

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NAZAL POLİPOZİS ETİYOPATOGENEZİNDE
HELİKOBAKTER PİLORİ'NİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. DERYA GİRGIN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. ALPER CEYLAN**

**ANKARA
TEMMUZ 2009**

TEŞEKKÜR

Yaşamımın zorlu bir dönemi olan ihtisas eğitimimde büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Erdoğan İnal'a, Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr. Fikret İleri'ye, Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr. Sabri Uslu'ya, Prof. Dr. Kemal Uygur'a, Prof. Dr. Yıldırım Bayazit'e, Doç. Dr. Metin Yılmaz'a, Doç. Dr. Alper Ceylan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmasında büyük katkıları olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Meltem Yalınay Çırak ve Dr. Yasemin Işık'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin İstatistik bölümünde büyük yardımları olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Asiye Dikmen'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, hepsi birbirinden değerli asistan doktor arkadaşlarıma, tüm Kulak Burun Boğaz Hastalıkları çalışanlarına, ameliyathane ve hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Büyük fedakârlıklarla beni yetiştiren, sıkıntıları hafifleten ve daima yanımda hissettiğim annem Ayşe Girgin ve babam Kadir Girgin'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Derya Girgin

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar.....	v
Şekil ve tablo dizini.....	ix
I) GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II) GENEL BİLGİLER.....	3
1) Nazal Polipozis.....	3
i) Tanım.....	3
ii) Tarihçe.....	3
iii) Epidemiyoloji.....	4
iv) Histoloji.....	9
v) Etiyoloji.....	10
(1) Genetik Etmenler.....	11
(2) Anatomik Bozukluklar.....	11
(3) Alerji.....	12
(4) Enfeksiyonlar.....	13
(5) Biyofilm oluşumu ve nazal polipozis.....	14
(6) Süperantijenler.....	15
(7) İlişkili Hastalıklar.....	17
vi) Patogenez.....	20
(1) Sıvı-elektrolit geçişinin bozulması.....	21
(2) Lokal doku hipoksisi.....	22
(3) Matriks metalloproteinazlar.....	22
(4) İnterlökinler.....	23
(a) IL-4.....	23

(b) IL-5.....	24
(c) IL-8.....	24
(5) Müsin üretiminde artış.....	24
(6) Antienflamatuar etkinlikte azalma.....	25
(7) Antimikrobiyal bağışıklık yanıtında lokal dengesizlik.....	25
(8) Araşidonik asit metabolitleri.....	26
(9) Enflamatuar hücre infiltrasyonu.....	26
(10) Apoptotik aktivitede azalma.....	28
(11) Bağışıklık ayrıcılığı	28
vii) Tanı ve ayırıcı tanı.....	29
viii) Tedavi	30
(1) Tıbbi tedavi.....	30
(a) Kortikosteroidler.....	30
(i) Topikal kortikosteroidler.....	30
(ii) Sistemik kortikosteroidler.....	31
(b) Antimikrobiyal tedavi.....	35
(i) Antibiyotikler.....	35
(ii) Antifungaller.....	36
(c) Antihistaminikler.....	36
(d) Lökotrien antagonistleri.....	37
(e) Diğer ilaçlar.....	37
2) Cerrahi Tedavi	38
ix) Takip ve seyir.....	38
2) Helikobacter pilori (H.pilori).....	40
a) Tarihçe.....	40
b) Epidemiyoloji.....	41

c) Bulaş.....	43
(i) Oral-oral bulaş.....	43
(ii) Fekal-oral bulaş.....	43
(iii) İyatrojenik bulaş.....	43
d) Mikroorganizmanın özellikleri.....	44
(i) Sınıflama.....	44
(ii) Morfoloji, boyanma ve yapısal özellikleri.....	44
(iii) Bakteriyel virulans faktörleri.....	45
(iv) Doku hasarının mekanizması.....	47
(v) Tanısal yöntemler	48
(1) Non-invaziv metodlar.....	48
(2) İnvaziv metodlar.....	51
(vi) H.pilori ve ilişkili hastalıklar.....	53
III) GEREÇ VE YÖNTEM.....	54
1) Üre nefes testi	56
2) Histopatolojik inceleme.....	56
3) Alınan örneklerde H.pilori varlığının Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle saptanması.....	57
a) Nazal polip örneklerinden H.pilori DNA'sının elde edilmesi.....	57
b) Örneklerde H.pilori varlığının PZR ile saptanması.....	57
4) İstatistik	59
IV) BULGULAR.....	60
V) TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65
VI) ÖZET	70
VII) İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY)	72
VIII) KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
AFS	: Alerjik Fungal Sinüzit
AMP	: Adenozin Mono-Fosfat
ASH	: Antijen Sunan Hücre (antigen- presenting cell=APC)
Bab A	: Kan grubu antijeni bağlayan Adezin A (Blood group antigen binding adhesin A)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cag A	: Sitotoksin ile ilişkili gen A (Cytotoxine associated gene A)
c-AMP	: Siklik- Adenozin Mono-Fosfat (cyclic- Adenosine mono-phosphate)
CD	: Cluster of Differantiation (farklılaşma belirteci)
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyici (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)
COX	: Siklooksijenaz
CSS	: Churg-Strauss Sendromu
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksi-Ribo-Nükleik-Asit
EBV	: Epstein Barr Virus
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (epidermal growth factor receptor)
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESC	: Endoskopik Sinüs Cerrahisi
Fas-L	: Fas-Ligand

GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)
GR	: Glukokortikoid Reseptörü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
HMCAP	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Hücre İlişkili Protein (High Molecular Weight Cell Associated Protein)
HSV	: Herpes Simpleks Virus
HPV	: Human Papilloma Virus
ICAM-I	: Hücrelerarası Yapışma Molekülü-I (Intercellular Adhesion Molecule-I)
IFN-gama	: İnterferon-gama
IL	: İnterlökin
ITS	: İnternal Transcribed Spacer
kD	: Kilo Dalton
KF	: Kistik Fibrozis
KRS	: Kronik Rinosinüzit
KS	: Kortikosteroid
LOX	: Lipoksijenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lökotrien
MBP	: Major Bazik Protein
MMP	: Matriks Metalloproteinaz

MÖ	: Milattan Önce
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Milattan Sonra
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NARES	: Alerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu (Nonallergic Rhinitis With Eosinophilia Syndrome)
NP	: Nazal Polipozis
NSAİİ	: Nonsteroidal Anti-İnflamatuar İlaç
PAF	: Platelet Aktivasyon Faktörü (Platelet- Activating Factor)
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (Platelet- Derived Growth Factor)
Pg	: Pikogram
PG	: Prostoglandin
PMNL	: Polimorfonüklüer Lökosit
PSD	: Primer Siliyer Diskinezi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RANTES	: Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
Taq	: Thermus aquaticus
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
Th	: Yardımcı T lenfosit (T-helper)
TLR	: Toll-Like Receptor
TNF-alfa	: Tümör nekroze edici faktör-alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha)
Vac A	: Vakuolizasyon oluşturan sitotoksin A
VLA	: Very Late Antigen

VCAM-I : Damarsal Hücre Yapışma Molekülü-I (Vascular cell Adhesion Molecule-I)

VEGF : Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

yy : Yüzyıl

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo-1: Farklı gruplarda Nazal Polipozis(NP) görülme sıklığı	8
Tablo-2: NP patogeneğinde önemli olduğu düşünölen sitokinler, kimyasal aracilar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri	22
Tablo-3: Kortikosteroidlerin bazı yan etkileri	37
Tablo-4: Dünyadaki H.pilori enfeksiyonu sıklığı	48
Tablo-5: Lund ve Mackay tarafından önerilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) skorlama sistemi	62
Şekil-1: Gerçek zamanlı PZR ile yapılan H.pilori pozitif olan bir hastanın PZR analiz ekranı	65
Şekil-2: Gerçek zamanlı PZR ile yapılan H.pilori negatif olan bir hastanın PZR analiz ekranı	66
Tablo-6: Nazal polipozis hastalarında en sık görölen başvuru şikayetleri	67
Tablo-7: Çalışma grubu hastalarının sonuçları	69
Tablo-8: Kontrol grubu hastalarının sonuçları	70
Tablo-9: Çalışma ve kontrol gruplarının inceleme tekniklerine göre istatistiksel karşılaştırması	71

1) GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polipozis (NP),kulak burun boğaz hastalıkları pratiğinde sık görülen, günümüzde uygulanan tüm tedavi seçeneklerine rağmen ortaya çıkan yinelemeler nedeni ile hem hasta hem de hekimler açısından sıkıntı vericidir. Nazal poliplerin tarihi 4000 yıl öncesi eski Mısır'a kadar uzanmaktadır. Fakat tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere karşın nasıl ve hangi mekanizmalarla oluştukları tam olarak aydınlatılamamış olup pek çok soru işareti varlığını sürdürmektedir. Bu da hastalığın etiyojisi ve patogenezi üzerinde yoğun tartışmaları beraberinde getirmiştir.

Nazal polipozis etiopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik son yıllarda yapılan çalışmalarda Helikobakter pilori (H.pilori)' nin rolü olabileceği ileri sürülmüştür (219,220). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar H.pilori ile enfeksiyonun dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyonlardan birisi olduğunu göstermiştir (77,78,79). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da H. Pilori enfeksiyon sıklığının %15-75 arasında değiştiği bildirilmektedir (85,86). Üst aerodigestif sistemde H.pilori enfeksiyonunun mukozal örtüyü tahrip ettiği, immün bariyeri bozduğu ve kanseröz ajanlarla direkt temasa yol açacak bir ortam sağlayabildiği üzerinde durulmaktadır (67,71,106).

Helikobakter pilori bugün için kronik gastrit, peptik ülser, gasrik kanser ve primer B hücreli lenfomaya neden olmasından dolayı önem kazanmış enfektif bir bakteridir. Bunun yanı sıra neden olabileceği diğer hastalıklar konusunda da pek çok çalışma yapılmıştır. Bakterinin oral kavitede, tonsil ve adenoid dokusunda bulunabileceği, larenks karsinomu, kronik sinüzit, nazal polipler, aterosklerotik kalp hastalıklarında etiyojistik etken olabileceği konusunda fikirler öne sürülmüştür (61,62,63,64,65,66).

Bu alışmada NP'li hastalarda pek çok gastrointestinal sistem dışı hastalıktan sorumlu tutulan H.pilori'nin hangi sıklıkta rastlandığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu sayede NP etiopatogenezinde H.pilori'nin yerinin değerlendirilmesi ve sonuç olarak NP'li hastaların daha iyi tıbbi yardım almalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

II) GENEL BİLGİLER

1. Nazal polipozis

i) Tanım

Polip (polypous) kelimesi kökenini eski Yunanca'dan almaktadır ve "çok ayaklı" (poly= çok, pous=ayak) anlamına gelmektedir (1,3). Nazal polipler, kronik enflamasyon ve mukozanın multifokal ödematöz dönüşümü sonucu lateral nazal duvar ve etmoidlerde oluşan; ödem, inflamatuvar hücre, fibröz doku, kan damarları ve glandları içeren patolojilerdir.

ii) Tarihçe

Nazal Polipozis tarihçesi günümüzden 4000 yıl öncesine dayanmaktadır. İlk yazılı bilgiler M.Ö 1000'li yıllardaki Hint kaynaklarından gelmektedir (1,2). Belki de hasta ve doktor adının bulunduğu (Hasta:Kral Sahura, Doktor:Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır (4). Hippocrates (MÖ 460-370) nazal polipleri tanımlamış ve bu dönemde yazılan Corpus Hippocraticum adlı kitaplarda nazal poliplerin tedavisinde farklı teknikler belirtilmiştir (5). Bu teknikler Avrupa'da 19.yy'a kadar nazal poliplerin tedavisinde kullanılmıştır. Eginalı Paulus (MÖ 690-625) nazal poliplerin kökenin etmoid hücreler olduğuna inanmıştır. Poliplerin çıkarılması için ağız ve damak yaklaşımıyla etmoid hücrelere doğru uygulanan bir yöntem önermiştir (2). Celsus (MS 1.yy) nazal polipleri keskin uçlu bir neşterle ayırıyor, demir bir halka kullanarak onları topluyor ve kanama kontrolü için burun deliklerini kumaş ile dolduruyordu (5).

İbn-i Sina (MS 980-1037) polipleri "burundaki kümeler" veya "hemoroidler" olarak tanımlamıştır. Bugün kullandığımız snerlere çok benzeyen aletler ile polipleri çıkartarak kızgın demirlerle dağlamıştır. Ayrıca hastaların tedavisinde kokular, yapraklar ve çeşitli maddeler kullanmıştır (8). Ebu Kasım (1013-1106) nazal polipi bir çengel ile öne çekerek pedikülünü makas ile kesmiş, daha sonra da nazal kaviteyi sirke ile yıkamıştır (7). Şerafettin Sabuncuoğlu

(1385-1468) Cerrahiyetül Haniyye (imparatorluk cerrahisi) isimli kitabının bir bölümünde nazal polipleri tanımlamış ve tedavisini anlatmıştır (7).

Poliplerin histolojik özelliklerinin tanımlanması 19.yy ortalarında ilk kez Billroth tarafından yapılmıştır. Ancak bu dönemde bile nazal poliplerin neoplastik oluşumlar oldukları düşünüüyordu (1). Zuckerkandl 1882 yılında poliplerin enflamatuvar yapıda olduklarını açıklamıştır (1). Samter nazal poliplerin büyük kısmının etmoid hücre kökenli olduğunu ve buradan büyüyerek sellüler septaların erimesine ve nekrozuna neden olarak burun içerisine sarktıklarını öne sürmüştür (2). Widal ve arkadaşları 1922’de astım, aspirin intoleransı ve nazal poliplerin birlikte sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

Nazal polipozis konusundaki gelişmeler 19.yy sonlarında hız kazanmıştır. Reichart tarafından sinonazal endoskopinin ilk kez kullanılması (1902), Hopkins’in fiberoptik ışık kaynaklarını geliştirmesi (1954), Messerklinger tarafından 1960’ların sonlarında sistemik endoskopik uygulama tekniğinin geliştirilmesi, radyoloji alanındaki teknolojik gelişmeler, steroid ve antibiyotiklerin keşfi sayesinde NP tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır (9).

iii) Epidemiyoloji

Nazal Polipozisin toplumda görülme sıklığı %1-4 arasında değişmektedir (10,11). Otopsi materyalleri incelendiğinde sıklığın daha yüksek olduğu görülmektedir (%26-42). Zuckerkandl 1882’de Avusturya’da yaptığı kadavra diseksiyonlarında burun boşluğu ve sinüslerin normal ve patolojik anatomisini incelerken her sekiz kadavradan birinde nazal polipe rastladığını yazmıştır (12).

Nazal Polipozis Prevalansını Etkileyen Faktörler:

1)Cinsiyet ve Yaş:

Yapılan çalışmaların hemen hepsinde dikkati çeken bir husus da nazal polip görülme sıklığının cinsiyet farkı gösterdiğidir. Nazal polipozisin erkeklerde (2-4:1) daha sık görüldüğü saptanmıştır (22,32). Nazal polipozis 2 yaşından sonra her yaşta görülebilirse de 20 yaşından sonra görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (31,32).

2)Alerji:

Nazal polip oluşumu ve alerji arasında nedensel bir ilişki kanıtlanmamakla beraber alerjik reaksiyonların varlığında nazal polip belirtilerinin kötüleşebildiği sıklıkla kabul edilmektedir (31,32,33).Yine bir çok nazal polip hastasının aynı zamanda alerjik olması veya cilt testlerinde gösterilemese de burunda lokal alerjisinin bulunması polip oluşumunda alerjinin muhtemel bir neden olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (34). Klossek ve arkadaşları tarafından Fransa’da yapılan bir çalışmada, NP’li hastalarda alejinin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (35). Bir başka araştırmada kontrol popülasyonunda NP %3,9 oranında görülürken alerjik grupta bu oranın %25,6 olduğu tespit edilmiştir (36). Fakat yapılan diğer bir çok araştırmada alerjik rinitli hastaların %0,5 ila %4,5’inde NP görüldüğü, bunun da normal popülasyon ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (37,38). Sonuç olarak günümüzde alerji ve nazal polipler arasındaki ilişki tam olarak tanımlanamamakla beraber, alerjinin muhtemel etkenlerden biri olduğu düşünülmektedir.

3) Bronşial astım:

Nazal polipler ve bronşial astımın hava yolu müköz örtüsünün aynı kronik enflamatuvar hastalığının üst ve alt hava yolu bulguları olarak karşımıza çıktığı giderek daha fazla kabul gören bir görüştür. Grigoreas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nazal polipler, alerjik olmayan solunum hastalığı olan (örn. astımlı) kişilerde %10,8 oranında görülürken, astımı olmayanlarda %2,1 oranında tespit edilmiştir (39). Astım ve NP arasındaki ilişkiye diğer taraftan bakıldığında, NP'li hastaların önemli bir yüzdesinde astım gelişmektedir. Hedman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, NP'li hastaların daha yüksek bir astım geliştirme riski taşıdıklarına dair önemli kanıtlar içermektedir (40). Ancak tüm bu bilgilerin yanında NP'li hastaların hepsinde alt solunum yolu belirtilerinin bulunmadığı da gözden kaçırılmamalıdır. Cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda ise NP'li hastalarda normalde 2 kat olarak görülen erkek/kadın oranı, astım ve NP beraber değerlendirildiğinde tersine dönmektedir. Öyle ki NP'li kadınların yarısında astım gelişirken, erkeklerde bu oran üçte bir seviyesinde kalmaktadır; yani NP'li kadınlarda erkeklere göre 1,6 kez daha fazla astım gelişmektedir (39,40,41).

4) Aspirin İntoleransı:

Aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) karşı oluşan idiosenkrazik tepkilerin değişik klinik sunumları ve patogenezi vardır. Hava yolu bulguları ile kendini gösterenlerin en önemlisi aspirin alımı ile tetiklenen astımdır. Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sına NP eşlik etmektedir (42,43). Diğer taraftan aspirin duyarlılığı olan, astım ve NP'li hastalar genellikle alerjik değildirler (42). Kalıtsal faktörler göz önünde bulundurulacak olursa astım ve aspirin duyarlılığı olan hastalarda HLA-A74 ve HLA A1/B8'in daha yüksek bir sıklığa sahip olduğu bildirilmiştir (44,46,47).

5) Kalıtsal Faktörler:

Nazal Polipozisin sıklıkla aileler boyunca görülmesinin fark edilmesiyle gelişimlerinde kalıtsal veya paylaşılan çevresel faktörlerin olabileceğinden kuşulanılmıştır. Rugina ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada NP'li hastaların aile sorgularında NP öyküsü %52'lere kadar çıkabilmektedir (45). Bu tip bulgular NP patogeneğinde kalıtsal faktörlerin varlığını da kuvvetli bir şekilde desteklemektedir. Bu yönde yapılan genetik araştırmalarda NP ile HLA-A74 arasında bir ilişki olduğu ve HLA- DR7-DQA1*0201 ile HLA-DR7-DQB1*0202 haplotiplerini taşıyan bireylerde NP gelişme oranının 2 ila 3 kat arttığı bildirilmiştir (45,46,47).

