iken 10,0 saptandı. İki grupta da gerileme olduğu görülmüştür. Bütün hastalarda BT ortalaması 16,8 iken, tedavi sonrası 12,4 olarak gerilemiştir.

Nazal polipozis hastalarında uygulanan sinüs cerrahisinin etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen, tek tedavi seçeneği olarak düşünülmesinden ziyade, olguların hastalık yükünü azaltan ve postoperatif medikal tedavi etkinliğini artıran bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Polip ve polipoid mukozanın titiz bir şekilde temizlenmesi, anatomik sınırlarına kadar ostiumların açılması ve optimal postoperatif bakımdan sonra bile bazı olgularda hastalık yinelemektedir.

İlk defa fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi olan 50 hasta ve revizyon ameliyatı olan 32 hastanın incelendiği bir çalışmada (100), üzerini örten mukozayla birlikte etmoidin kemik septasından alınan örneklerin histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Kemik değişimleri rekürren olgularda %87,5 iken, primer NP'de %30 olarak bulunmuştur.

Tosun ve ark.(101), yaptıkları çalışmada, doku eozinofil düzeyi ile postoperatif rekürrens arasındaki ilişki gösterilmiştir. ESC uygulanan 42 nazal

polip hastasının, polip doku kesitleri mikroskopik (x400) incelenmiş, bir alanda 3 ve daha az eozinofil olan birinci grupta, 4 ve daha fazla eozinofil olan hastalar ikinci grupta değerlendirilmiştir. Hastalar yaklaşık 30 ay süre ile takip edilmiştir. Grup 1'deki 20 hastanın 5'inde (%25,0) polip rekürrensi, grup 2'deki 22 hastanın ise 10'unda (%45,5) polip rekürrensi izlenmiştir. Eozinofil sayısının fazla olduğu grupta rekürrensin daha fazla olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada, cerrahi uygulanan 20 E-NP hastasının 16'sı (%80,0) revizyon cerrahisi, 7 N-NP hastasının ise 4'ü (%57,1) revizyon cerrahi uygulanan hastaları oluşturmaktadır. Revizyon cerrahisi uygulanan hastalardaki histolojik özelliğe bakıldığında, eozinofilik nazal polip belirgin şekilde daha fazla görülmüştür. Revizyon hastalarında değişik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir, doku eozinofilisi de bunlardan biri olabilir.

Kısa süreli takip olması nedeni ile rekürrens oranını değerlendirmek anlamlı olmayabilir. Ancak, yaklaşık 6 aylık takip sırasında cerrahi uygulanan 20 E-NP hastasının 11'inde (%55) polip rekürrensi olduğu görüldü. 7 N-NP hastasının ise 3'ünde (%42,8) polip rekürrensi izlendi. Uzun süreli takip yapılan çalışmalar ile daha net sonuçlara ulaşılabilir. Bizim çalışmamızda rekürrens konusunda net bir sonuca ulaşılamadı, ancak yapılacak çalışmalarla, eozinofilik poliplerde rekürrensin fazla olduğunu söyleyebilirsek, cerrahi öncesi hastayı klinik seyir hakkında bilgilendirip, uzun süreli medikal tedavi seçimini düşünebiliriz.

Bolard ve ark. (102) tarafından yapılan çalışmada, polipli hastaların nazal sekresyonlarında eozinofil, nötrofil ve IL-5 seviyesinin arttığı belirlenmiştir. Tedavi almamış 9 nazal polip hastasında, topikal nazal steroid kullanan 17 nazal polip hastasına göre IL-5 düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Bu bulguların tedaviyi yönlendirmede etkili olabileceğini gösteren bir çalışmada (103), bilateral nazal polipli 24 hasta, tek doz reslizumab ile farklı dozlarda (3 mg/kg veya 1 mg/kg) ve plasebo ile tedavi edilmiştir. 36 hafta ile gözlemlenmiştir. Gruplar arasında semptomatik skorlama açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak 1 mg/kg tedavi uygulanan grupta 12. Hafta polip skor değerleri belirgin olarak azalmıştır. Her iki tedavi grubunda kan eozinofil

düzeleleri belirgin olarak azalmış, enjeksiyonu izleyen 8-19 haftalık dönemde rebound eozinofiliyi düşündürecek şekilde keskin bir artış göstermiştir.

Yakın zamanda yapılan benzer bir çalışmada ise (104), eozinofilik nazal polipli 20 hastaya, anti IL-5 tedavisi olarak mepolizumap, 3 mg/kg dozdan uygulanmış ve 8 haftalık süre ile takip edilmiştir. Bu süre sonucunda serum ve nazal sekresyonda eozinofil katyonik protein seviyesinde ve kan eozinofil miktarında düşme saptanmıştır. Semptom, nazal polip büyüklüğü gibi bulgularda ise 4 hafta sonra azalma olduğu görülmüştür.

IL-5, eozinofil büyümesi, olgunlaşması ve aktivasyonu için anahtar etkinleştiricidir. NP'li hastaların nazal sekresyonlarında ve kan serum örneklerinde yüksek seviyelerde IL-5 saptanmıştır. Mepolizumab ve reslizumab kan ve dokularda eozinofil sayısını azaltan insani özellikler verilmiş anti IL-5 antikorudur. NP'li hastalarda bu tedavi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinik denemelerin sonuçları, seçilmiş NP hastalarında anti-IL 5 antikorlarının tedavide bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Payne ve ark. (8), eozinofilik ve non-eozinofilik nazal polip ayrımının önemini belirttikleri çalışmalarında, E-NP'li hastalarda eozinofil hedefli tedavinin (IL-5 ve steroid gibi) ön planda olması gerektiğini belirtmişlerdir. Etiyolojide daha çok sinüs obstrüksiyonunun suçlandığı NE-NP'li hastalarda ise cerrahinin daha faydalı olabileceğini vurgulamışlardır.

Literatürde yapılan bu çalışmaların sonucunda, histolojik sınıflamanın yapılmasının tedavi seçimini etkilemesi açısından önemli olduğunu söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda hastalara standart tedavi uygulanmıştır. Geniş hasta grubu ile yapılacak, gruba özgü tedavi sonuçlarını değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bütün bulguların sonucunda, eozinofiller NP'li KRS'in var olması için gerekli olmasalar da, en azından beyaz ırkta, şiddetli ve inatçı hastalığın biyoişaretçisi gibi görünmektedirler ve bu nispeten kötü prognozu yaratan hücreler olabilirler. Bizim çalışmamızda, klinik bulgular gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak daha geniş

hasta grubu ile yapılacak çalışmalarda değişik sonuçlar görülebileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak; nazal polip sınıflamasında kullanılabilen, eozinofilik ve nötrofilik grup ayırımının ırk ya da bölgeye göre farklılığını gösteren literatür sayısı azdır. Ülkemizde de bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır.

Literatürde Türkiyede yapılan çalışmalarda, Bursa ve çevresinde, nazal polip hastalarında, özellikle polip dokusundaki hücre hakimiyetine bağlı olarak tespit edilen eozinofilik grubun %77,5 oranı ile daha fazla olduğunu gösteren, başka çalışmaya rastlanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004;193:3-5.
2. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-9.
3. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngology* 2001;30:93-7.
4. İkedda K, Shiozawa A, Ono N. Subclasification of chronic rhinosinüsitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* 2013;123:1-9.
5. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K. Prevalence of nasal polyps in adults: The Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-9.
6. Önerci M. Nazal polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006.
7. Shin SH, Park JY, Jeon CH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000;110:1353.
8. Payne SC, Early SB, Huyett P. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope* 2011;121:2262-7.
9. Helmquist HB: Histopathology. In: Nazal polyps: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Oceanside Publication, 1997.
10. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich JS. Diseases of the sinuses diagnosis and manangement. 1st edition. Ontario: Decker Inc; 2001.
11. Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR, et al. Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:7-16.
12. Lee KJ. Otolaringoloji baş ve boyun cerrahisi. Önerci M, Korkmaz H (Çeviri editörleri). 9.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011.
13. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi. 2.baskı. Ankara: Kutsan Ofset; 1999.
14. Koç C. Temel rinoloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009.
15. Mc Laughlin RB JR, Rehl RM, Lanza DC. Clinically relevant frontal sinüs anatomy and phsiyology. *Otolaryngol Clin North* 2001;34:1-22.
16. Wallace R, Salazar JE, Cowles S. The relationship between frontal sinüs drainage and osteomeatal complex disease: A CT study in 217 patients. *Am J Neuroradiol* 1990;11:183-6.
17. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
18. Passali D, Bellussi L, Hassan HA. Consensus conference on nasal polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004;24:3-61.