6) Çevresel Faktörler:

Nazal polipozis tek bir hastalık gelişimi ile ortaya çıkmadığı için nazal mukozadaki kronik enflamasyonun oluşmasında burun içindeki mikroçevre de araştırma konusu olmuştur. Nazal polipozis sıklığında erkekler lehine olan farkın oluşumunda işyeri kirliliği ve kimyasallara maruziyetin rolü olabileceği düşünülmüş, erkeklerin kadınlara nazaran 2,3 kez daha fazla oranda sigara kullandığı tespit edilmiştir (40,41). Fakat başka bir çalışmada hastaların yaşam çevresi veya işyeri kirliliğine bağlı olarak NP prevalansında herhangi bir fark bulunmadığı ortaya konmuştur (42,43,45). Dolayısı ile henüz çevresel etkenlerin NP oluşumundaki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Çocuklarda Prevalans ve Etkileyen Faktörler:

Genel pediatrik popülasyonda NP sıklığı çok düşüktür. Bu yaş grubundaki NP'i sendromik olan ve sendromik olmayan NP olarak iki kategoride incelemek önerilir (48,49). Sendromik olmayan NP, genellikle tek taraflı, klinik olarak ayrı ve idiopatikdir. Sendromik NP, sıklıkla iki taraflıdır ve hava yollarının Kistik Fibrozis (KF), Kartagener sendromu, Primer Silier Diskinezi

(PSD) gibi kronik sistemik hastalıklarına eşlik eder. Bunlar içinde otozomal resesif bir hastalık olan KF’de yaşam süresi uzadıkça NP görülme insidansı %32’lere, hatta adölesan çağa doğru daha da artarak %44 ila %48’lere kadar ulaşmıştır (22,31,50,51).

Netice itibariyle NP sadece izole olarak görülen bir hastalık değildir. Tablo-1’de farklı hastalık ve durumlarla NP birlikte görülme sıklıkları özetlenmiştir.

Tablo-1: Farklı gruplarda NP görülme sıklığı (13,14,22,31,32,51)

Eşlik Eden Durum	Nazal Polipozis sıklığı (%)
Erişkin astımı	6,7-45
Aspirin intoleransı	36-72
Kistik Fibrozis	6-50
Kronik Rinosinüzit	2
Alerjik Olmayan Rinit	5
Alerjik Rinit	1,5
Çocukluk Astım/Riniti	0,1
Churg-Strauss Sendromu	50
Alerjik Fungal Sinüzit	66-100
NARES	19
Primer Siliyer Diskinezi	40

Nazal polipozisin bu tabloda yer alan hastalıklardan başka Peutz-Jeghers Sendromu, Kartagener sendromu, Young sendromu ve diğer immün yetmezlik tabloları (kalıtsal veya edinsel) ile de beraber görülebileceği veya ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,15,16).

iv) Histoloji

Nazal polipler genel olarak solunum epiteli ile çevrelenmiş ödemli bağ dokusu ve subepitelyal bölgede eozinofilik enflamasyonla karakterize oluşumlardır (108). Eozinofili nazal poliplerin genel özelliği olup vakaların %85-90'ında görülür (109). Seromüköz bezlerde hiperplazi sık rastlanan bir durumdur. Bazen bazal membranda kalınlaşma olabilir. Asıl epitel tipi siliyalı, yalancı çok katlı, kolumnar silindirik epitelidir. Fakat aynı polip üzerinde ya da farklı poliplerde tranzisyonel, keratinize olan veya olmayan yassı epitele de rastlanabilir (32). Polip dokusunda normal innervasyonu ve morfolojisi olmayan kan damarları da seyrek olarak yer alabilir (32).

Makroskopik olarak nazal polipler, genellikle yumuşak, hareketli ve lobüler oluşumlardır. Düzgün ve parlak bir yüzeyleri ve gri-mavi veya pembe renkli şeffaf görünimleri vardır. Uzun bir sap bölümü bulunur.

Nazal poliplerin dört histolojik tipi vardır:

1) Eozinofilik ödematöz polipler:

Ödematöz polipler %82-86 oranı ile en sık görülen histolojik tipidir (31,32,109). Histolojik olarak ödemli bir stroma, epiteldeki kadeh hücrelerinde hiperplazi, stromada çok sayıda eozinofil ve mast hücresi ile kalınlaşmış ve kısmen hyalinize bazal membran ana patolojilerdir.

Stromada ayrıca çok sayıda enflamatuar hücre ile az sayıda fibroblast bulunur. Stromada psödokist oluşumu görülebilir. Bu tip polipler sıklıkla iki taraflıdır (109,110).

2) Fibroenflamatuar polip (kronik enflamatuar polip):

Bu histolojik tipte stromal ödem ve kadeh hücresi hiperplazisi yoktur. Epitelde sıklıkla yassı epitel ve kuboidal hücre metaplazisi bulunur. Eozinofiller sayıca az olup, baskın enflamatuar hücreler lenfositlerdir. Tüm poliplerin %10'undan daha az kısmını oluşturur (108,110).

3) Seromüköz bez hiperplazili polipler:

Bu tip poliplerde gevşek ödemli bir stroma içinde çok sayıda seromüköz bez bulunur. Ödematöz poliplerle ortak özellikleri bulunur. Bezlerin ve kanal yapılarının sayıca çokluğu ayırıcı özellikleridir. Bezlerin sayıca fazlalığı benign salgı bezi neoplazmını çağrıştırabilir. Bezlerdeki silindirik hücrelerin çekirdekleri tabana doğrudur. Bezler sıklıkla yüzey epiteli ile bağlantılıdır ve atipi göstermezler. Salgı bezi tümörlerinin aksine bu tip poliplerde bezler birbirinden ayrıdır. Bu tip poliplerin oranı %5'den daha azdır (32,110).

4) Stromal atipili polipler:

Çok nadir görülürler ve tüm poliplerin %1' inden daha azını oluştururlar (108,109). Makroskopik olarak diğer herhangi bir polip gibi olmasına rağmen histolojik olarak stromadaki atipik hücrelerle karakterizedir.. Mitoz olmaması polipi neoplazmdan ayıran ana bulgudur.

v) Etiyoloji

Nazal poliplerin oluşumu ile ilgili olarak bugüne kadar pek çok kuram ortaya atılmıştır; ancak bu kuramların hiçbirisi bugünkü bilgilerimize göre kesinlik kazanmamıştır (111,112,113,114). Nazal polipozis eski çağlardan beri bilinmesine ve tedavi edilmeye çalışılmasına rağmen etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (115,116). Polip oluşumu ile ilgili çok sayıda kuram mukozal ödem üzerine kurulmuştur (117,118).

Nazal poliplerin etiyolojisinde pek çok etken ortaya atılmıştır. Bunların bazıları iç (intrinsik) bazıları ise dış (ekstrinsik) etkenlerdir. Bu etkenlerin farklı kombinasyonları büyük olasılıkla beraber çalışmakta, iç ve dış etkenlerin beraberliği bu karmaşık olaylara neden olmaktadır (111,112,117).

Nazal Polipozis gelişiminde önemli olarak kabul edilen etiyolojik faktörler :

1. Genetik Faktörler

Drake-Lee tarafından 1992 yılında monozigot ikizlerde NP rapor edilmiştir (119). Nazal polipozisli hastalarda %14'e ulaşan oranda aile öyküsüne rastlanmıştır (120). Monoley ve Olivier HLA-A1/B8 antijeni ile astım ve NP arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. HLA-A74 ile NP arasındaki ilişki tanımlanmıştır (44,46). Olgu kontrollü bir çalışmada NP gelişimine yatkınlık artışı ile HLA-DR7-DQA1*201 ve -DQB1 *202 haplotiplerinin ilişkisi ortaya konmuştur. Ancak bu konudaki çalışmaların genel sonucuna göre NP' de tipik bir HLA fenotipi olmadığı görülmektedir (47).

Son yıllarda geliştirilmiş olan "DNA microarray teknolojisi" ile pek çok genin hücre düzeyinde ifadesi ölçülebilmektedir (121). Liu, Kim ve ark. tarafından yaklaşık 10500 gen kapsayan çalışmada polip dokusunda normal sinüs mukozasına göre 192 genin en az 2 kat fazla, 156 genin ise en az 2 kat az olarak ifade edildiğini göstermektedir. Çalışmada ifadesi en fazla artan genlerin "statherin" (48 kat), "prolactin- induced protein" (24,9 kat), "deleted in malignant brain tumor-1"(30,3 kat), "lactoferrin"(26,6 kat); en fazla azalan genin de "Clara cell 10-kd protein" (-20,1 kat) olduğu bulunmuştur (121).

2. Anatomik Bozukluklar

Nazal polipler çoğunlukla orta meatustan köken alırlar (32). Yapılan incelemelerde poliplerin genelde mukozal temas noktalarında oraya çıktığı belirtilmiştir (122). Fakat daha sonra mukozal temas noktalarının polip gelişiminde rol oynamadığı görülmüştür (32). Larsen ve Toss yaptıkları kadavra çalışmasında poliplerin %74 oranında sinüslerin ağzından, %63 oranında orta meatustan, %24 oranında ise üst meatustan kaynaklandığını göstermişlerdir (11). Kalan kısmının ise sfenoetmoid reses ile orta konka medialinden köken aldığı belirlenmiştir.

Bazı yazarlar NP oluşumunda anatomik değişikliklerin önemli olduğunu öne sürmüş ve NP tedavisinde bunların düzeltilmesini önermişse de agger nazi hücresi, konka bülloza, paradoks

orta konka, aşırı pnömatize bulla, mediale eğimli unsinat çıkıntı gibi anatomik varyasyonların sıklığının NP'li olan ve olmayan kişilerde farklı olmadığı gösterilmiştir (1).

Ostiomeatal kompleksin bütünlüğü nazal kavite ve paranasal sinüsler arasındaki hava akımında önemli rol oynamaktadır. Fonksiyonel mukus drenajı ve siliyer aktivite bakterilerin ve alerjenlerin uzaklaştırılmasında yardımcıdır. Ostiomeatal kompleksin enflamatuvar ödem, septum deviasyonu ya da mukozal lezyonlarla kapanması belirtilen işlevleri engeller ve mukozal enflamasyona neden olur. Eğer olay kronikleşirse NP oluşumuna yol açabilir (1).

3. Alerji

Alerji eskiden beri NP etiopatogenezinde öne sürülen bir durumdur. Alerjiyi şu üç nedenden ötürü polip oluşumu ile ilişkilendirmek mümkündür:

- a- Nazal poliplerin %90 veya daha çoğunda eozinofili olması
- b- Astım ile beraber görülebilmesi
- c- Burun bulgularının alerjik belirti ve bulguları çağrıştırması

Poliplerin yapısında alerjide rol oynayan, mast hücreleri ve eozinofillerin bol miktarda bulunması, polip sıvısında immünoglobulinler, histamin, bazofil ve supressor T hücrelerinin yüksek saptanması ve kortikoterapinin polipler üzerinde etkili olması nedeniyle 1970'lere kadar NP etiopatogenezinde alerji suçlanmıştır (124).

Pang ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada inhalen alerjisi olmayan NP'li hastaların %81'inde gıda alerjisi olduğunu saptamışlar ve gıda alerjisi ile NP arasında güçlü bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (123).

Ancak yapılan pek çok çalışmada da alerjik kişilerde daha fazla oranda NP geliştiği gösterilememiştir (32,51). Nazal polipozisli ve polen alerjili hastalarda, alerjen maruziyeti klinik tablonun şiddetini etkilememektedir (51). Ayrıca alerjik olmayan erişkin astımda NP görülürken, alerjik zeminde gelişen ve rinit ve dermatitin eşlik ettiği çocukluk çağı astımında

NP görülmemektedir. Literatürde alerjik hastalarda NP görülme sıklığı konusunda çok farklı oranlar rapor edilmektedir (32,51). Mevcut kanıtlara göre alerjinin NP gelişimindeki rolü kesin değildir.

4. Enfeksiyonlar

a) Viral enfeksiyonlar: Nazal polipoziste patogenetik mekanizmaları harekete geçiren etkenin viruslar olabileceği ortaya atılmıştır (126). Viral enfeksiyon sonucu, konakta virusun kalıcı olması ile kalıcı bir antijenik uyarıyı getirmekte bu ise NP ile sonuçlanmaktadır (125). Viral etiyolojiye yönelik yapılan EBV, HSV, HPV, Adenovirus DNA hibridizasyonu ile yapılan çalışmalarda sonuçlar negatif olarak bulunmuş, bu ise viral tutulumun NP oluşumunda erken bir dönemde gerçekleşmesine bağlanmıştır (125,126).

Sclano, fibroblast-ilişkili retrovirus olarak adlandırdığı bir lentivirus ile lamina propriadaki fibroblastların enfeksiyonunun NP gelişiminde etken olabileceğini düşünmüştür (126). Teoriye göre enfekte fibroblastlar bir viral zar glikoproteinini salgılamakta ve kişi eğer buna Th1 ağırlıklı yanıt verirse dirençli, Th2 ağırlıklı yanıt verirse de duyarlı olmaktadır. Th2 yanıtında, mast hücre degranülasyonu ve bölgeye eozinofil göçü gibi enflamatuvar hadiseler olmakta; bunların salgıladığı aracı moleküller fibroblast proliferasyonu ve protein sentezini tetikleyerek kısır döngüye neden olmaktadır. Yazara göre kortikosteroidler, viral antijen kaynaklı kısır döngüyü kırarak yararlı olmaktadır. Ancak astım ve ülseratif kolit gelişimi için de önerilen bu teoriyi destekleyen hiçbir kanıt yoktur (126).

b) Bakteriyel enfeksiyonlar: Nazal kavitede normalde patojen olmayan *Corynebacteria*, Koagülaz negatif stafilokok gibi bakteriler bulunmaktadır. Nazal polipozis hastalarında ise en sık izole edilen ajan %70 oranında saptanan koagülaz pozitif *Staphylococcus aureus*'dur (127).

Brook ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NP'li hastaların maksiler sinüs örneklerinde en çok izole edilen bakteriler *Staphylococcus aureus*, *Microaerophilic streptococci*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* olarak bildirilmiştir (128). Pitzurra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NP hastalarında en sık *Staphylococcus aureus*, alfa-hemolitik streptokoklar ve koagülaz negatif streptokoklar ürettiği bildirilmiştir (129). Tavşanlarda pnömokoklar ile enfeksiyon oluşturulduğunda sinüs mukozasında poliplerin geliştiği, enfeksiyon bulunmayan karşı sinüste ise polip gelişmediği gözlemlenmiştir (130).

c) Fungal enfeksiyonlar: Alerjik fungal sinüzit (AFS), mantarların neden olduğu, tedaviye dirençli, noninvaziv olduğu halde destrüktif olabilen, klinik ve immünolojik olarak alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) benzeri bir hiperplastik rinosinüzit tablosudur (131). AFS etiolojisinde fungal enfeksiyonun varlığı önemli olsa da hastalık nedeninin invaziv fungal bir enfeksiyon değil, ekstramukozal yerleşimli mantara karşı alerjik/hipersensitif bir yanıt olduğu sanılmaktadır (132,133). Patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber eozinofillerin sinüs içerisindeki fungusları çevreleyip parçalaması sonucu açığa çıkan proteinler ve bunların oluşturduğu ödeme bağlı olarak NP geliştiği savunulmaktadır (131,132,133).

5. Biyofilm oluşumu:

Biyofilm, basitçe yıkamakla dağıtılamayacak şekilde geri dönüşsüz olarak bir yüzeye yapışmış olan ve mikroorganizmaların kendi ürettikleri polimerik polisakkarit matris içinde oluşturdukları karmaşık bir yapı olarak tanımlanabilir. Bu düzende besin ve oksijen ihtiyacı azalmakta ve antibiyotiklere direnç sağlanmaktadır (134). Biyofilm, plazmidler gibi genetik

materyallerin, enzimlerin ve diğ er molek  llerin değiştirilebildiği ve bakterilerin birbirleri ile kimyasal olarak haberleşebildiği bir ortam sağlamaktadır (134).

Bakterilerin %99'unun biyofilm içinde bulunduğu ve insanlardaki bakteriyel enfeksiyonların en az %65' inde biyofilm oluştuğu d ş  n  lmektedir (134). Mantarlardan *Candida* türlerinin de biyofilm oluşturabildiği bilinmektedir (135).

Günümüzde enfektif endokardit, otitis media, kronik bakteriyel prostatit, kistik fibrozis, periodontit ve sepsis de dahil olmak üzere pek çok önemli enfeksiyonun patogenezinde biyofilmlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (136,137,138). Öte yandan tıbbi cihazlarda da biyofilm oluşumu üzerinde çalışılmış, birçok cihaz üzerinde biyofilm oluşumu gösterilmiştir. Bunlar içinde en sık biyofilm oluşumu gözlenen cihazlar arasında prostetik kalp kapakçıkları, kontakt lensler, intrauterin cihazlar ve santral venöz kateterler sayılabilir (139).

Biyofilm oluşumu sadece yaklaşık son 30 yıldır bilinen ve önemi giderek daha iyi anlaşılan bir kavram olup NP etiyopatogenezinde de rolü olabileceği d ş  n  lmektedir. Son yıllarda kronik rinosinüzit (KRS) ve biyofilm arasındaki ilişkiyi açıklayan pek çok çalışma yapılmıştır (134). Bendaouah ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KRS ve NP nedeni ile endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) yapılan hastalarda *S.aureus* ve *P.aeruginosa* ile ilişkili biyofilm oluşumu gösterilmiş ve KRS patogenezinde biyofilmlerin rolü olabileceği belirtilmiştir (140).

6. Süperantijenler

Süperantijenler immün sistemi hedef alan mikrobial kökenli toksinler olup, masif poliklonal T- hücre çoğalmasına neden olurlar (142). Bunlar çok g   l  T- hücre mitojenleri olup 0,1pg/ml'den küçük konsantrasyonlarda bile ani ve kontrol edilemeyen bir şekilde proenflamatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olabilirler (142). Son yıllarda NP gelişimine

neden olabilecek etkenler arasında süperantijenler de düşünülmektedir (143). Konakta yaygın ve toksik enflamatuvar yanıt oluşturan süperantijenler gıda zehirlenmesi, doku nekrozu ve toksik şok gibi olayların başlıca sorumlularıdır (144). Romatoid artrit, Tip I diabetes mellitus, multiple skleroz, psöriazis, enflamatuvar barsak hastalıkları, kawasaki hastalığı, toksik şok sendromu ve atopik dermatit gibi hastalıkların süperantijenlere bağlı olduğu gösterilmiştir (143,144). Süperantijenler vücuttaki tüm lenfositlerin 1/3'ünü aktive edebilirken, klasik antijenler ise ancak 10-100/ 1000.000 lenfosit aktive edebilirler (143).

Süperantijenler antijen sunan hücrelerde (ASH) HLA-II'ye ve T hücre reseptörüne aynı anda bağlanarak, antijen spesifitesine gerek olmaksızın ASH aracılı T lenfosit aktivitesine yol açarlar (144). *S. aureus* süperantijen olarak fonksiyon görebilecek 19 adet ekzotoksin salgılar (145). Bunlar içinde en çok bilinenleri "enterotoksin B" ve "toksik şok sendromu toksini-I" gibi toksinleridir (144,145,146). Mikoplazma, psödomonas, yersinia, mikobakteriler, streptokoklar, Alternia mantar ailesi, Aspergillus fumigatus ve insan retrovirusları gibi mikroorganizmaların da süperantijen kaynağı olabildikleri bilinmektedir (144,146). Bu süperantijenlerin etkisi ile IL-4, IL-5, IL-13, IFN-gama üretiminde artış olduğu, böylece NP'de eozinofilik enflamasyona yol açtığı belirtilmiştir (144). Schubert, Tip-I aşırı duyarlılık, genetik mutasyonlar ve Th1/Th2 disregülasyonu gibi nedenlerden kaynaklanan immünopatolojik sinyallerin varlığında süperantijenlerin, T lenfosit uyarılmasının bir amplifikatörü gibi görev üstlenerek enflamasyonun şiddetli ve kronik olmasını sağladığını düşünmektedir (144). Yazara göre enfeksiyon tipik olarak mukosiliyer taşıma bozukluğu ve mikrobiyal kümelenme ile başlamakta, eğer konakta genetik ve immünolojik yatkınlık varsa, süperantijen üretimi ile NP'deki yoğun ve kronik eozinofilik/ lenfositik enflamasyon gelişmektedir.

Van Zele ve ark. tarafından yapılan ve orta meatusta *S.aureus* kolonizasyonunu araştırdıkları çalışma da NP'deki süperantijen teorisine destek vermektedir (6). Çalışmaya

göre orta meatusta *S. aureus* kolonizasyonu oranları kontrol grubunda %33,3, KRS grubunda %27,3 ve NP grubunda ise %66,7'dir. Başka bir çalışma antistafilokok toksin antikorları için kontrol grubunda bu antikorların hiç olmadığını, NP grubunda ise %78 oranında bulunduğunu göstermiştir (146). Geveart'ın çalışması da hem orta meatusta *S. aureus* kolonizasyonunun hem de stafilokoksik enterotoksinlere karşı IgE varlığının NP'li hasta grubunda, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (147). Bernstein ve Kansal yaygın NP'li hastalarda mukus örneklerinde %60 oranında enterotoksin üreten *S. aureus*'a rastlamışlar ve 3 farklı süperantijeni (enterotoksin A, B ve toksik şok sendromu toksini-I) izole etmişlerdir (143).

7. İlişkili Hastalıklar:

a) Aspirin intoleransı ve astım: Samter triadı ya da ASA triadı, NP, astım ve aspirin intoleransının oluşturduğu bir sendromdur ve ilk olarak Widal tarafından 1922'de tanımlanmıştır (148).

Astım ve NP nadir olmayarak bir arada bulunur; ancak aralarındaki ilişki henüz açık bir şekilde ortaya konamamıştır. Nazal polip, astım ve alerjik rinitlerin ortak özellikleri, eozinofiller ve mast hücrelerinin mukozal infiltrasyonu ile lokal IgE artışıdır. Nazal polipozisli hastaların %20'sinde astım, aspirin intoleransı ve astımı olan hastaların ise %40'ında NP saptanmıştır (150,151). Astım ve NP hastalarının %10' unda da aspirin intoleransı gözlenmektedir. Sadece NP'i olan hastaların %2'sinde aspirin intoleransı mevcuttur (149,151).

Hastalarda en sık görülen belirtiler ise burun tıkanıklığı ve akıntısı, postnazal akıntı ve koku almada azalmadır. Bu belirtilerin tümü kalıcı nazal mukozal enflamasyonun sonucunda ortaya çıkar. Aspirin intoleransı ortaya çıkıncaya kadar çoğu hastada yıllar geçer ve sonuçta nazal polip ve astım gelişir. Bu hastaların alt ve üst solunum yollarındaki hastalığın ciddiyetine bağlı

olarak çoğu zaman inhale veya sistemik steroid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu hastalarda yaygın NP ve tedaviye rağmen yinelemelerin sık olması tipiktir (150).

Bu hastalarda tipik astım ve rinit ataklarına siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklookijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe eden aspirin ve diğer NSAİİ alımı neden olur. Bu mekanizmada asıl önemli olan COX-1'in inhibisyonudur. Çünkü COX-1 inhibisyonu, antienflamatuar olan PGE2'nin nazal mukozal epitelden spontan olarak salınımında azalmaya neden olur. PGE2'deki azalma ise 5-Lipoksijenaz (5-LOX) aktivitesinde artışa yol açar ki bu da lökotrien yapımında artış ile sonuçlanır. Tüm bunların klinik sonucunda aspirin alımı sonrasında nazal konjesyon, rinore, bronkokonstrüksiyon gibi tipik belirtiler görülür (113).

Eozinofiller NP, astım ve aspirin intoleransı arasındaki bağlantıda önemli rol oynarlar. Aspirin intoleransı olan hastalarda NP ve rinosinüzitin daha ciddi bir tablo olarak karşımıza çıkmasında özellikle artmış doku eozinofillerinin rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu olgularda IL-5'in aşırı yapımının eozinofillerin yaşam sürelerini uzatmakta ve özellikle aspirin duyarlılığı olan bireylerde yoğun eozinofilik enflamasyondan sorumlu olan esas etken olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda aspirin duyarlılığı olan ve olmayan NP'de enflamasyonun immünolojik özellikleri ve lokal apoptozisin derecesi bakımından önemli farkların olduğunun gözlenmesi ise bu hipotezi desteklemektedir (152).

Aspirin intoleransı olan NP'li hastaların polip dokusunda yoğun olarak eozinofilden başka mast hücreleri de görülmektedir (113,150). Mast hücrelerinin yoğunluğu polipektomi sayısı ile korelasyon göstermektedir (32,149,150).

Aspirin intoleransı olan NP'li olguların bir diğer özelliği de bozulmuş araşidonik asit (AA) metabolizmasına sahip olmalarıdır. Aspirin COX inhibisyonu yaparak AA metabolizmasının tek yönlü LOX lehine kaymasına ve ortamda fazla miktarda lökotrienlerin birikimine neden

olmaktadır. Bu lökotrienlerin de astım ve NP gelişiminde rollerinin olduğu görüşü yaygındır (196).

b) Churg-Strauss sendromu (CSS) : Churg-Strauss sendromu granümatöz bir vaskülit olarak sınıflanmaktadır. Atopi hikayesi, astım ve eozinofili ile birlikte sistemik nekrotizan vaskülitin bulunmasıyla karakterizedir (153). Bir çalışmada CSS hastalarının %69'unun başvuruda nazal şikayetlerinin bulunduğu, %34'ünde ise NP görüldüğü belirtilmiştir (154). Poliplerin histolojik incelemesinde görülen eozinofilik eksuda ile ilişkili nekroz, kollajende şiddetli fibrinoid değişiklikler ve epiteloid hücreler ile dev hücrelerin toplandığı granülom oluşumu alerjik granülom olarak adlandırılmıştır (153).

c) Kistik Fibrozis: KF beyaz ırkta en sık görülen genetik hastalıktır ve 7. kromozomdaki CFTR genindeki otozomal resesif bir defekte bağlı olarak gelişir. CFTR genindeki bozukluk solunum epiteli ve salgı bezi hücrelerinin membranındaki klorür taşınmasında bozulmaya yol açar (155). Klinik özellikleri hastaların terinde anormal artmış klorür seviyesi, akciğer ve sinonazal enfeksiyonlar, NP, pankreatik yetmezlik ve azalmış fertilitedir (156). KF'de yaşam süresi uzadıkça bu hastalarda NP görülme oranı da artmaktadır. Çocuklardaki KF'de NP %10 oranında, yetişkinlerde ise %20-48 oranında rapor edilmiştir (22,31,32,155,156).

d) Young sendromu: Young tarafından 1970 yılında tanımlanmıştır. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, azospermi, ve NP ile karakterizedir (157). KF'den farklı olarak ter testi normaldir. Primer siliyer diskineziden farklı olarak da siliyer hareket bozukluğu yoktur.

e) Primer siliyer diskinezi (PSD): Bu hastalarda hayatın erken dönemlerinden itibaren kronik sinonazal enfeksiyonlar mevcuttur. Çocukların tamamında kronik veya rekürren orta kulak problemleri vardır (158). Otozomal resesif bir bozukluk olan PSD'de mikrotübül yapısındaki dynein defektine bağlı olarak siliyer işlev bozukluğu vardır (160). Hastalığın tüm

belirtilerinin görüldüğü durum Kartagener sendromu olarak bilinir ve kronik sinonazal enfeksiyonlar, bronşiektazi ile birlikte olan situs inversus vardır (159).

f) Alerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu (NARES) : Burada kronik sinüzit ile ilişkili enflamatuvar süreçte ana rol eozinofillere verilmiş ve NARES kavramı ortaya atılmıştır (161). Bu hastalarda alerji belirtilerine ilişkin hikaye yoktur, deri testleri ile serum IgE seviyeleri normaldir. Fakat nazal sekresyonlarda oldukça fazla sayıda eozinofil bulunur. Hastaların %25-29’unda NP saptanmıştır (161,162).

vi) Patogenezi

Nazal polipozis oluşumunda bir çok etmen rol oynar. Nazal polipozis oluşum basamaklarında yer alan bazı önemli mekanizmalar, olaylar ve moleküller aşağıda anlatılmaktadır. Bu mekanizmalar büyük olasılıkla NP’de farklı nedenlerin tetiklediği ortak gelişim basamaklarıdır. Nazal poliplerle ilişkilendirilmiş sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri Tablo-2’de özetlenmektedir.

Tablo-2: NP patogeneziinde önemli olduğu düşünülen sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri (13,51)

Sitokinler	IL-1 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-8 IL-10 IFN-gama RANTES	Kimyasal Araçlar	Vazoaktif Aminler Prostoglandinler Lökotrienler Kininler Esterazlar Heparin Histamin
Adezyon Molekülleri	ICAM-1 VCAM-1 e-Selektin p- Selektin VLA-4	Büyüme Faktörleri	TNF-alfa TNF-beta GM-CSF PDGF VEGF

1) Sıvı- elektrolit geçişinin bozulması

Nazal polipozis oluşumunun erken basamaklarında ödem ve yoğun hücre infiltrasyonuna bağlı artmış doku basıncının sonucunda, yüzey epitelinde yırtılma olduğu ve lamina propriada prolapsus gerçekleştiği öne sürülmektedir (32). Poliplerde yoğun ekstrasellüler sıvının varlığı, sıvı ve elektrolit geçişinde bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir.

Polip dokusu ve konkadan alınan örnekler karşılaştırıldığında polip epitelinde konk epiteline göre sodyum absorpsiyonu ve klor geçirgenliğinde artış olduğu saptanmıştır (163). Bu durum epitel hücresi yoluyla submukozal alana su ve tuz geçişini ve hücrelerarası ödemi kolaylaştırmaktadır. Buna neden olan pek çok aracı molekül vardır ve en iyi bilineni de histamindir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ise hem angiogenezde hem de damarsal geçirgenlik artışında, histamine göre daha aktiftir ve yapılan çalışmalarda degranüle olmamış mast hücrelerinde yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (164).

Nazal polipoziste sıvı-elektrolit geçişini düzenleyen önemli klor kanalı proteini olan CFTR'nin hücrelerde anormal yerleşimde olduğu bildirilmiştir (165). Normal mukozal hücrelerde apikal pozisyonunda yerleşen CFTR, NP epitel hücrelerinde bu yerleşimini kaybetmekte, dağınık ve rastgele sitoplazmik yerleşim göstermektedir. Bu durum NP'de görülen ödemin nedeni olabilir veya NP'de görülen enflamatuvar olaylar ve yeniden şekillenme (remodeling) sonucu olabilir (165). Fakat her ne olursa olsun sonuçta sıvı- elektrolit geçişi bozulmaktadır.

Eozinofiller de sıvı-elektrolit dengesinin bozulmasına doğrudan katkı sağlarlar. Eozinofil degranülasyon ürünü olan MBP ve diğer proteinler sadece NP epitelinin bütünlüğünü bozmakla kalmaz, lamina propriaya sodyum ve su akışını da hızlandırırlar (143).

Sıvı-elektrolit geçiş bozukluğu kuramını destekleyen bir bulgu da polip dokusunda guanilin ve üroguanilin ifadelerinin azaldığını bildiren bir çalışmada elde edilmiştir (166). Lee

ve ark., ilk ince barsak ve idrarda saptanan bu peptitlerin nazal polip dokusunda normal nazal mukozaya oranla azaldığını belirlemişlerdir (166).

Kistik fibrozisde NP, sıvı-elektrolit metabolizmasındaki bozukluktan dolayı gelişir (51). Normal nazal mukozada net sodyum Emilimi ve çok az klor salgılanması gözlenirken, KF olgularında c-AMP kontrollü klor kanalları yoktur (51). Artmış sodyum Emilimi ve azalmış klor sekresyonu, interstisiyel alana su kaçıışı nedeni ile mukusun koyu kıvamlı hale gelmesine ve ödeme neden olmaktadır (51).

2) Lokal doku hipoksisi

Nazal polipozis oluşumunun erken basamaklarında, hipoksinin harekete geçirdiği VEGF'nin önemli olduğu öne sürülmüştür. Shu ve arkadaşları nazal polip mukozası ile alt konka mukozasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, proenflamatuar araçların ve hipoksinin NP mukozasında VEGF mRNA ifadesini daha fazla arttırdığını göstermişlerdir (167). Aynı çalışmaya göre hipoksi etkisi altındaki polip dokusunda VEGF protein düzeyi de alt konka dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur. Burada varılan sonuç hipoksi ve neden olduğu enflamatuar yanıt VEGF üzerinden polip oluşumunun erken dönemlerinde önem kazanmaktadır (167).

3) Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Polip dokusu oluşumu ve gelişimi ekstrasellüler matriksin yeniden şekillendirilmesini gerektirir. Bunlar çinko ve kalsiyum bağımlı olan ve kollajen Tip-1,4,5, laminin, elastin gibi bağ doku elemanlarının hemen tümünü yıkabilen endopeptidaz ailesidir (168). MMP-1 (interstisiyel kollajenaz) ve MMP-2 (jelatinaz-A) bağ doku hücreleri tarafından üretilirken, MMP-9 (jelatinaz-B) monositler, bağ doku hücreleri ve tümör hücreleri tarafından üretilmektedir. Matriks metalloproteinazlar ailesinin NP ile pek çok benzerlik taşıyan astımdaki

damar geçirgenlik artışı, ödem, hücre göçü, yeniden şekillendirme ve fibrozisten sorumlu olduğu bilinmektedir. MMP-2'nin polip dokusunda mevcut olduğu, mukozal kontrol örneklerinde ise bulunmadığı gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazların polip gelişimi sırasında bazı enflamatuar araçların uyarısı ile üretildiği, epitel ve endotel bazal membranında bulunan Tip-4 kollajen ve laminin yıkımı yoluyla yeniden şekillendirme, damar geçirgenlik artışı ve ödeme neden olan mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir (172).

4) İnterlökinler

İnterlökinler, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilen ve bağışıklık sisteminde hücre fonksiyonlarını, çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyerek önemli roller üstlenen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bağışıklık sisteminin parçası olmayan fibroblast, endotel ve epitel hücreleri de enflamatuar reaksiyonlar sırasında interlökinleri üretebilirler (169). Bu moleküllerden bazıları ise NP patogenezinde önemlidir.

a) IL-4

IL-4'ün polip oluşumuna neden olan enflamatuar reaksiyonlar serisinde bir rolü olduğu bilinmektedir. Bradley ve Kountakis NP'li ve NP'siz KRS hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında IL-4 ile 24 saat muamele sonrasında NP'li grupta TGF-beta transkripsiyonunun kontrol grubuna göre 3,2 kat daha fazla arttığını göstermişlerdir (170,171). Yazarlar IL-4 ün enflamatuar hücrelerde IL-4 reseptörü aracılığı ile TGF-beta sentezlenmesine neden olduğunu; TGF-beta'nın da fibroblast proliferasyonu ve NP oluşumdaki basamaklardan biri olan submukozal stromal proliferasyonu sağladığını bildirmektedir (169,170).

b) IL-5

IL-5 eozinofillerin gelişiminde önemli bir rol oynar. Alerjik rinit, astım, ve NP gibi kronik eozinofilik hastalıklarda IL-5 önemlidir. Eozinofiller IL-5 reseptörü taşıyan lökositlerdir (169,170,171).

Enfeksiyöz sinüzit olgularında ve normalde görülmeyen yüksek IL-5 düzeylerinin NP olgularında saptanması, IL-5'in NP'de kilit bir rolü olduğunu göstermektedir (51,171). IL-5'in başlıca kaynağı Th2'dir. Ancak mast hücreleri ve eozinofiller tarafından da üretilir (171). Dolayısı ile IL-5 eozinofiller için aynı zamanda otokrin bir düzenleyicidir. IL-5 eozinofillerin yaşam süresini uzatır. Ayrıca anti-IL-5 antikorları ile eozinofil apoptozisi uyarılmaktadır (171).

c) IL-8

IL-8 enflamatuar ve neoplastik olaylardaki lökosit aktivasyonu ile neovaskülarizasyonda etkin bir araçtır (169). IL-8 diğer bazı moleküllerin de etkisiyle polimorfonüklüer lökositler (PMNL) veya özel olarak eozinofil/T lenfositler için kemotaktik rol üstlenir. IL-8'in polip dokusundaki enflamatuar hücrelerde, epitel ve endotel hücrelerinde kontrollerle göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (169). IL-8'in NP'de görülen eozinofiliden sorumlu araçlardan olduğu, mukozal kronik enflamasyonun progresyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir.

5) Müsin üretiminde artış

Nazal polipozisli KRS olgularında, polip dokusundaki goblet hücrelerinde enflamatuar araçların etkisi ile ortaya çıkan müsin üretimindeki artış, patolojinin devam etmesini kolaylaştıran bir ortam sağlamaktadır. İnsanlarda tanımlanmış 13 müsin geninden MUC-8'in polip dokusunda daha fazla ifade edildiği gösterilmiştir (173).

Eozinofillerde üretilen eozinofilik katyonik protein, nazal polip dokusunda mukus üretimini arttırmaktadır (143).

6) Antienflamatuar etkinlikte azalma

Nazal polipozis oluşumunda enflamasyonun yanında antienflamatuar etkinlikte azalmanın da rolü vardır. Antienflamatuar proteinlerden biri olan uteroglobulinin yaygın antienflamatuar etkinliği olduğu (lökosit kemotaksisi, fosfolipaz ve proenflamatuar sitokinlerin inhibisyonu gibi) ve uteroglobin kaynaklı peptitlerin bugüne kadar tanımlanmış en güçlü antienflamatuar ajanlar arasında yer aldığı bilinmektedir (174).Yapılan bir çalışmada polip dokusunda uteroglobin ifadesinde azalma olduğu saptanmıştır (174).