19. Hedman J, Kaprio J, Poussa T. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;27:717-22.
20. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:169-74.
21. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;3:305-12.
22. 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* 1994;33:185-8.
23. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004;114:710-9.
24. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngology* 2002;122:179-82.
25. Geavert P, Holtappels G. Organisation of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staf. aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-9.
26. Bachert C, Geavert P, Holtappels G. Total and specific Ig E in nasal polyp is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
27. Pitzurra L, Beloccio S, Neocenti A. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immunol* 2004;72:7275-81.
28. Robert A. R. Head and neck pathology: Atlas for histologic and cytologic diagnosis. 2012;142.
29. Greisner WA, Settupane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:283-6.
30. Fritz SB, Terrell JE, Conner ER. Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyp. *Allergy Clin Immunol* 2003;112:1057-63.
31. Sahin F. Allerjik rinitte tanı. Önerci M (ed). *Allerjik rinosinüzitler*. Ankara: Rekmay Ltd; 2002. 78-80.
32. Wong D, Dolovich J. Blood eosinophilia and nasal polyp. *Am J Rhinol* 1992;6:195-8.
33. Asero R, Bottazi G, Nasal polyp: a study of its association with airborne allergens hypersensitive. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:283-5.
34. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, Allergy serologic factor in nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:234-7.
35. Van Lancker JA, Yarnold PA, Ditto AM. Aeroallergen hypersensitivity: comparing patients with nasal polyps to those with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:109-12.
36. Keith PK, Conway M, Evans S. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:567-73.
37. Moloney IR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 1980;5:183-9.

38. Szczeklik A, Nizenkowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators, European network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000.
39. Bazhert C, Cauwenberge P. Nasal polyps and sinusitis. In: Middleton's allergy principles & practice. 6th edition. Philadelphia: Mosby; 2003.
40. Lamblin C, Tille-Leblond I, Darras J. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:99-103.
41. Lamblin C, Gosset P, Salez F. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:85-92.
42. Ediger D, Sin BA, Heper A. Airway inflammation in nasal polyposis: immunopathological aspects of relation to asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:319-26.
43. Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the chemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung. *Clin Exp Allergy* 1999;29:314-22.
44. Peckham D, Holland E, Range S. Na⁺/K⁺ ATPase in lower airway epithelium from cystic fibrosis and non-cystic-fibrosis lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;17:464-8.
45. Wittekindt C, Hess A, Bloch W. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:294-8.
46. Nonaka M, Nonaka R, Wolley K. Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues: IL-4 is localized to eosinophils in vivo and is released by peripheral blood eosinophils. *J Immunol* 1995;155:3234-44.
47. Norlander T, Westermark A, Van Setten G. Basic fibroblast growth factor in nasal polyps immunohistochemical and quantitative findings. *Rhinology* 2001;39:88-92.
48. Alam R, Forsythe P, Stafford S. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994;179:1041-5.
49. Bartels J, Maune S, Meyer JE. Increased eotaxin-mRNA expression in nonatopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997;35:171-4.
50. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps EPOS Rhinology 2012 supplement 23.
51. Cummings W.C, Flint P, Harker L.A. Paranasal sinüsler. Aygun N, James S (eds). Cummings otolaringoloji baş ve boyun cerrahisi IV. baskı. 2006;2:1153-276.
52. İleri F. Nazal polipozis ve alerji. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2006; 2:59-61.
53. Sahin F. Alerjik rinitte tanı. Önerci M (ed). Alerjik rinosinüzitler. Ankara: Rekmay Ltd; 2002. 78-80.

54. Damm M, Jungehülsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P. Effects of systemic steroids treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:517-23.
55. Assanasen P, Naclerio R.M. Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;9:27-36.
56. Yamada T. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyp and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhin* 2000;14:143-8.
57. Dalziel K, Stein K, Round A. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7:1-159.
58. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich JS. Diseases of the sinuses diagnosis and management. 1st edition. B.C. Decker Inc; 2001.
59. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 1. baskı. Ankara; 2004.
60. Helmquist HB. Histopathology. In: Settipane G.A, Lund V.J, Bernstein J (eds). Nasal polyps: Epidemiology, pathogenesis, and treatment, Oceanside publication, 1997;31-39.
61. Deane PMG, Schwartz RH. Nasal polyps in cystic fibrosis In nasal polyposis. Oceanside Publication 1997;32-9.
62. Davidsson A, Hellquist HB. The so-called allergic nasal polyp. *1993;55:30-5.*
63. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:1-62.
64. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1-32.
65. Chan Y, Kuhn F. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:204-8.
66. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ (eds). Diseases of the sinuses, diagnoses and management. Hamilton: B.C. Decker; 2001:57-68.
67. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross sectional, case control study. *Allergy* 2005;60:233-7.
68. Yürük T. Nazal Polipozisli Hastalarda Serum IgE Seviyesi ve Polipoid Dokuda Eozinofil Skorlarının Karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul: S.B. Beyoğlu Hastanesi; 1999.
69. Demir C. Nazal Polipozis Etiyolojisinde İnhalan ve Gıda Alerjisinin Yeri (Uzmanlık tezi). İstanbul: S.B. Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2002.
70. Dereköylü L. Nazal Polipozisli Hastalarda Yaşam Kalitesinin Klinik ve Laboratuvar Verileri İle Değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak; 2002.