7) Antimikrobiyal bağışıklık yanıtında bölgesel dengesizlik

Bakteriyel ve fungal kültürleri pozitif olan NP'li hastalarda, efektör hücrelere giden aktivasyon ve deaktivasyon sinyalleri arasında bölgesel dengesizlik olduğu gösterilmiştir (175). Bunun mikrobiyal patojeniteye ve lokal immün yanıtın oluşumuna etki ettiği düşünülmektedir.

Efektör fagositlerde antifungal aktiviteyi negatif yönde etkileyen IL-10'un fungal kolonizasyonlu NP hastalarında üretiminin arttığı gösterilmiştir (175). Ayrıca benzer bulgulara T lenfosit reseptörleri (TLR) için de rastlanmıştır (175). Bunlar immün sistem hücreleri üzerinde yer alan ve Th hücrelerinin enflamatuar aktivitelerini kontrol eden reseptör ailesidir. Bazı TLR'ler belli patojenlere bağımlı immün sistem hücrelerini özel olarak programlayabilmektedir. Mikrobiyal kolonizasyonun olduğu NP hastalarında TLR-2, TLR-3, TLR-4' ün ifadesinde azalma olduğu belirlenmiştir (175). Aspergillus türlerinin tanınmasında ve bunlara karşı immün yanıt geliştirilmesinde TLR-2 ve TLR-4 rol almaktadır (175). Ayrıca bu iki reseptörden birinin yokluğunda PMNL'lerin aktivitelerinde bozulmalar

olmaktadır. Sonuç olarak TLR'lerin ifadesindeki bozulma mantar kolonizasyonunda ve/veya enfeksiyonunda bir rol oynayabilir.

8) Araşidonik asit metabolitleri

Araşidonik asit metabolitleri polip dokusunda çalışılmıştır. Nazal poliplerde, AA metabolizmasının COX yolundan çok 5-LOX yolu önemlidir (176). Polip dokusunda lökotrien C4 (LTC4)'ün aktif metabolitleri olan LTD4 ve LTE4'ün kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (176).

Araşidonik asit metabolizmasındaki değişiklikler aspirin intoleransında sık olarak görülen yaygın NP'in de nedenidir (152). Aspirin intoleransında, COX'un aspirin tarafından inhibisyonu sonucu lökotrienlerin ve diğer aracı moleküllerin eozinofil ve mast hücrelerinden salınımı klinik tabloya neden olmaktadır (152).

9) Enflamatuvar hücre infiltrasyonu

Nazal polipoziste eozinofiller başta olmak üzere, lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücrelerinden oluşan hücre infiltrasyonu tipiktir (32,177). Nazal poliplerdeki infiltrasyonda en önemli ve belirgin hücre eozinofildir (13,178,179). Aspirin duyarlılığı olan hastalarda eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu diğer hastalara göre belirgin olarak daha yüksektir (152).

Nazal polipozisdeki eozinofilinin gelişiminde ICAM-1, VCAM-1, IL-4, IL-5, IL-8 ve eotaksin önemlidir (32,169). Bunlar arasında özellikle IL-5'in kritik bir rolü olduğu bilinmektedir (13). IL-5 kemik iliğinde eozinofil üretimi, göçü ve endotele yapışmasını; IL-4 ve VCAM-1 ise eozinofillerin hedef organdaki vasküler endotele VLA-4 ve p-selektin reseptörleri yardımıyla tutunmasını sağlamaktadır (32,169). Endotel hücreleri tarafından üretilen ICAM-1, beta-2 integrin, LFA-1 ve Mac-1 gibi yüzey reseptörlerini salgılayan

eozinofillere bu reseptörlere tutunarak yapışmayı sağlar (180). Diğer kemokinlerin (TNF-alfa, IFN-gama, IL-1 ve IL-13 gibi) de yardımıyla IL-8 eozinofiller için kemotaktik bir rol oynar (169,180). ICAM-1 ve VCAM-1'in nazal polip dokusunda yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir (32,180). Eotaksin ise eozinofiller için seçici bir kemoatraktan moleküldür (181). Polip dokusunda yer alan fibroblastlarda LPS, IL-1beta ve TNF-alfa ile uyarılma sonrası eotaksin gen ifadesi ve protein üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (181).

Fibronektin adezyonu, eozinofil birikimi ile işlerliğini arttırmakta ve eozinofil ömrünü uzatmaktadır (182). Nazal polipozisde eozinofili ile fibronektin varlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (182). Eozinofilinin gelişimine ve eozinofil degranülasyonuna Ig'ler de katkı sağlarlar. Polip dokusundaki eozinofilinin oluşumu ve eozinofil degranülasyonunda IgE ve IgG'nin rolü olduğu gösterilmiştir (32).

Bernstein ve ark., polip dokusundaki Th1/Th2 oranının ve salgıladıkları enflamatuvar araçların periferik kana göre farklı olduğunu göstermişlerdir (183). Yazarlar polip dokusundaki bölgesel immün sistemin özel ve farklı olduğunu ve lenfositlerin periferik kan yanında orofarenks ve nazofarenksden gelerek bölgeye yerleşmiş olabileceğini düşünmektedir (176,177,183).

Nazal polipozisdeki hücre infiltrasyonunda plazma hücreleri de görülmektedir. Ancak NP' de görülen plazma hücrelerinin IgE değil IgA sentezledikleri saptanmıştır (177). Bu hücrelerdeki IgA sentezinin IL-10 ve TNF-alfa aracılı olduğu ve CD95 aracılı apoptozise duyarlı olmadıkları gösterilmiştir (177).

Nazal polip dokusunda belirgin ve yaygın mast hücre degranülasyonu izlenmektedir (51). GM-CSF, IL-6 ve IL-8 mast hücre kemotaksisi ve etkinleşmesinde rol oynarlar (51). Polip dokusundaki serbest histamin konsantrasyonu da diğer tüm dokulardan yüksektir ve polip dokusundaki ödemde serbest histamin miktarı ölçülebilir düzeydedir (32,51,169).

10) Apoptotik aktivitede azalma

Aspirin intoleransına bağlı NP olgularında diğer NP gruplarına göre eozinofillerdeki apoptotik aktivitede azalma olduğu saptanmıştır (152). Bu bulgu aspirine duyarlı hastalardaki yaygın NP ve sık yinelemeleri açıklayabilir.

11) Bağışıklık ayrıcalığı

Fas ve Fas-ligand (Fas-L) arasındaki ilişki ile gerçekleşen apoptozis, fonksiyonel organ gelişiminde, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumlarda önemli bir mekanizma olarak tanımlanmıştır (184). Fas, lenfositler ve nötrofillerin de aralarında bulunduğu bazı hücrelerde ifade edilirken, Fas-L aktive T lenfositleri, dalak ve timusta ifade edilir (184). Fas-L'nin göz, testis ve beyin gibi lenfoid olmayan dokularda ifadesi bu dokulara bağışıklık ayrıcalığı sağlamaktadır (184). Fas-L, hepatoma ve melanoma gibi tümörlere de bağışıklık ayrıcalığı sağlamaktadır (184). Bu tümörlerde Fas aracılı ölümden kaçmak için Fas molekülünün ifadesinde azalma olduğu gibi, hücre yüzeyinde Fas-L ifadesi yoluyla aktive lenfositleri öldürme yeteneği de mevcuttur.

Aspirine duyarlı ve NP'li hastalarda yapılan bir çalışma bu hasta grubunda eozinofillerde Fas ifadesinin azaldığını göstermiştir (185). Bu bulgu aspirine duyarlı NP vakalarında eozinofil apoptozisinin düzenlenmesinde bozukluk olduğunu göstermektedir. Aspirin duyarlı hastalardaki eozinofili de bu bulgu ile uyum içindedir.

Bölgesel evre tarafından salınan enflamatuar aracılarla beslenen ve büyüyen polip dokusunda, Fas-L proteininin konka mukozasına göre belirgin olarak daha fazla ifade edildiği belirlenmiştir (184). Fas-L üretimini azaltan ve Fas-L aracılı sitotoksisiteyi baskılayan deksametazon ve all-trans-retinoik asit gibi ajanlar tedavide kullanılabilir.

vii) Tanı ve ayırıcı tanı

Nazal polipler kolaylıkla tanınabilen oluşumlardır. Renklerinin soluk olması kanlanmasının zayıflığından gelir. Tekrarlayan enfeksiyon ve travmalar nedeniyle renkleri kırmızıya dönebilir. Genellikle iki taraflı olmakla beraber tek taraflı da olabilirler. Ancak bu olgularda inverted papilloma ve maligniteyi ayırt etmek gerekir. On yaşından önce rastlanan NP'ler genellikle KF ile ilişkilidir (31,32,155,156).

Nazal polipoziste en sık görülen belirtiler koku almada bozukluk ve burun tıkanıklığıdır (22,186). Ayrıca burun akıntısı, aksırma, baş ve yüz ağrısı, horlama, tat bozukluğu, kaşıntı gibi şikayetlere de rastlanmaktadır (22,186).

Nazal polipozis olgularında hastalığın ağır seyrettiği ve uygun ve zamanında tedavi uygulanmayan olgularda nadiren de olsa burun çatısında harabiyet ve Woakes sendromu (kemik destrüksiyonu ve hipertelorizm) görülebilmektedir (13).

Uzun süre tedavi almayan olgularda poliplerin aşırı büyümeleri nedeni ile hastalar solunum sıkıntısı ile başvurabilirler ve NP nedeniyle acil trakeotominin gerektiği durumlar bildirilmiştir (187).

Görüntülenme yöntemlerinden paranazal sinüs Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleme, paranazal sinüslerin ve komşu yapıların değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Kemik dokusu, yumuşak dokular ve havayı en uygun olarak görüntülemesi anatominin ve paranazal sinüsler ve çevre dokulardaki hastalığın yaygınlığının doğru olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Paranazal sinüs Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG)'nin BT'ye göre avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün çok daha iyi olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle bakteriyel ve fungal sinüzit ayırımı ile enflamasyon ve tümör ayırımında BT'ye üstünlük sağlar (188).

viii) Tedavi

Nazal polipoziste tedavinin amacı hastalık belirtileri ve sinüs patolojisini ortadan kaldırmak, normal sinüs drenajını sağlamak ve tedavi sonrası yinelemelerin önüne geçmektir.

Nazal polipozis kronik seyirli ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Nazal polipoziste yaşam kalitesinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı ve astıma göre daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (189). Günümüzde NP tedavisinde en gerçekçi amaç hasta için en düşük morbidite ile en uzun şikayetsiz süreyi sağlamaktır.

Nazal polipozis tedavisinde kabul edilmiş bir tedavi algoritması olmamasına rağmen genel yaklaşım takip, tıbbi tedavi, varsa eşlik eden hastalıkların tedavisi, cerrahi tedavi ve kombine yaklaşımları içerir. Fakat günümüz olanakları ile henüz ideal sonuç veren bir tedavi şekli yoktur. Kullanılan ilaçların ciddi olabilen yan etkileri vardır ve hem tıbbi hem de cerrahi tedavi sonrası yinelemeler ile sık karşılaşılabilir.

1) Tıbbi Tedavi

a) Kortikosteroidler

Kortikosteroidler NP tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Topikal veya sistemik olarak da kullanılabilirler. Steroidler diğer tedavi seçenekleri arasında NP olgularının en başarılı tedavi ajanları olarak bilinirler. Bu primer amaçlı kullanımlarının yanında cerrahi sonrası yinelemeleri önlemek için idame tedavisi olarak da kullanılabilirler.

i) Topikal kortikosteroidler: Topikal steroidler, 1970'lerden bu yana NP tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır (32).

Topikal nazal steroidlerin damla ve sprey formları mevcuttur. Yaygın NP olgularında sprey formunun kavite içerisinde homojen olarak dağılması mümkün olamamaktadır. Damla

şeklinde kullanıldığında ise orta meatusa daha fazla ulaştığı öne sürülmektedir (191). En sık tercih edilen topikal ajanlar flutikazon propiyonat, mometazon furoat, betametazon, triamnisolon asetonid, budenosid, beklametazon bipropiyonat ve flunisoliddir (191). Çocuklarda ise flutikazon propiyonat veya mometazon furoat tercih edilmektedir.

Topikal KS uygulamaları sistemik olanlara göre daha güvenlidir (191). Yan etkileri çok azdır ve en sık görüleni burun kanamasıdır. Yüksek doz kullanımda sistemik geçiş nedeni ile yan etkiler ortaya çıkabileceği gibi burun ve boğaz kuruluğu, septum perforasyonu, göz içi basıncında artma, koku ve tat almada bozukluk olabilmektedir (192). Oldukça nadir görülen bu yan etkileri bir yana bırakılacak olursa intranazal steroidler uzun süredir hiçbir ciddi yan etkiye rastlanmadan güvenle kullanılmaktadır (191). Topikal uygulamaların hipotalamopitüiter yolağı bozmadığı, kemik mineral yoğunluğunu etkilemediği, katarakt veya glokom oluşumu ile önemli bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak pediatrik vakalarda büyüme üzerine olan etkileri halâ açık değildir (191).

ii) Sistemik kortikosteroidler

Sistemik KS uygulamaları NP' de kısa sürede dramatik gerilemeye yol açmaktadır. Bu nedenle bu tedavi "medikal polipektomi" olarak da adlandırılmaktadır (32). Oral yolla veya parenteral depo formunda uygulamalar yapılabilir. Oral yolla uygulama daha çok tercih edilmektedir. Çünkü yan etki ile karşılaşıldığında ilaç kullanımı hemen kesilebilmektedir. Oral KS'lerle tedavi, özellikle hastalığın erken dönemlerinde iyi etki göstermektedir. Fakat yan etkileri nedeniyle sadece kısa süreli kullanılabilirler ve ikinci uygulamadan önce ara vermek gereklidir (195).

Van Camp ve Clement, 25 yaygın NP'li hastaya yüksek doz oral prednizolon (60 mg'dan başlayarak günlük 5 mg'lık düşüşler şeklinde) vermişler, tedavinin etkinliğini semptom sorgusu

ve BT bulgularına dayanarak değerlendirmişlerdir. 25 hastanın 10'unda nazal polipler rinoskopide görülemez hale gelmiştir. Hastaların %72'si subjektif iyileşme göstermiş ama tomografik değerlendirmede belirgin düzelme gösterenlerin oranı %52 olarak tespit edilmiştir (193).

Lildholdt ve ark. 53 hastada randomize olarak polipektomi veya depo KS uygulaması yapmışlar, tüm hastalarda topikal KS'lere 12 ay devam edilmiştir. Her iki grupta da nazal akımda eşit şekilde artış sağlanmıştır. Koku alma hissi sistemik tedavi sırasında artmış ancak lokal tedavide aynı etki devam etmemiştir (194).

Nazal polipozis tedavisinde oldukça etkili olan KS'lerin bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Başlıca yan etkileri Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3: Kortikosteroidlerin bazı yan etkileri

Sıvı-elektrolit dengesi	Sodyum retansiyonu Sıvı retansiyonu Konjestif kalp yetmezliği Potasyum kaybı Hipokalemi alkaloz Hipertansiyon Artmış kalsiyum atılımı	Nörolojik	Psödötümör serebri Konvülsiyonlar Vertigo Baş ağrısı Emosyonel labilite
Kas-İskelet sistemi	Kas güçsüzlüğü Myopati Kas kitlesinde kayıp Osteoporoz Tendon rüptürü Vertebral kompresyon kırıkları Femur başı aseptik nekrozu Humerus başı aseptik nekrozu Uzun kemiklerde patolojik kırıklar Epifiz plaklarında erken kapanma	Endokrin	Menstrüel düzensizlikler Cushing benzeri durum gelişmesi Sekonder adrenokortikal ve pitüiter yarıtsızlık Çocuklarda büyüme ve gelişmenin baskılanması Azalmış karbonhidrat toleransı Latent DM manifestasyonları Diyabetiklerde insülin veya oral antidiyabetiklere ihtiyacın artması
Gastrointestinal sistem	Peptik ülser Pankreatit Abdominal distansiyon Ülseratif özefajit Karaciğer enzimlerinde yükselme	Oftalmik	Posterior subkapsüler katarakt Artmış göz içi basıncı Glokom Egzoftalmus
Dermatolojik	Yara iyileşmesinde gecikme İnce ve hassas cilt Peteşi ve ekimozlar Yüzde eritemler Terleme artışı	Metabolik	Protein katabolizması nedeniyle negatif nitrojen dengesi
Diğer	Ürtiker ve diğer alerjik, anafaktik ya da hipersensitivite reaksiyonları Viral, bakteriyel, fungal, protozoal ve helmintik enfeksiyonlara hassasiyet		

Alerjik rinit ve astım ile yapılan çalışmalarda KS'lerin bazı proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1,IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, TNF-alfa, GM-CSF), kemokinlerin (IL-8,MCP-1, MCP-3, MCP-4, RANTES, eotaksin), adezyon moleküllerinin (ICAM-1,VCAM-1,e-selektin), aracı sentezleyen enzimlerin (uyarılabilen nitrik oksit sentetaz, COX-2, fosfolipaz A2) düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (174). Kortikosteroidlerin polip dokusunda MCP-4, IL-5, IL-13 ve eotaksin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (195). DNA microarray teknolojisi kullanılarak yapılan çalışmalar KS'lerin yüzlerce farklı genin ifadesini değiştirerek etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etki sadece proenflamatuvar genlerin ifadesinde azalma şeklinde değil aynı zamanda antienflamatuvar ajanların miktarında artma yoluyla da olmaktadır. Kortikosteroidlerin TGF-beta, uteroglobin, IK-sitokin, CD-24, gibi antienflamatuvar etkileri olan moleküllerin gen ifadelerini arttırdığı gösterilmiştir (174). Kortikosteroidler eozinofil ve lenfosit apoptozisini arttırırken nötrofil apoptozisini engellemektedir. Kullanılan KS'e (sentetik veya doğal) ve doza göre etkisi değişebilmektedir. Yani farklı KS'ler farklı hücrelerde yüzlerce genin ifadesinde farklı değişiklikler yaparak birbirinden tamamen farklı etkiler ortaya çıkarmaktadır. Kortikosteroid tedavisine olumlu yanıt durumunda düzeyi artan uteroglobinin, KS'lerle tedaviye yanıtın ölçümü ve takibinde belirleyici olarak kullanılabileceği ortaya atılmıştır (174).

Korikosteroidlerin CD34+ progenitör hücrelerden eozinofil farklılaşmasını engellediği bilinmektedir (196,197). Kim ve ark. polip dokusunda CD34+ hücreleri (eozinofil/bazofil progenitör hücreleri) taramışlar ve bunların 4 haftalık topikal budenosid öncesi ve sonrası miktarını ölçmüşlerdir (197). Korikosteroid kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre polip dokusunda bu hücrelerin arttığı gösterilmiştir (197). CD34 endotel hücrelerinde de yer almakta ve miktarının damar duvarı yapışkanlığı ve enflamatuvar infiltrasyonun regülasyonu

ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aynı çalışma KS'lerin tedavi sonrası endotelde CD34 üzerinden iltihabi infiltrasyonu engellediğini göstermektedir.