71. Kökten N. Nazal Polipozisli Hastalarda Semptomatoloji ve Nazal Polipozisin Alerji İle İlişkisinin Araştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul: Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
72. Litvack JR, Fong K, Mace J. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinüsitis. *Laryngoscope* 2008;118:2225-30.
73. Erbek SS, Erbek S, Budakoğlu K. The relationship between smoking and nasal polypsis. *Kulak Burun Boğaz İhtis* 2008;18:216-22.
74. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ (eds). *Diseases of the sinuses, diagnoses and management*. Hamilton: B.C.Decker; 2001:57-68.
75. Collins MM, Davidson P, Wilson J. Nasal polyposis: Prevalence of positive food and inhalan skin tests. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:680-3.
76. Budak T. Gaziantep Yöresinde Kanda ve Nazal Sekresyonlarda Eozinofil Sayımı ve Cilt Testi Sonuçları. (Uzmanlık tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2007.
77. Sanlı A, Aydın S, Ates G. Comparison of nasal smear eosinophilia with skin prick test positivity in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz İhtis* 2006;16:60-3.
78. Hopkins C, Browne J.P, Slack R. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinüsitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137,555-61.
79. Di Lorenzo G, Drago A, Esposito Pellitteri M. Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:164-75.
80. Yoshimi R, Takamura H, Takasaki K. Immunohistological study of eosinophilic infiltration of nasal polyps in aspirin-induced asthma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993.
81. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP. Eosinophils in health and disease. the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:563-75.
82. Rudack C, Sachse F, Albery J. Chronic rhinosinüsitis-need for further classification. *Inflamm Res* 2004;53:111-7.
83. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:1-6.
84. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:1056-62.
85. Soler ZM, Sauer DA, Mace J. Relationship between clinical measures and histopathologic findings in chronic rhinosinüsitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:454-61.
86. Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D. Chronic rhinosinüsitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinüsitis based on 5

- year follow up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:77-81.
87. Ono N, Kusunoki T, Ikeda K. Reduction in superoxide dismutase expression in the epithelial mucosa of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyp. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:173–80.
 88. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2011;583–8.
 89. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngology* 2011;120:162–6.
 90. Ouyang Y, Fan E, Li Y. Clinical characteristics and expression of thymic stromal lymphopoietin in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013;75:37-44.
 91. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *Allergy Clin Immunol* 2011;128:728-32.
 92. Kim JW, Hong SL, Kim YK. Histological and immunological features of non- eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:925-30.
 93. Kim SJ, Lee KH, Kim SW. Changes in Histological Features of Nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:431-7.
 94. Cao P, Li H, Wang B. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:478-84.
 95. Lindholdt T, Dahi R, Mygind N. Effect of corticosteroids on nasal polyposis. Evidence from controlled studies. In: Nygind N, Lindholdt T (eds). *Nasal polyposis an inflammatory disease and its treatment.* Copenhagen: Munksgaard; 1997;161-9.
 96. Mehanna H, Mills J, Kelly B. Benefit from endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 2002;27:464-71.
 97. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994;73:574-80.
 98. Pınarbaşı M.Ö, Çaklı H, Gürbüz M.K. Nazal polipli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası yaşam kalitesi. *Kulak Burun Boğaz İhtisas* 2010;20:277-84.
 99. Özcan M, Altuğ İ, Olcay I. Nazal polipozis tedavisinde oral steroid kullanımı. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi* 2000;8:83-8.
 100. Telmesani LM, Al-Shawarby M. Osteitis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a comparative study between primary and recurrent cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:721-4.
 101. Tosun F, Aslan HH, Karslıoğlu Y. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:455-9.

- 102.** Bolard F, Gosset P, Lamblin C. Cell and cytokine profile in nasal secretions from patients with nasal polyposis: effects of topical steroids and surgical treatment. *Allergy* 2001;56:333-8.
- 103.** Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133-41.
- 104.** Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca, sahip olduğu bilgi ve deneyimi bizimle paylaşan ve her konuda bizi destekleyen, Uludağ Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında verdiği eğitim, bilimsel destek için tez danışmanım Doç. Dr. Fikret Kasapoğlu'na teşekkür ederim.

Çalıştığım zaman diliminde kendileri ile her zaman sıcak bir çalışma ortamı içinde bulunduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İş hayatını benim için güzelleştiren ve yardımlarını esirgemeyen tüm KBB hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca hiçbir yardım ve fedakarlıktan kaçınmayan aileme ve sevgili eşime sonsuz minnettarlığımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

15 Ağustos 1980 tarihinde Malatya'da doğdum. İlkokulu Malatya Derme İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Malatya Anadolu Lisesi'nde okudum. 1998 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. Mezun olduktan sonra 2 yıl süre ile Batman'da pratisyen hekim olarak çalıştım. 2008 yılında araştırma görevlisi olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda göreve başladım.

Evli ve bir çocuk annesiyim.