Kortikosteroidlerin polip dokusunda sitokin ve diğer proenflamatuar moleküllerin ifadesinde azalma yapabildiği gösterilmiştir (198,199). Aynı zamanda bir protoonkogen olan ve polip dokusunda bol miktarda üretilen c-fos, proenflamatuar transkripsiyon faktörünün ifadesini azaltmak suretiyle bu etkiyi göstermektedir (198).

Steroide dirençli NP olgularında direncin iki farklı glukokortikoid reseptör izoformu (glukokortikoid reseptörleri-GR, GR-alfa ve GR- beta) ile ilişkili olduğu bilinmektedir (174). Kortikosteroidlere dirençli astım, NP ve ülseratif kolit olgularında GR-beta ifadesinde artma olduğu bildirilmiştir (174). Tedavi sonrası GR-alfa seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum sekonder KS direncini açıklayabilir (174).

b) Antimikrobiyal tedavi

i) Antibiyotikler: Nazal polipozis olgularında makrolid kullanımının pratikte polip boyutlarında küçülmeye ve cerrahi sırasında daha az kanamaya neden olduğu bilinmektedir (200). Bu durum ise makrolidlerin antibakteriyel etkilerinden bağımsız olarak antienflamatuar ya da immüno-regulator etkileri ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalar da bunu doğrular nitelikte olup, makrolidlerin bağışıklık yanıtında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (200,201).

Makrolidlerin nazal poliplerdeki fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği böylece poliplerin büyümesini önlediği saptanmıştır (201). Roksitromisinin in vitro olarak polip dokusundaki fibroblastların proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir. Roksitromisinin bu yolla dolaylı olarak IL-8 üretimini azalttığı düşünülmektedir (201). Yamada ve ark. sadece

klaritromisinin düşük doz ve uzun süreli (400mg/gün, 8-12 hafta) kullanımıyla IL-8 seviyesinin azaldığını ve buna paralel olarak %40 olguda poliplerin küçüldüğünü saptamışlardır (202). Yapılan başka bir çalışmada ise 6 hafta süre ile günde iki defa verilen klaritromisin tedavisinden sonra hastalarda BT görüntüleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir düzelme olmadığı saptanmıştır (203). Makrolid grubu antibiyotiklerin düşük doz ve uzun süre verilmesinin amacı antibakteriyel etkisinden değil antienflamatuar etkisinden yararlanmak içindir (202).

İn vitro çalışmalar makrolidlerin eozinofil apoptozisini arttırdığı ve eozinofilik kemotaktik sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezini azalttığını göstermektedir (204).

ii) Antifungaller: NP oluşumunda mantarlara karşı gelişen alerjik bir reaksiyon olabileceği düşüncesinden hareketle topikal antifungal tedavinin NP’de etkili olabileceği düşünülmüştür (205,206,221). Yapılan bir çalışmada topikal steroid ve serum fizyolojik ile beraber topikal amfoterisin B verilen hastalarda antifungal tedavi uygulanması başarılı olarak bulunmuştur (205). Shin ve Ye serum fizyolojik ve amfoterisin B ile irrigasyon uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında irrigasyonun polip dokusunda sitokin ifadesini azalttığını saptamışlardır. Ancak amfoterisin B’nin serum fizyolojiğe üstünlüğü gösterilememiştir (206).

c) Antihistaminikler: Alerjik rinitin eşlik ettiği NP olgularında antihistaminikler kullanılabilirler. Bununla birlikte in vitro bazı antihistaminiklerin doza bağımlı olarak polip dokusunda LTB₄, PGD₂, TNF-alfa ve GM-CSF düzeylerini düşürdükleri saptanmıştır (127). Mosges ve ark. polipektomi sonrası 16 hastayı takip etmiş ve çalışmada histamin-1(H₁) reseptör antagonisti olan azelastin nazal spreyi 0,14 mg, günde iki kez olmak üzere uygulamışlardır. Azelastinin belirtisiz geçen süreyi uzattığı görülmüştür (207). Tüm yeni nesil H₁ reseptör antagonistleri (loratadin, setirizin, feksofenadin, terfenadin, azelastin, mizalastin) tipik olarak in vitro eozinofil ve mast hücre aktivitelerinin güçlü inhibitörleridir. Ancak klinik olarak da aynı

etkiye ulaşılabilmesi için yüksek doku düzeylerine ihtiyaç vardır ve sadece uzun süreli kullanımla bu düzeylere ulaşılabilir (127,208).

d) Lökotrien antagonistleri: Araşıdonik asit metabolizmasındaki değişikliklerin NP gelişiminde, özellikle de aspirin duyarlı kişilerde rolü olduğu görülmüş, bu hastalarda lökotrien seviyeleri yüksek, PGE2 seviyeleri de düşük olarak bulunmuştur. Özellikle aspirin duyarlı kişilerde lökotrien antagonistlerinin kullanımının uygun olabileceği dşnlmştir.

Sisteinil lökotrienler (LTD4, LTE4) IL-3 veya IL-5 varlığında eozinofil farklılaşmasını uyarmaktadır ve bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukastın eozinofil farklılaşması üzerinde orta derecede etkisi olması söz konusudur (196).

e) Diğer ilaçlar

Nazal polipozisin tedavisinde KS'ler dışında etkinliği kanıtlanmış ve rutin uygulamaya giren bir ilaç henüz bulunmamaktadır. İntranazal lizin aspirin, IFN-alfa2a, lökotrien reseptör antagonistleri, kapsaisin ve furosemid, KS'lere alternatif olarak üzerinde çalışılmış olan diğer ilaçlardır (32).

Tedavide potansiyel hedeflerden biri de eozinofilide önemli olduğu dşnlen IL-5'dir. Hayvan modellerinde anti-IL-5 antikorları ile önemli bir yan etkiye neden olmadan eozinofil aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir. Nazal polipoziste bu antikorların kullanımı, hastalık kontrolü ve yinelemelerin önlenmesinde faydalı olabilir (13).

İntranazal lizin aspirin, IFN-alfa2a, kapsaisin tedavide denenmiş diğer ilaçlardır (32). Çalışmalarda çeşitli oranlarda başarı bildirilmiş olsa da bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2) Cerrahi Tedavi

Birçok araştırmacı NP'in primer tedavisi tıbbi olan bir hastalık spektrumu olduğunu ancak bu tedavide cerrahinin de rol alabileceğini kabul eder. Bunun sonucu olarak cerrahi tedavi seçenekleri en koruyucu olan intranazal polipektomiden eksternal fronto-etmo-sfenoidektomiye kadar değişkenlik göstermiştir (209,210). Bu yöntemler yelpazesinde cerrahi girişimler küratif olamamış ve hastalar yaşamları boyunca tıbbi tedavilerle de kombine olarak tekrarlayan cerrahi girişimlerle yüzyüze gelmişlerdir. Nazal polipozis etiyolojisinin karmaşık ve çok etkenli olduğu düşünülürse cerrahi yöntemlerin başarı oranlarında çok farklılık göstermesinin nedeni anlaşılabilir. En dikkatli yapılmış cerrahi girişimde bile polipoid sinonazal örtünün normal bir mukozal örtüye dönüşmesi oldukça zordur. Buna bağlı olarak cerrahi tedavinin başarısı da hastalık belirtilerindeki düzelmenin öznel değerlendirilmesi, klinik düzelme, belirtisiz geçen sürenin uzunluğu, ilgili hastalıklarda (örneğin astım) gerilemenin nesnel değerlendirilmesi ile ölçülmelidir (211).

Nazal polipozisde cerrahi tedavinin esas amacı burun tıkanıklığını düzeltmek, sinonazal patolojiyi ortadan kaldırmak, sinüslerin havalanma ve drenajını sağlamak, hastanın koku problemlerini ortadan kaldırmak ve astım gibi eşlik eden hastalıkların atak sıklığını ve tıbbi tedaviye gereksinimini azaltmaktır (211,212).

ix) Takip ve seyir

Nazal polipozis sık yineleyen, tedavisine ve takibine uzun süre devam edilmesi gereken bir hastalıktır. Ortalama olarak 5 yıl takip edilen bir hasta grubunda belirtilerin kontrolü için hastaların %15'inde ikiden fazla cerrahi gereksinim olduğu görülmüştür. Vento ve ark., cerrahi uygulanan NP hastalarında 20 yıl sonra bile %85 oranında polip nüksüne ve %100 oranında mukozal bozukluklara rastlamışlardır (213).

Nazal polip varlığı KRS hastaları için olumsuz bir faktördür (214). Nazal polipozisli KRS hastalarında NP olmayanlara göre belirtilerin daha ağır olduğu, cerrahi sonuçlarının daha kötü olduğu, başvuru anındaki hastalık tablosunun daha şiddetli olduğu ve daha fazla oranda revizyon cerrahisine ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır (214).

Hassid ve ark., tek polip, yaygın NP, Samter triadı ile ilişkili NP ve KF ile ilişkili NP vakalarını karşılaştırdıklarında KF'li hastalardaki NP'in diğer hastalara göre daha şiddetli bir seyir izlediği ve yinelemelerin daha erken ortaya çıktığını saptamışlardır (215).

2.Helikobakter pilori (H.Pilori)

a) Tarihçe

Gastrik spiral şekilli bakterilerin varlığı ilk olarak 1881’de Rappin tarafından dile getirilmiş; 1886’da Polonya’lı Jaworski, insan gastrik yıkama sıvılarının sedimentinde spiral görünümlü bakterilerin varlığını saptamış ve bunlara *Vibrio rugula* adını vermiştir. Spiral bakterileri ilk kez 1906’da Kreinitz kanserli bir hastanın midesinden izole etmiştir (67,68).

Barry Marshall, 1981 yılında Warren ile birlikte izolasyon çalışmalarına başlamıştır. İlk kez 1982 Nisan ayında ürettikleri bu bakteriye *Campylobacter-Like-Organism* (CLO) adını vermişlerdir. Bakteri morfolojik ve fizyolojik özellikleri ile 1984’de, ilk izolasyon yeri dikkate alınarak, Marshall tarafından *Campylobacter pyloridis* olarak isimlendirilmiştir. Bu tanımlama 1987 yılında *Campylobacter pylori* olarak değiştirilmiştir (69,70,71,72,73).

Goodwin ve ark. tarafından 1989’da 16S rRNA analizleriyle *Campylobacter* cinsinden olmadığı gösterilmiş ve *H.pilori* olarak yeniden isimlendirilmiştir (72).

H.pilori’nin gastrit ile ilişkisi 22 Ekim 1982’de ispatlanmış, Temmuz 1994’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından Grup 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır (60). Kronik *H.pilori* enfeksiyonunun gastrik Hodgkin-dışı lenfoma ve gastrik mukozada gelişen, mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomasında (MALTOMA) rolü olduğu saptanmış ve bu hastalarda *H.pilori* enfeksiyonunun tedavi edilmesiyle tümörün gerilediği bildirilmiştir (69,74,75,76).

Warren ve Marshall *H.pilori*’yi ilk kez ürettikleri, gastrit, ülser ve malignite gelişimindeki rolünün ortaya çıkarılmasına katkı sağlamalarından dolayı 2005 Nobel Tıp Ödülü’ne layık görülmüşlerdir (77).

b) Epidemiyoloji

H.pilori enfeksiyonu tüm dünyada oldukça yaygın olup, bakteri; dünya nüfusunun yaklaşık %60'ında mide epitelinde kolonize halde bulunur (77,78). Dünya genelindeki H.pilori enfeksiyonu sıklığı Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4. Dünyadaki H.pilori enfeksiyonu sıklığı

Bölge	Sıklık
Meksika,Orta-Güney Amerika	%70-90
Afrika	%70-90
Asya	%70-80
Doğu Avrupa	%70
Batı Avrupa	%0-50
Amerika Birleşik Devletleri, Kanada	%30
Avustralya	%20

Epidemiyolojik çalışmalar, H. pilori sıklığının, ülke ve toplumların gelişmişlik düzeyi ile paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur (79,80,81). H.pilori sıklığı gelişmiş ülkelerde %20-30 iken gelişmekte olan ülkelerde %85-95 gibi halen çok yüksek oranlardadır (77).

Helikobakter pilori genellikle okul öncesi, erken çocukluk döneminde kazanılan bir enfeksiyondur. H.pilori pozitif aile bireyi ile özellikle ilk üç yaşta aynı yatağı veya aynı odayı paylaşma önemli bir risk faktörüdür (82).

Helikobakter pilori sıklığı ülkeler arasında farklı olduğu gibi aynı ülkenin değişik bölgeleri ve toplum kesimlerinde de farklılık gösterebilmektedir (77). İsveçli çocuklarda; anne-babası İskandinav kökenli olanlarda seroprevalans %2 bulunurken, Orta Doğu ve Afrika kökenli anne-babaların çocuklarında prevalans %55 olarak saptanmıştır (83).

Sosyoekonomik düzey, yaş, cinsiyet, etnik köken, doğum yeri, temizlik şartları, eğitim düzeyi, kalabalık ortam, çocuklukta aynı yatağı paylaşma, ebeveynlerin H.pilori ile enfekte olması H.pilori görülme sıklığını etkilemektedir (77,84).

Erkeklerde enfeksiyon oranı kadınlara göre daha yüksektir. Erkek cinsiyet bazı çalışmalarda iki katına varan oranlarda risk faktörü gibi görünse de görülme sıklığını dramatik bir şekilde etkileyen en önemli risk faktörü sosyoekonomik seviyedir (81,84).

Türkiye’de Us ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada ortalama %53 bulunan prevalansın yaş gruplarına göre dağılımı; bir yaş altında; %17,4, 1-4 yaş arası; %15,5, 5-9 yaş arası; %30,6, 10-14 yaş arası; %47,3, 15-19 yaş arası; %58,4, 20-29 yaş arası; %62,6, 30-39 yaş arası; %67,6, 40-49 yaş arası; %81,3 ve 50 yaş üzerinde; %66,3 olarak saptanmıştır (85).

Özden ve arkadaşlarının Ankara’da sosyoekonomik koşulları kötü olan bir bölge ilkokulunda yaptıkları çalışmada sağlıklı ilkokul öğrencilerinden 1990 yılında 219 adet ve 2000 yılında 184 adet olmak üzere toplam 403 serum örneği toplanmıştır. Serum örneklerinde ELİSA yöntemi ile H.pilori IgG antikorları araştırılmış; seropozitiflik oranı 1990 yılında %78,5 iken, 2000 yılında %66,3 olarak bulunmuştur. On yıllık dönem içinde H.pilori prevalansında görülen bu düşüşün çevresel faktörlerdeki düzelmeye ve sosyoekonomik durumdaki iyileşmeye bağlı olabileceği belirtilmiştir (86).

Peptik ülser hastalığı olanların %90’ı H.pilori ile enfektedir (77,87). Eradike edilmediği takdirde H.pilori ile enfekte kişilerin %15’inde yaşamları boyunca peptik ülser hastalığı gelişebilmektedir. Enfeksiyon geçici olabilir ancak yinelemeler sıktır (87,88).

c) Bulaş

Helikobacter pilori'nin insan dışında bilinen bir rezervuarı bulunmamaktadır (77). Çevre koşulları uygun olmadığında basil formundan metabolik olarak aktif ancak kültürde üretilmeyen kokkoid forma dönüşerek konak dışında, özellikle sularda uzun süre canlılığını korumakta ve bunun da bulaşta rol oynadığı düşünülmektedir (79,89,90).

Helikobakter pilori'nin nasıl alındığı ve geçiş şekli tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel bulaş yolu oral-oral, gastro-oral ve/veya fekal-oraldir (77,81,91,92).

Gelişmiş ülkelerde insanlar arası yakın temas ve oral-oral yolla, gelişmekte olan ülkelerde ise fekal-oral yol ve kontamine sularla bulaş daha fazladır (81,93).

i) Oral-oral bulaş

Dental plaklardan H.pilori'nin izole edilmiş olması; gastroenterologlar, endoskopistler, endoskopi ve yoğun bakım hemşireleri, diş hekimleri ve diş teknisyenlerinde görülme sıklığının yüksek olması oral-oral veya gastro-oral geçişi destekleyen bulgulardır (94,95,96).

ii) Fekal-oral bulaş

Sulardan H.pilori'nin üretilmesi, dışkıyla kontamine sularda H.pilori'nin birkaç gün yaşayabileceğinin gösterilmesi, dışkıda H.pilori'nin üretilmiş olması, içme suyu kaynaklı olduğuna dair bilgiler fekal-oral yolla bulaşı desteklemektedir (97,98,99).

iii) İyatrojenik bulaş

İyi sterilize edilmemiş endoskop ve pH propları ile de H.pilori geçişi bildirilmiştir. Ayrıca tedavi görmüş hastalarda da kontrol endoskopisi sırasında yeniden bulaşa yol açmaktadır. Bu sebeple dezenfeksiyon kurallarına çok dikkat edilmesi, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için ise endoskopi yerine non-invaziv testler, özellikle de üre nefes testinin kullanılması önerilmektedir (78,100).

d) Mikroorganizmanın özellikleri

i) Sınıflama

Önceleri *Campylobacteraceae* ailesine dahil edilen Helikobakter cinsi mikroorganizmalar; 1989 yılında Goodwin ve ark., 1991 yılında Vandamme ve ark. gibi araştırmacıların çalışmaları sonucu Campylobacter ve benzeri mikroorganizmalar, rRNA Superfamily VI olarak adlandırılan aynı filogenetik grupta sınıflandırılmışlardır (69,72,101).

Helikobakter ailesinin bilinen tek türü "Helicobacter" dir. Bu tür, Campylobacter türünden 4-6 adet olan unipolar kılıflı flagellaları, güçlü üreaz aktivitesi, farklı yağ asidi profili ve 16S rRNA dizi analizleriyle ayrılır.

ii) Morfoloji, boyanma ve yapısal özellikleri

Helikobakter pilori gram negatif olup, 0,5-1µm boyunda, spiral şekilli, sporsuz bir basildir. Kültürde üreyen kolonilerinden yapılan boyalı incelemelerde genellikle spiral form yerine U, martı kanadı veya düz basiller şeklinde görülür. Tek kutuptan çıkan 4-6 adet 2,5 nm eninde, 30µm uzunluğundaki kılıflı flagellaları ile gastrik mukus gibi yoğun ortamlarda bile oldukça hareketlidir. Her flagellanın ucunda Campylobacter cinsi bakterilerde bulunmayan karakteristik şişkinlikleri vardır.

Helikobakter pilori, gram negatif hücre duvar yapısına sahip olmasına rağmen lipopolisakkariti diğer gram negatif bakterilerden farklı olarak lipid A parçasını içermez (23,67). Lipopolisakkaritlerin O-spesifik yan zincirinde yer alan Lewis antijenleriyle aynı yapıdadır. Bu yapı benzerlikleri nedeniyle kronik kolonizasyon ve immün toleransa bağlı kronik enfeksiyon, otoimmün reaksiyonlar ve kronik sistemik otoimmün hastalıklar meydana gelir (21,23).

iii) Bakteriyel virulans faktörleri

Helikobakter pilori'nin yaptığı enfeksiyonlarda çeşitli virulans faktörleri rol oynar. Hareket, adezinler, üreaz, proteolitik enzimler, mikroaerofilik yaşam, fosfolipaz, katalaz ve oksidaz enzim aktiviteleri gibi virulans faktörleri bütün suşlarda bulunur. Vakuolizasyon oluşturan sitotoksin (VacA), sitotoksin ile ilişkili gen A (CagA) gibi bazı virulans faktörleri ise suşların %60-70'inde bulunur (102). CagA ve VacA üreten suşlar Tip1, üretmeyenler Tip2 H.pilori olarak adlandırılırlar.

Bakterinin en önemli virulans faktörü hareket yeteneğidir. Spiral morfolojisi ve flagellaları yardımıyla viskoz ortamda kolayca hareket edebilmektedir. Flagellar hareket pH bağımlıdır; pH 4,1'in altına düşerse inhibe olur. Üre ve sodyum bikarbonat hareketi uyarıcı etki yapar. Flagella bakteriyel kolonizasyonun da en önemli aracıdır. Flagellası olmayan H.pilori mutantları non-virulan bulunmuştur (23,67,103).

Flagella zarında bulunan "H.pyloria A" ve dış membranda yer alan "BabA" (Blood group antigen binding adhesin A- kan grubu antijeni bağlayan adezin A) adherensden sorumlu en önemli proteinlerdir (23,67,103). Zar yapısının içinde yer alan Lewis a ve Lewis b antijenleri de bakterinin epitel dokusuna tutunmasında rol oynayan önemli adezinlerdir.

Süperoksit dismutaz ve katalaz enzimleri bakteriyi toksik oksijen radikallerine karşı korurlar. Böylece H.pilori fagositik vakuolde bile yaşamını sürdürebilir.

Proteaz, lipaz ve müsinaz mukusu sindirerek kolonizasyonu kolaylaştırır, mukus tabakasının yapısını ve akışkanlığını bozarak virulansa katkıda bulunurlar.

Bakteri tarafından üretilen fosfolipaz A ve fosfolipaz C enzimleri ile mukus salgılayan hücrelerin fosfolipidden zengin tabakası parçalanır. Bu da epitel hasarı oluşturur ve mukus tabakasının kalınlığını azaltır (23,103).

Üreaz enzimi midenin asit ortamından kaçıp mukoza epiteline tutunmada en önemli kolonizasyon faktörlerindendir. Bakteri üreaz enziminin etkisi ile üreyi amonyak ve karbondioksit parçalar. Amonyak H^+ iyonu ile birleşerek amonyum oluşturur. Böylece H.pilori kendi etrafında lokal bir pH artışı sağlar. Amonyak ayrıca bakteriyel adezyonu artırır ve komplemanı inaktive eder (70,105). Isı-şok proteinleri olan HspA ve HspB üreaz aktivitesi ile ilgilidir. Ekspresyonları üreaz aktivitesindeki artışla birlikte artmaktadır (23,104).

VacA toksini ökaryot hücre sitoplazmalarında asidik vakuolizasyona, dolayısı ile hücre hasarına neden olan bir sitotoksindir. Bu toksin VacA geni tarafından kodlanmaktadır. VacA geni H.pilori suşlarının hemen hepsinde bulunmasına rağmen ancak yarısında toksin üretimi gerçekleşmektedir (23,71).

CagA geni, VacA üreten suşların hemen hepsinde, H.pilori suşlarının %60-70'inde bulunur. Vakuol oluşumuna yol açmayan, antijenik özelliği yüksek bir protein sentezler. VacA ile de ilişkili olduğu düşünülen bu gen aslında CagA patojenite adacığı (Cag PAI) adı verilen bir gen adacığıdır. Cag PAI içeren H.pilori suşları genellikle daha fazla VacA aktivitesine sahiptir. Patogeneizde Cag PAI varlığı çok önemlidir. Epitelyal hücrelere girdikten sonra CagA fosforile olur ve konak hücrede büyüme faktörüne benzer madde salınımına ve sitokin üretimine yol açar (71).

Bakteri tarafından üretilen tiyoredoksin enzimi proteinlerdeki disülfid bağlarını yıkma özelliğine sahiptir. Böylece mukus tabakasında bulunan müsin ve konakta salgılanan sekretuar IgA'yı denatüre ederek bakteriyi konak immün sisteminden korur (106).

iv) Doku hasarının mekanizması

Helikobakter pilori mide epitel yüzeyinde ve intraepitelyal alandaki eritrositlerde bulunan kan grubu antijenlerine (Lewis a, Lewis b), sialize proteinlere, glikolipid ve glikoproteinler gibi glikokonjugatlar ve fosfolipidler, bağ dokusu içinde bulunan laminin ve kollagene bağlanır. H.pilori invazyon yapmaz. H.pilori'ye ait faktörler yanında enflamasyonun aracı molekülleri de hücrel hasardan sorumludur.

Helikobakter pilori, hareket özelliği sayesinde mide mukus tabakasını geçip adezinleriyle mukus tabakası altındaki mukozal epitel hücrelerine yapışır. Epitel hücrelerinin sekretuar yanıtına proteaz, katalaz, fosfolipaz A2, C2 ile karşı koyar; katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerini sentezleyerek enflamatuvar hücrelerden salınan bakterisidal ürünleri parçalar (21,23).

CagA; IL-8 üretimini uyarır. IL-8 ve diğer sitokinler polimorfonüklü lökositlerin etkinleşmesine ve kemotaksise neden olur. Epitel hücre membranındaki mikroorganizma antijenleri MHC sınıf II molekülleri ile T lenfositlerine sunulur. Yardımcı T lenfositleri IL-2 salgılayarak makrofajların fagositozunu arttırır, sitotoksik T lenfositleri aktive olarak enfekte hücreye karşı sitolitik etkide bulunur. Lokal IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF seviyeleri artar (26,75,107).

B lenfositleri ise plazmositlere dönüşür ve spesifik antikor üretimi başlar. Oluşan sistemik ve mukozal salgısal yanıt sonucu salgılanan IgM, IgG ve IgA yapısındaki antikorlar antijenlerle reaksiyona girerek bunları nötralize etmeye çalışırlar. Antikor yanıtı enfeksiyonun eradikasyonunu sağlamaz, tam tersine otoimmün reaksiyonlar ve doku hasarı oluşumunda rol oynar. Oluşan IgE tipindeki antikorlar ise mast hücrelerini uyararak histamin salınımına neden olurlar (21).

İnsan eritrositlerinde hücre yüzeyinde bulunan Lewis antijenleri ile H.pilori arasında antijenik yapı benzerliği bulunmaktadır. Lewis a antijeninin bakterideki karşılığı Lewis x, Lewis b'nin karşılığı ise Lewis y'dir. Bu homolog yapıya bağlı olarak bakteri antijenlerine karşı gelişen antikorların ve diğer immün sistem reaksiyonlarının kişinin dokularını etkilemesi sonucu H.pilori enfeksiyonlarına otoimmün hastalıkların eşlik ettiği düşünülmektedir (21,27).

Helikobakter pilori'nin bir suşu ile enfekte olan kişide başka H.pilori suşu ile koenfeksiyon gelişebilir. Bu şekilde enfeksiyonlar özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir.

v) Tanısal yöntemler

Helikobakter pilori'yi tespit etmek için kullanılan tanı yöntemleri endoskopi ve biyopsi gerektiren invaziv teknikler ve noninvaziv teknikler olarak ikiye ayrılır. Henüz duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup aynı zamanda ucuz, uygulanması kolay, hızlı sonuç veren, invaziv olmayan bir yöntem yoktur (23,57,58). Epidemiyolojik çalışmalarda en sık kullanılan yöntem serolojik testler ve üre nefes testidir (67,71).

1. Non invaziv metodlar:

Girişimsel bir müdahale gerektirmeyen, uygulanması kolay, ancak bakteriyi göstermede invaziv yöntemler kadar güvenilir bulunmayan yöntemlerdir. Seroprevalansın yüksek olduğu ülkelerde tanı amacı ile kullanılabilen, tedavi sonrası takipte önerilen testlerdir. En çok kullanılan yöntemler üre nefes testi ve serolojik testlerdir.

Üre Nefes Testi: Üre nefes testi non invaziv testler içinde en çok tercih edilen yöntemdir (54,55). Tedavi almamış hastalarda, aktif enfeksiyonun başlangıç tanısı için ve tedaviden en az bir ay sonra eradikasyonun kontrolü amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Bu metod H.pilori'nin üreyi hidroliz etme özelliğine dayanır, işaretli karbon atomu kullanılarak yapılır. Bu amaçla yarılanma ömrü uzun ^{14}C radyoizotopu veya stabil ^{13}C nonradyoaktif izotop kullanılır. Test ^{13}C veya ^{14}C işaretli ürenin H.pilori'nin üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO_2 'nin verilen havada saptanması esasına dayanır. ^{14}C üre nefes testinin daha hızlı sonuç vermesi ve ucuz olması, ^{13}C üre nefes testinin ise radyoaktif izotop içermemesi avantajlarıdır; ancak ^{13}C testi ölçüm için pahalı ve büyük cihazlar gerektirmektedir (30,52). Duyarlılık ve özgüllüğü çeşitli çalışmalarda %90-100 arasında değişmektedir (53,54,55,56). Hastanın 6 saat süre ile aç kalması ve oral florayı azaltmak için dişlerini fırçalaması istenir. Daha sonra ^{13}C veya ^{14}C işaretli üre içeren kapsül 50 ml suyla içirilir. Hastanın midesinde H.pilori varsa; üreaz enzimi ile üreyi kullanarak amonyak ve işaretli CO_2 açığa çıkar. Açığa çıkan CO_2 önce sistemik dolaşıma, oradan da akciğerlere gelerek solunumla dışarı atılır. Kapsülün içilmesinden 10 dakika sonra hasta beş dakika süre ile solunum kartuşuna nefes verir. Kartuşta toplanan işaretli CO_2 özel cihazlarla ölçülür (23,53).

Kapsül yerine sıvı solüsyonlar kullanıldığında orofarengeal florada bulunan ve üreaz üreten bakterilerle yoğun temas sonucu hatalı pozitiflik artabilir (23,30). ^{14}C ile alınan radyasyon miktarı 1-1,5 μCi olup akciğer grafisi ile alınan radyasyon dozunun 1/7'si kadardır ve bu doz erişkinde ihmal edilebilir düzeydedir. Yine de gebeler ve çocuklarda yapılması önerilmemektedir (29,30,52). ^{14}C yarı ömrü uzun olduğundan üre nefes testi tedaviden en erken bir ay sonra tekrarlanmalıdır. Daha erken tekrarlanması durumunda hatalı pozitif sonuç verebilir.

Serolojik Testler: Helikobakter pilori lokal ve sistemik antikor yanıtı oluşturur. Akut dönemde 3-4 haftada IgM pozitifleşir. Enfeksiyon süresince spesifik IgA ve IgG artışı meydana gelir. Tedaviyle birlikte 6 ay içerisinde serumda spesifik IgG ve IgA azalmakla birlikte IgG; düşük titrede de olsa aylarca pozitifliğini sürdürür (21,23).

Serolojik tanıda; lateks aglütinasyon, ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay), Western blott ve immünofloresan yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar içinde ELİSA en yaygın kullanılan testtir. Hızlı ve uygulaması kolay olup, ilaç kullanımından etkilenmemektedir. Serumda spesifik IgG ve IgA, midede sekteuar IgA ve IgM düzeylerinin artışı bakterinin serolojik tanısını sağlamaktadır. IgG artışı IgA'ya göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (23,27,28).

Serolojik yöntemler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, seroprevalans ölçümlerinde kullanılmaktadır. Sadece başlangıç enfeksiyonunu saptamak için uygundur. Tedaviye rağmen antikor pozitifliği sürdüğü için tedavi takibinde uygun bir yöntem değildir. Ancak bu özelliği seroprevalans çalışmalarında avantaj sağlamaktadır. Pozitif serolojik test aktif veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. On iki yaşından daha küçük çocuklarda antikor titresi düşük olabileceğinden hatalı negatif sonuç alınabilir (25,26).

ELİSA kitlerinde tüm hücre komponentlerini içeren işlenmemiş antijenler ile CagA, üreaz subünitleri, Hsp A, Hsp B, "yüksek moleküler ağırlıklı hücre ilişkili protein- high molecular weight cell associated protein" (HMCAP) antijenleri kullanılmaktadır. En yüksek duyarlılık üreaz antijeni ile bulunmuştur. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük %80-100 arasında değişmektedir (23,24,25).

2. İnvaziv metodlar

Helikobakter pilori'yi direkt görmeyi sağlayan testler olduklarından daha güvenilir ve diagnostik değeri daha yüksek olan testlerdir.

Histopatolojik İnceleme: Alınan biyopsi materyallerinden yapılan örneklerde Hemotoksilen-Eosin boyama, Giemsa boyama veya Warthin-Starry boyama ile H.pilori mukoza yüzeyinde, materyal mide biyopsisi ise mukus tabakası içerisinde görülür ve mukozada kronik enflamasyona ait değişiklikler, atrofi, değişen derecelerde bez kaybı veya premalign lezyonlar saptanabilir (18,20). Helikobakter pilori hücreleri ya da dokuyu invaze etmez. Rutinde en çok kullanılan ve H.pilori'yi en iyi tanımlamayı sağlayan Giemsa ile yapılan incelemelerdir (19,20).

Kültür: H.pilori tanısında kültür rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak kültür bir mikroorganizmanın tanısı için altın standart yöntemdir. H.pilori dış ortama dayanıksız, oksijene duyarlı olduğu için başarılı bir şekilde üremesi için materyallerin alındıktan ekime kadar geçen süre, inkubasyon koşulları, laboratuvarın tecrübesi oldukça önem kazanmaktadır. Helikobakter pylori, en iyi nemli ve %10 CO₂'li ortamda (mikroaerofilik ortam), 37°C de beyin-kalp infüzyon (BHI) agar, çikolata jelöz, Skirrow besiyeri, brucella agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde 4-7 günde ürer (19). Ayırıcı olarak ortama Vankomisin, Nalidiksik Asid ve Amfoterisin B eklenmesi üremeyi kolaylaştırır (18,19). Kültürün avantajı yüksek özgüllüğüdür (18). Dezavantajı ise H.pilori'yi üretmedeki zorluk ve geç sonuç vermesidir.

Hızlı Üreaz Testi: Bu test H.pilori'deki üreaz enzimi kullanılarak, alınan biyopsiler üzerinden yapılır. Biyopsi materyali, üre ve pH belirteci içeren ortama konur. Eğer H.pilori varsa üreaz üreyi yıkarak amonyak oluşturur ve bu da renk değişikliğine yol açar. Bu yöntemin %90'ın üzerinde özgüllük ve duyarlılığı vardır (18).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): Bu yöntem nükleik asitlerin in vitro şartlarda replikasyonu için geliştirilmiş, hedef DNA/RNA'nın seçici olarak replikasyonuna imkân

sağlayan bir tekniktir. Bir test tüpü içerisinde gerçekleştirilen PZR'de in vivo çoğalma esas olarak alınmıştır. Kullanılan DNA polimeraz enzimi genomun tamamını değil, özel bölgelerinin kopyalanmasını gerçekleştirir. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için *Thermus aquaticus* adlı bakteriden izole edilen *Taq* DNA polimeraz enzimi kullanılır. Küçük miktarlarda hedef DNA'yı içerdiği varsayılan örnek çalışma solusyonuna konulur. Bu hedef DNA çift sarmallıdır, PZR için tek sarmallı hale getirilir. Bunun için yüksek ısı (94°C-96°C) kullanılır Bu işleme "denatürasyon" denir. Sonra *Taq* polimeraz için hedef olan RNA/DNA kompleksini oluşturacak, tek sarmal DNA iplikçiklerinin karşısı 20-30 bç'lik(baz çifti) sentetik oligonükleotit diziler olan primerler eklenir. Özel bir bölgenin çoğaltılmasını sınırlamak amacıyla farklı ikinci primerler kullanılır. Primerlerden birisi tek sarmal DNA'daki başlatıcı bölgeye bağlanırken ikinci primer ise diğer DNA zinciri üzerinde sonlandırıcı bölgeye bağlanır. Ardından *Taq* polimeraz enziminin yardımı ile primerlerin bağlandığı bölgeden itibaren tek zincirli DNA'nın karşılığı olan zincirler sentezlenir ve iki adet DNA zinciri elde edilmiş olur. Oluşan yeni DNA'lar yeni bir amplifikasyon için kalıp görevi görürler. Bu döngüler tekrarlanarak tek bir DNA zincirinin milyonlarca kopyası elde edilmiş olur. Tüm bu döngü yüksek ısı sağlayan, farklı sıcaklık derecelerini kontrol edebilen bilgisayar kontrollü termal döngü cihazlarında gerçekleştirilir. Bizim çalışmamızda "nested PCR" olarak adlandırılan iki basamaklı bir teknikle PZR çalışması yapılmıştır. Bu yöntemde, birinci uzama yani sentezden sonra ortama konulan üçüncü bir primer ile sentezlenen DNA zincirinin daha kısa bir zinciri sentezlenir ve bu şekilde testin özgüllük ve duyarlılığı artmaktadır. Reaksiyonlar tamamlandıktan sonra PZR ürünleri agaroz jel üzerinde elektroforezise tabi tutularak gözle görülür halde izlenebilmektedir.

Son yıllarda *H.pilori* ve diğer *Helikobakter* türlerinin saptanmasında moleküler yöntemler sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler bakterinin tiplendirmesinde, antibiyotik duyarlılığının ve virulans faktörlerinin saptanmasında önemlidir. Ancak genetik materyalin

saptanması o mikroorganizmanın canlı olup olmadığı bilgisini vermez. Özgüllüğü %90-100-duyarlılığı ise %85-96 arasında değişmektedir (18). Bizim çalışmamızda H.pilori'yi saptamak için 16S rRNA kullanılmıştır. Helikobakter pilori'nin patojenitesini saptamak için ise CagA geni kullanılır. CagA⁺ H.pylori'ler CagA⁻ olanlara göre daha fazla enflamasyona yol açarlar (17,23,70,71).

vı) Helikobakter pilori ve ilişkili hastalıklar

Helikobakter pilori bugün için kronik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve primer B hücreli gastrik lenfoma'ya neden olmasından dolayı önem kazanmış bir bakteridir. Kronik gastritli olguların %90'ından H.pilori sorumlu tutulmaktadır (20). Enfekte kişilerin %15'inde peptik ülser (gastrik veya duodenal) gelişmekte, gastrik ülserlerin %70-90'ı, duodenal ülserlerin %90-100'ünden H.pilori sorumlu tutulmaktadır (59). MALTOMA gelişimi ile yakın ilişkili olup, H.pilori eradikasyonu ile MALTOMA'nın gerilediği bilinmektedir (60). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılında Grup I karsinojen olarak kabul edilmiştir (60).

Bugüne kadar H.pilori'nin neden olabileceği gastrointestinal sistem dışı hastalıklar, patolojiler konusunda bir çok araştırma yapılmıştır. Oral kavitede, tonsil ve adenoid dokusunda bulunabileceği, larenks karsinomu, KRS, NP ve aterosklerotik kalp hastalıklarında etiyolojik ajan olabileceği konusunda fikirler öne sürülmüştür (61,62,63,64,65,66).

III) GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Kasım 2008-mayıs 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran, daha önceden herhangi bir tıbbi ve/veya cerrahi tedavi almamış, endoskopik muayene ve paranazal sinüs bilgisayarlı tomografide nazal polipozis saptanan hastalar değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ise aynı tarihler arasında septum deviasyonu ve alt konka hipertrofisi nedeni ile nazal cerrahi uygulanacak olan hastalardan oluşturulmuştur. Değerlendirilen hastalar içinde 18-65 yaş arası olup çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve bu konuda istekli olanlar, gastrit ve peptik ülser gibi bilinen herhangi bir gastrointestinal sistem hastalığı olmayanlar, son 4 hafta içinde antibiyoterapi ve proton pompa inhibitörü kullanmamış, son 1 hafta içinde H2 reseptör blokeri almamış olanlar bu tez çalışmasına dahil edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastaların demografik bilgileri, tıbbi öyküleri ve muayene bulguları düzenli olarak kaydedilmiştir.

Her bir hastaya bu tez çalışması hakkında bilgi verilerek, hastaların yazılı ve sözlü onayı alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterlerine uymayan veya katılmak istemeyen hastalara gerekli tıbbi ve/veya cerrahi tedavi seçenekleri sunulurken uygun olan tedaviyi almaları sağlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25/05/2009 tarih ve 251 sayılı kararı ile "bu tez çalışmasının etik açıdan sakıncası olmadığına dair" onayı alınmıştır.

Çalışma grubundaki hastalardan poliklinik şartlarında veya peroperatif olarak alınan steril polip dokusu eppendorf tüpü içerisinde vakit kaybedilmeden klinik bakteriyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Kontrol grubu hastalarından ise yapılan nazal cerrahi sırasında alt konka mukozalarından alınan örnekler çalışma grubunda olduğu gibi klinik bakteriyoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Alınan örneklerin bir kısmı da histopatolojik inceleme yapılmak üzere %10'luk nötral formalin solüsyonu içinde ve steril tüplerle patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara H.pilori enfeksiyonunun non invaziv tanısı bir testi olan üre nefes testi yapılmıştır.

Çalışma grubundaki hastalara paranazal sinüsleri değerlendirmek, evreleme yapmak ve preoperatif hazırlık amacı ile paranazal sinüs BT istendi. Bilgisayarlı tomografi evrelemesi Lund ve Mackay tarafından önerilen BT skorlama sistemine göre yapılmıştır (216). Skorlama sistemi Tablo-5' de özetlenmektedir.

Çalışma ve kontrol gruplarının sonuçları birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo-5: Lund ve Mackay tarafından önerilen BT skorlama sistemi

Paranazal Sinüs	Sağ	Sol
Maksiler sinüs		
Anterior etmoid hücreler		
Posterior etmoid hücreler		
Sfenoid Sinüs		
Frontal Sinüs		
OMK (sadece 0 veya 2 puan)		
Toplam puan		

0 puan: Mukozal kalınlaşma yok

1 puan: Mukozal kalınlaşma var

2 puan: sinüste opaklaşma

Her bölge için 0,1 veya 2 puan

1. Üre nefes testi

Hastaların son 4 hafta içinde antibiyoterapi ve proton pompa inhibitörü, son 1 hafta içinde H2 reseptör blokleri kullanmamış olmasına dikkat edildi.

En az altı saat süreyle aç kalması istenen hastalara tetkik yaptırmaya gelmeden önce oral florayı uzaklaştırmak amacı ile dişlerini fırçalamaları önerildi. Hastaya $1\mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$ ile işaretli üre ve sitrik asit içeren kapsül (Helicap) 50 ml su ile peroral olarak verildi.

Kapsülün içilmesinden 10 dakika sonra, hasta beş dakika süre ile renk turuncudan sarıya dönüşünceye kadar solunum kartuşuna (Heliprobe Breahtcard, Sweden) nefes verdi. Kartuş analizöre (Heliprobe-analyser, Sweden) yerleştirilerek 250 saniye aktivite sayımı yapıldı.

Kartuşta toplanan işaretli CO2 dakikadaki sayım (cpm) olarak ölçüldü. Sonuç cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanıp grade 0,1,2 şeklinde derecelendirildi.

Grade 0: Negatif (cpm< 25)

Grade 1: Şüpheli (cpm 25-50 arası)

Grade 2: Pozitif (cpm >50) olarak bildirildi.

2. Histopatolojik İnceleme

Çalışma ve kontrol grubundan alınan örnekler %10'luk nötral formalin solüsyonu içinde ve steril tüplerde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Patoloji laboratuvarında gelen örneklerin parafin bloklarda 6µm'lik kesitleri yapıldı.

Kesitler rutin Hemotoksilen-Eosin boyama yöntemi ile boyanarak alanında deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskobunda H.pilori kolonizasyonu açısından değerlendirildi.

3. Alınan örneklerde H.pilori varlığının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemiyle saptanması

a) Nazal polip örneklerinden H. pilori DNA'sının elde edilmesi:

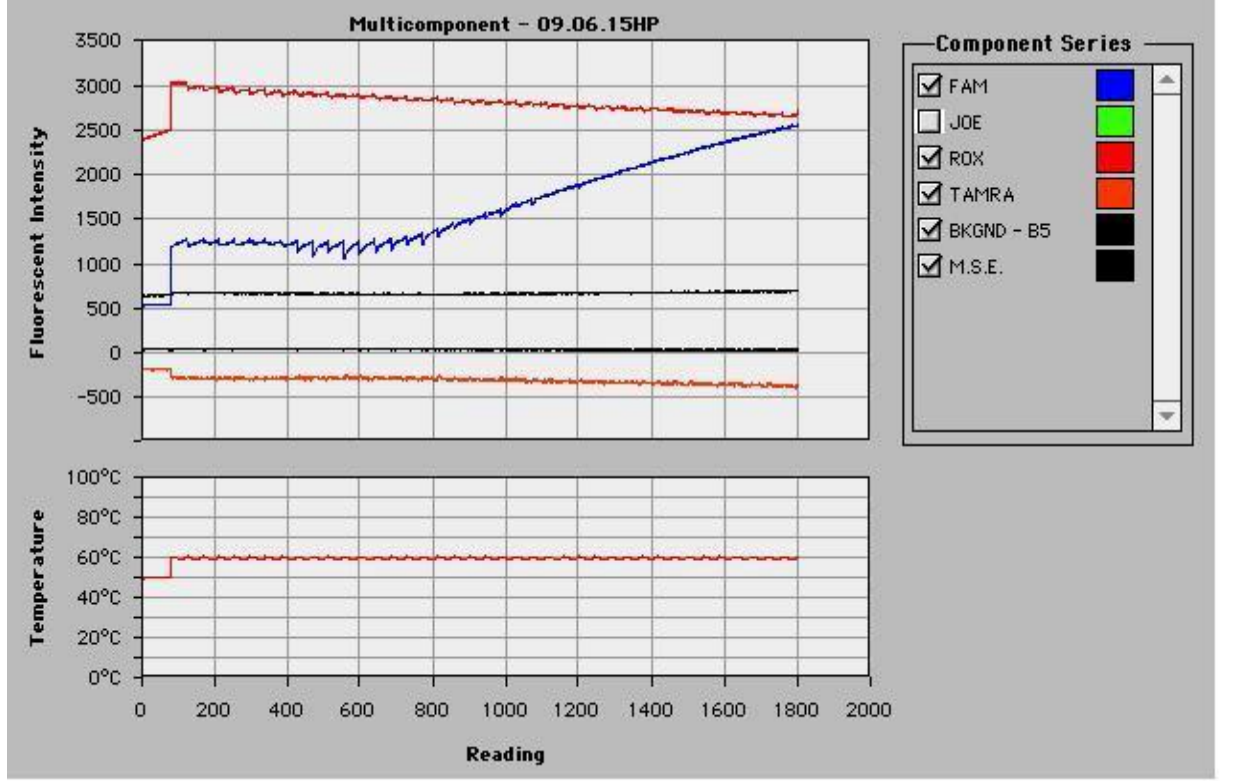
Alınan nazal polip örnekleri eppendorf tüplere aktarıldı ve DNA eldesi yapıldı. Alınan nazal polip örnekleri eppendorf tüplere aktarıldı ve DNA eldesi yapıldı. DNA eldesi amacıyla “Invisorb® Spin Tissue” kiti kullanıldı. Uygulanan işlemler üretici firma tarafından kullanma klavuzunda belirtilen şekliyle uygulandı.

b) Örneklerde H. pilori varlığının PZR ile saptanması:

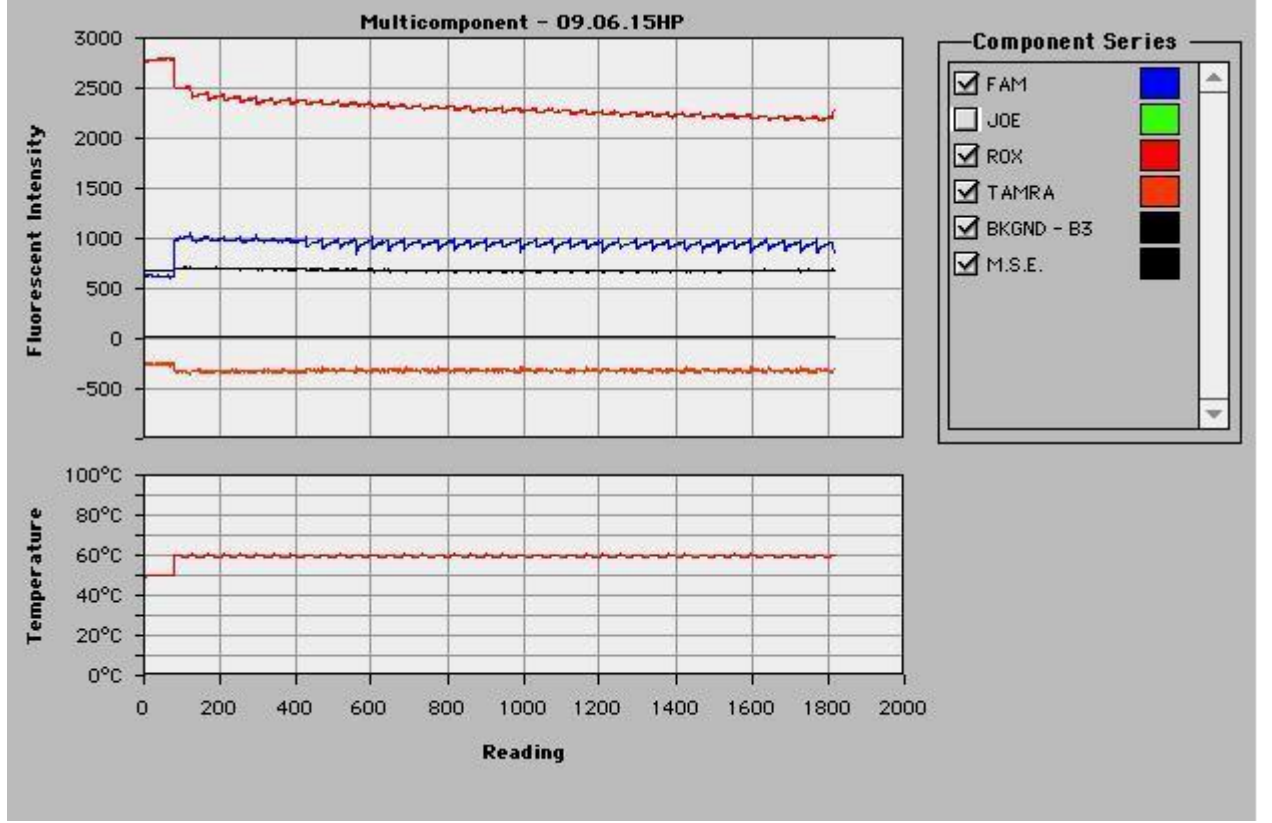
Çalışma grubu hastalarında nazal polip örneklerinden, kontrol grubu hastalarında ise nazal cerrahi sırasında alınan alt konka mukozal örneklerinden elde edilen DNA örneklerinde PZR çalışması, Applied Biosystem 7700 Real Time PCR cihazı kullanılarak yapıldı. Reaksiyon tüpünde özgül primerler, prob, MgCl₂, taq polimeraz enzimi ve Tagman mix içeren bir mix hazırlandı. Helikobakter pilori için özgül primerler olarak (Hp23-1 5'- CCGCAGCAATGCGGTCTCAG-3' ve Hp23-2 5'- CTCCATAAGAGCCAAAGCCC-3') ve prob 23S rRNA bölgesi üzerinden hazırlandı. Bu master miks solüsyonundan 16 µl ve her bir örneğe ait DNA eldesinden 4 µl alınarak toplam 25 µl'lik hacimlerde hazırlanarak PZR yapıldı.

Şekil-1'de gerçek zamanlı PZT ile yapılan, H.pilori pozitif bir hastanın PZR analiz ekranı görülmektedir

Şekil-2'de ise aynı yöntem ile çalışılan ve H.pilori negatif bir hastanın PZR analiz ekranı görülmektedir.



Şekil-1: Gerçek zamanlı PZR ile yapılan H.pilori pozitif olan bir hastanın PZR analiz ekranı



Şekil-2: Gerçek zamanlı PZR ile yapılan H.pilori negatif olan bir hastanın PZR analiz ekranı

4) İstatistik

Sonuçların değerlendirilmesi için hesaplamalarda SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 15) bilgisayar programı kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmada T-Testi, Fisher kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. $P < 0,05$ ise sonuç anlamlı kabul edilecektir.

IV) BULGULAR

Çalışma grubunda 25, kontrol grubunda ise 24 hasta yer almıştır. Çalışma grubunda yer alan hastaların 13'ü (% 52'si) erkek, 12'si (%48'i) kadın; kontrol grubunda yer alan hastaların ise 14'ü (%58'i) erkek ve 10'u (%42'si) kadındır. Çalışma grubunda yaş aralığı 26-65 olup yaş ortalaması 45,68 dir. Kontrol grubunda ise yaş aralığı 22-61 olup yaş ortalaması 45,58'dir.

Çalışma grubundaki hastalarda en sık başvuru şikayeti burundan nefes alma güçlüğü/burun tıkanıklığı (%92) idi. Hastalarda görülen şikayetlerin dağılımı Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Nazal polipozis hastalarında en sık görülen başvuru şikayetleri (n=25)

Şikayet	Hasta sayısı	(%)
Burun tıkanıklığı	23	92
Koku almada azalma	21	84
Geniz akıntısı	19	76
Burun akıntısı	16	64
Baş ağrısı	16	64
Yüz ağrısı	14	56
Horlama	11	44
Tat almada bozukluk	10	40
Öksürük	8	32

Çalışma grubundaki hastaların Lund-Mackay skorlama sistemine göre yapılan paranazal sinüs BT evrelemesinde sol ve sağ nazal kavite için değer aralığı 7-12 arasında olup, ortalama değerler sağ nazal kavite için 10.04 ve sol nazal kavite için 9.72 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma grubundaki hastalardan alınan örneklerde histopatolojik çalışma yapılmış ve tüm polip dokuları patolojik olarak eozinofilik, ödematöz polip şeklinde tanımlanmıştır. Örneklerin hiçbirinde H.pilori kolonizasyonu saptanamamıştır.

Çalışma grubu hastalarının tümüne üre nefes testi yapılmış ve 25 hastadan 6'sında test pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma grubu hastalarından alınan polip dokularında PZR yöntemi ile H.pilori varlığı araştırılmış ve 25 hastadan 8'inde pozitif olarak saptanmıştır.

Kontrol grubu hastalarının da hepsine üre nefes testi yapılmış ve 24 hastadan 4'ünde test pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu hastalarından alınan alt konka mukoza örneklerinde PZR yöntemi ile H.pilori varlığı araştırılmış ve 24 hastadan 3'ünde pozitif olarak saptanmıştır.

Kontrol grubu hastalarından alınan örneklerde de histopatolojik inceleme yapılmış ve hiç birisinde H.pilori kolonizasyonu saptanamamıştır.

Tablo-7 ve 8'de sırası ile çalışma ve kontrol grubu hastalarının sonuçları gösterilmektedir.

Tablo-7: ÇALIŞMA GRUBU HASTALARININ SONUÇLARI

NO	HASTA	YAŞ	CİNS	BT SKORU			ÜRE NEFES TESTİ	PATOLOJİ	HP PCR
				SAĞ	SOL	TOPLAM			
1	MK	58	E	9	12	21	-	-	-
2	HŞ	42	E	10	10	20	+	-	-
3	NT	39	K	8	7	15	-	-	+
4	EE	50	E	11	11	22	-	-	-
5	MD	36	K	12	11	23	+	-	+
6	RL	41	K	9	11	20	-	-	+
7	SG	38	E	10	8	18	-	-	-
8	SK	57	K	10	12	22	-	-	-
9	EC	51	K	12	12	24	-	-	-
10	TT	39	E	7	7	14	+	-	-
11	SÇ	61	E	11	7	18	-	-	-
12	EY	33	E	11	7	18	+	-	-
13	SS	41	K	10	9	19	-	-	+
14	MTG	53	E	12	12	24	-	-	-
15	BO	65	E	8	9	17	-	-	-
16	HYÜ	43	E	10	11	21	-	-	-
17	UÖ	50	E	12	10	22	+	-	+
18	NÇ	44	K	12	12	24	-	-	+
19	GÇ	29	K	8	8	16	-	-	-
20	SA	49	K	10	7	17	-	-	-
21	SS	48	K	10	10	20	-	-	-
22	SM	26	K	8	11	19	-	-	+
23	OD	50	E	12	12	24	-	-	-
24	EE	37	E	7	9	16	+	-	+
25	SR	62	K	12	8	20	-	-	-

Tablo-8: KONTROL GRUBU HASTALARININ SONUÇLARI

NO	İSİM	YAŞ	CİNS	ÜRE NEFES TESTİ	PATOLOJİ	HP PCR
1	AY	43	K	+	-	+
2	NG	55	E	-	-	-
3	SA	51	E	-	-	-
4	RB	47	E	-	-	-
5	MK	31	E	-	-	+
6	GY	36	K	-	-	-
7	AY	56	K	-	-	-
8	EG	50	K	+	-	-
9	EA	49	K	-	-	-
10	MB	52	E	-	-	-
11	KD	34	E	-	-	-
12	AA	34	K	+	-	-
13	OB	59	E	-	-	-
14	KT	46	K	+	-	-
15	UA	37	E	-	-	-
16	SG	22	K	-	-	-
17	SA	33	E	-	-	-
18	KÖ	42	E	-	-	-
19	BO	58	E	-	-	-
20	AC	61	K	-	-	-
21	UÖ	60	E	-	-	-
22	AD	41	K	-	-	-
23	TKÖ	44	E	-	-	-
24	AÜ	53	E	-	-	+

Çalışma ve kontrol gruplarına ait üre nefes testi, histopatolojik inceleme ve PZR sonuçlarının, birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı yapılmış istatistiksel karşılaştırılması Tablo-9'da özetlenmektedir. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktur.

Üre nefes testi pozitifliği oranları çalışma ve kontrol grupları için sırası ile %24 ve %16,7'dir. Üre nefes testi pozitifliği açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($P=0,725$).

PZR pozitifliği oranları çalışma ve kontrol grupları için sırası ile %32 ve %12,5'dir. PZR pozitifliği açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($P=0,171$).

Çalışma grubunda PZR pozitif olan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) aynı zamanda üre nefes testi de pozitiftir. Kontrol grubunda ise PZR pozitif olan 3 hastanın 1 tanesinde aynı zamanda üre nefes testi de pozitiftir. Bu iki oran arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($P=0,741$).

Tablo-9: Çalışma ve kontrol gruplarının inceleme tekniklerine göre istatistiksel karşılaştırması

Yöntem	Çalışma grubu		Kontrol grubu		P değeri
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
Üre nefes testi	6	19	4	20	0,725
PZR	8	17	3	21	0,171
Histopatoloji(H.pilori)	0	25	0	24	

V) TARTIŞMA VE SONUÇ

Nazal polipozis toplumda sık görülen, tıbbi tedaviye yanıtı sınırlı olan; başarılı tıbbi ve/veya cerrahi tedavi sonrasında sıklıkla yinelemesi nedeni ile hem hasta hem de hekim için sıkıntı oluşturan bir durumdur. Nazal polipozisin kesin olarak etiyolojisi bilinmemekte ve oluşumundaki patogenetik mekanizmalar karmaşık bir yapı göstermektedir. Muhtemelen hastalık etiyolojisinde birbirinden bağımsız olabilen ya da birbiri ile iç içe geçmiş ve etkileşim içinde farklı patogenetik mekanizmalar polip oluşumunda etki göstermektedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar nazal polipozis etiyopatogenezinde Helikobakter pilori'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bugün için H.pilori enfeksiyonu dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin yarısından çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90'ından fazlası bu bakteri ile enfekte durumdadır. Helikobakter pilori gastrointestinal sistemde benign lezyonlardan maligniteye kadar uzanan geniş bir yelpazede yer alan hastalıkların patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Yakın zamanda yapılan pek çok araştırmada bu bakterinin oral kavitede, dental plaklarda, tonsil ve adenoid dokusunda bulunduğu saptanmış olup, KRS, NP ve larenks karsinomunda etiyolojik ajan olabileceği yönünde fikirler ortaya atılmıştır. Fakat NP olgularında H.pilori etken olarak pek fazla incelenmemiştir.

Bu tez çalışmasında da NP etiyopatogenezinde H. pilori'nin rolü olup olmadığı sorusuna yanıt aranmaya çalışılmıştır. Bu amaçla NP hastalarının polip dokularında H.pilori varlığı özgüllük ve duyarlılığı yüksek olan PZR yöntemiyle saptanmaya çalışılarak sonuçlar NP olmayanlarla karşılaştırılmıştır. Diğer taraftan çalışma anında aktif H.pilori enfeksiyonu varlığı da yine özgüllük ve duyarlılığı yüksek olan üre nefes testi yapılmak suretiyle ortaya konmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda NP’li hastaların polip dokularında %32 gibi yüksek bir oranda H.pilori varlığı gösterilmiştir. Bu oran önemlidir. Çünkü bugün için pek çok gastrointestinal hastalık ve patolojiden primer sorumlu tutulan H.pilori’nin üst solunum yollarında varlığının saptanması, bu lokalizasyondaki pek çok hastalık ve patolojide de rolü olabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarından alınan örneklerde histopatolojik inceleme yapılarak bakteri varlığının patolojik olarak da ortaya konması amaçlanmıştır. Fakat hem çalışma hem de kontrol grubundan hiçbir hastada histopatolojik olarak H.pilori’ye rastlanmamıştır.

Histopatolojik inceleme için hazırlanan Hematoksilen & Eozin ile boyanmış rutin kesitlerde bu mikroorganizma kolayca tanınabilir. Fakat bakteriler az sayıda ise tanı zor olabilmektedir. Ayrıca bakterinin mukozadaki dağılımı homojen değil de dağınık ise alınan kesitlerde mikroorganizmaya rastlanamayabilir. Bu da tüm biyopsiye dayanan yöntemlerde olduğu gibi hatalı negatifliklere yol açabilir (29,72,107). Bu nedenle değişik lokalizasyonlardan çok sayıda örnekleme yapılması önerilmektedir. Warthin- starry ve Genta gibi gümüş boyaları tanıda yardımcı ve oldukça sık kullanılan yöntemlerdendir. Bunun dışında Wright, Giemsa, Diff quick, Gimenez, Acridine Orange, Gram, Methylene Blue, Cresyl fast violet gibi diğer histokimyasal boya yöntemleri de kullanılabilir (217). Fakat bu boyaların hiçbiri H.pilori için özel değildir. Warthin-Starry gümüşleme boyası mikroorganizmayı daha belirgin hale getirir. Fakat pahalı ve teknik olarak zor bir yöntemdir. Bu boyama ile H.pilori sarı zeminde siyah spiral basiller olarak görülür. Giemsa ile doku kesitlerinde koyu mavi spiral basiller şeklinde görülür. Biyopsi materyalinden yapılan kültür ile tanı desteklenmelidir. Son yıllarda doku kesitlerinde Anti-H.pilori antikoru ile immünohistokimyasal olarak da mikroorganizma saptanabilmektedir (218).

Nazal polipozisli hastalarda H.pilori görölme sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada polip dokusunda H.pilori antikorı kullanılarak immünohistokimyasal analiz yapılmış, çalışmada kontrol grubu olarak konka bülloza nedeni ile opere edilen hastaların orta konka mukoza örnekleri kullanılmıştır (219). Ayrıca bu çalışmada, çalışma ve kontrol grubundaki hastaların kan örneklerinde ELİSA yöntemi ile H.pilori spesifik IgG antikor seviyesi bakılmıştır. Elde edilen sonuçlarda ise NP'li grupta H.pilori spesifik IgG antikorları %86,7 iken, kontrol grubunda bu oran %85 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede (Fisher'in kesin ki-kare testi) anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P=0,59$). Fakat aynı çalışmada polip dokusu ve kontrol biyopsi materyalleri arasında immünohistokimyasal incelemeler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($P= 0,037$). Bu çalışmaya göre NP'li hastalarda H.pilori görölme sıklığı NP'li olmayanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Fakat diğer taraftan anti-H.pilori spesifik IgG seviyeleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasında fark görölmemiştir. Helikobakter pilori ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda H.pilori enfeksiyonunun okul öncesi ve erken çocukluk döneminde kazanıldığını göstermektedir. Helikobakter pilori enfeksiyonu tanısında serolojik yöntemler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, seroprevalans ölçümlelerinde kullanılmaktadır. Sadece başlangıç enfeksiyonunu saptamak için uygundur. Tedaviye rağmen antikor pozitifliği sürdüğü için tedavi takibinde uygun bir yöntem değildir. Ancak bu özelliği seroprevalans çalışmalarında avantaj sağlamaktadır. Pozitif serolojik test aktif veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Bu nedenle NP ve kontrol grupları arasında IgG prevalansı açısından fark olmaması sürpriz değildir. Bizim çalışmamızda bu nedenlerden dolayı serolojik çalışma yapılması tercih edilmemiştir. Helikobakter pilori enfeksiyonu tanısında non invaziv bir yöntem olan üre nefes testi çalışılmıştır. Fakat çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Kronik sinüzitli hastaların nazal ve maksiler sinüs materyallerinde H.pilori varlığının PZR, üreaz testi (CLO test) ve immünohistokimyasal analiz yöntemi ile araştırıldığı bir çalışmada %16 oranında PZR ile mikroorganizma pozitif olarak bulunmuştur (220). Bizim çalışmamızda NP'li grupta PZR ile H.pilori %32 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Bu bulgu bize Helikobakter pilori'nin nazal polip dokusunda oldukça yüksek bir oranda kolonize olduğunu göstermektedir. Aynı yöntemle bu oran kontrol grubunda %12,5 olarak saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi amplifikasyon esaslı moleküler yöntemlerden olup H.pilori tanısında kullanılan özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Testin doğruluğunu etkileyen faktörler, materyalin hazırlanış tekniği, bakteri yoğunluğu, primer ve hedef DNA'ların seçimi ve uygulanan PZR prosedürüdür (23,24). Kontaminasyon riskinin yüksek olması ve ölü bakterileri de saptaması yöntemin en önemli dezavantajlarıdır.

Polimeraz zincir reaksiyonu genetik materyali gösterdiğinden sadece canlı değil ölü mikroorganizmaları da saptamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda aktif bakteriyel enfeksiyon varlığını göstermek için üre nefes testi yapıldı. Çalışma grubunda %24, kontrol grubunda ise %16,7 oranında üre nefes testi pozitif olarak saptanmıştır. Vaira ve Vakil H.pilori tanısında non-invaziv yöntemleri araştırdıkları bir çalışmalarında özgüllük ve duyarlılık değerlerini sırasıyla üre nefes testi için %94,7 ve %95,7; seroloji için ise sırasıyla %85 ve % 79 olarak saptamışlardır. Helikobakter pilori tanısında non invaziv testler içinde üre nefes testinin en yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini, tanı ve tedavi kontrolü amacı ile kullanılabilecek uygun bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (53). Yapılan çalışmalarda üre nefes testinde kapsül yerine işaretli sıvı solüsyonlar kullanıldığında orofarengeal florada bulunan, üreaz üreten

bakterilerle yoğun temas sonucu hatalı pozitiflik oranının artabileceği bildirilmektedir (23,30).

Bizim çalışmamızda ^{14}C işaretli üre içeren kapsül kullanılmıştır. Bu sayede olabilecek hatalı pozitiflik oranı en aza indirilmeye çalışılmıştır. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta da ^{14}C yarı ömrü uzun olduğundan test tekrarının tedaviden en erken bir ay sonra yapılması gerektiğidir.

Çalışmamızda polip dokularında kültür yöntemi ile H.pilori'nin saptanması tercih edilmemiştir. Çünkü her ne kadar kültür yöntemi tanıda altın standart olarak kabul edilse de rutin bir tanı elemanı olarak tek başına kullanılması zordur. Kültürün duyarlılığının düşük olması nedeni ile üreme olduğunda kesin olarak H.pilori saptanabilirken üremenin olmadığı durumlarda "H.pylori negatif" olarak değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenlerden dolayı polip dokularında kültür yöntemi ile H.pilori tanısına gidilmesi tercih edilmemiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında NP'li hastalarda H.pilori bulunma sıklığının saptanması ve sonuçlarının kontrol grubu ile kıyaslanarak hastalık etiyopatogenezinde bu mikroorganizmanın rolü olup olmadığı sorusuna yanıt aranmaya çalışılmıştır.

Çalışma grubunda PZR yöntemi ile %32 gibi yüksek bir oranda H.pilori kolonizasyonu saptanması önemlidir. Fakat elde edilen sonuç kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmadaki kısıtlılıklar göz ardı edilirse, bu çalışmanın sonucu NP gelişiminde H.pilori'nin rolü olmadığını göstermektedir. Fakat nazal polipozis gibi etiyopatogenezinde pek çok bilinmeyen noktanın olduğu bir hastalıkta H.pilori'nin yerinin değerlendirilmesi için bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gereksinim vardır.

VI) ÖZET

NAZAL POLİPOZİS ETİYOPATOGENEZİNDE HELİKOBAKTER PİLORİ'NİN ROLÜ

Nazal polipozis üst solunum yolunun kronik, enflamatuar bir hastalığı olup, meatuslardan nazal kavite içine sarkan benign, ödematöz kitleler olarak tanımlanabilir. Histolojik olarak solunum epiteli ile sarılı olan ödematöz bir stromada ağırlıklı olarak fibroblastlar ve enflamatuar hücreler içinde de en büyük oranda eozinofiller bulunmaktadır. Polip histolojisi tipik olarak kronik, eozinofilik bir enflamasyon gösterir.

Nazal polipozis etiopatogenezini açıklayan pek çok sayıda kuram ortaya atılmasına rağmen mekanizması ve bunun çözümü halâ büyük oranda bilinmemektedir. Nazal polipozis tedavisi ve bu yaygın görülen hastalıkta yinelemelerin önlenmesi pek çok klinisyen ve araştırmacının ilgisini çeken bir konudur.

Son zamanlarda rinosinüzit patogenezinde gastroözefageal veya özefagonazofarengal reflünün rolü olabileceğine dikkat çekilmiştir. Gastrik içeriğin nazofarenkse doğrudan reflüsünün mukozal ödem ve enflamasyona neden olarak bunun da sinüs ostiumlarında sekonder obstrüksiyona yol açabileceği ortaya atılmıştır. Gastroözefageal reflü hastalarının önemli bir kısmının Helikobakter pilori ile enfekte olduğu saptanmıştır.

Helikobakter pilori normalde gastrik mukus tabakasında yerleşir ve kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülserasyon ve gastrik karsinoma ile ilişkilidir.

Helikobakter pilori'nin dental plaklarda, tükürükte, tonsil ve adenoid dokularında kolonize olduğu gösterilmiştir. Oral kavitenin burun ve paranazal sinüslerle olan komşuluğundan dolayı H.pilori enfeksiyonunun oral kavite içinden buraya doğrudan geçişini düşündürmektedir. Fakat bununla beraber, H.pilori'nin sinüzit ve NP patogenezindeki rolü ile ilgili yapılan çalışmalar

nadirdir. Helikobakter pilori enfeksiyonunun nasıl geçiş gösterdiği ve gastrointestinal sistem dışı hastalıklardaki rolü hakkında pek az bilinen vardır

Biz alışmamızda PZR ve üre nefes testi kullanarak nazal polipozisde H.pilori bulunma sıklığını saptamaya çalıştık

Çalışmamız küçük bir hasta grubunda yapılmasına rağmen nazal polip dokusunda H.pilori varlığı gösterilmiştir. Bu sonuç ise H.pilori'nin nazal polipozisteki muhtemel rolünü göstermesi bakımından ilgi çekicidir.

VII) SUMMARY

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF THE NASAL POLYPOSIS

Nasal polyposis can be defined as a chronic inflammatory disease of the upper airway, leading to the protrusion of benign edematous polyps from the meatus into the nasal cavities. Histologically, nasal polyps are covered with respiratory epithelium and filled with an edematous stroma, a rather striking density of fibroblasts and inflammatory cells of which the most prevalent cell type is the eosinophyl. Polyp histology typically shows chronic, eosinophilic inflammation.

Although there are a series of theories about ethiopathogenesis of nasal polyposis, the mechanisms and resolution are largely unknown. The treatment of nasal polyposis, and the prevention of relapses of this common disorder, is a subject of much debate among clinicians and researchers.

Recently, attention has been directed toward the role of gastroesophageal or esophagonasopharyngeal reflux in the pathogenesis of rhinosinusitis. It has been suggested that direct reflux of gastric juice into the nasopharynx may cause mucosal edema and inflammation, leading to secondary obstruction of sinus ostia, but the exact mechanism remains unclear. A significant percentage of patients with gastroesophageal reflux disease are actually infected with H.pylori.

Helicobacter pylori normally inhabits the gastric mucus layer. It is associated with chronic gastritis, as well as gastric and duodenal ulceration, and has recently been linked to gastric carcinoma.

Colonization by *H.pylori* has been found in dental plaque, saliva, tonsils, and adenoids. Because the oral cavity is located near the nose and sinuses, direct transmission of *H.pylori* infection from the oral cavity to these structures might occur. However, the role of *H.pylori* in the pathogenesis of sinusitis and nasal polyposis has rarely been discussed. How *H.pylori* infection is transmitted remains unclear, and little is known about the role of *H.pylori* in extragastrointestinal diseases.

In our study, we used the PCR, urea breath tests, to investigate the *H.pylori* status of nasal polyps, obtained from patients with nasal polyposis.

Although our study involved only a small group of patients, the results suggest the presence of *H.pylori* in nasal polyps, nasal mucosa. These results may have interesting implications for a possible role of *H.pylori* in nasal polyposis.

VIII) KAYNAKLAR:

1. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Scott-Brown's Otolaryngology vol. 4 (6th ed). Mackay IS, Bull TR (rhinology eds); Kerr AG (general ed). Oxford. Butterworth & Heinemann 1997;4(10):1-16.
2. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. Laryngoscope 1969;435-45.
3. Katırcıoğlu OS. Nazal polipozis: Tanım ve tarihçe, prevalans, etiyopatogenez, klinik, tanı ve fizik muayene, tedavi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri 2006;2:8-13.
4. Brain DJ. Historical background. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Toss M (eds). Providence, RI: Ocean Side Publications 1997;7-15.
5. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyps in Byzantine times. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:871-76.
6. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JP, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2004;114:981-83.
7. Koç A, Erginoğlu U, Karaaslan O. Otolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:414-17.
8. Pahor AL, Kimura A. History of removal of nasal polyps. A Folha Medica (Brazil) 1991;102:183-86.
9. Weir N. History of medicine: Otorhinolaryngology. Postgrad Med J 2000;76:65-69.
10. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: A review. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:724-32.

11. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: An endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004;114:710-19.
12. Zuckerkandl E. Normale und pathologische Anatomie der Nasenhöhle und ihrer pneumatischen Anhängen. Wien. Wilhelm Braumüller 1982.
13. Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: Eosinophils and interleukin-5. *Allergy* 1999;54: 669-80.
14. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska- Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:493-500.
15. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines III GK, Yarnold PR, Grammar L. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis and asthma. *Laryngoscope* 2003;113:1703-6.
16. Keller JJ, Westerman AM, Giardiallo FM, Weternan MAJ. Molecular genetic evidence of an association between nasal polyposis and the Peutz- Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 2002;136:854-55.
17. Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, Graham DY; *Helicobacter pylori*. *Medical Clinics of North America* 2000;84(5):1125-36.
18. Akyön YY; *Helicobacter pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:182-86.
19. Bilgehan H; Klinik Mikrobiyoloji-Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 1995;9. Baskı.
20. Kumar V, Cotran R, Robbins S.; *Basic Pathology* 1995 fifth Edition.

21. Baççioğlu A, Kalpaklıoğlu A.F. Allerjik İnflamasyonda *Helicobacter pylori* Pozitifliği. *Astım Allerji İmmunoloji* 2006;4(3):127-34.
22. Johanson L, Bramerson A, Holmberg J, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 2004;124:77-81.
23. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):720-41.
24. Weiss J, Mecca J, Da Silva E, Gassner D. Comparison of PCR and Other Diagnostic Techniques for Detection of *Helicobacter pylori* infection in Dyspeptic Patients. *J Clin Microbiol* 1994;32(7):1663-68.
25. Raymond J, Kalach N, Bergeret M. Evaluation of a serologic test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:415-17.
26. Usta Y, Özen H. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:136-45.
27. Sanders CJ, Yu Y, Moore DA, Williams IR, Gewirtz AT. Humoral immune Response to Flagellin Requires T Cells and Activation of Innate Immunity. *J Immunol* 2006;177:2810-18.
28. Turfaner N, Süt N, Kaymaz A, Sipahioğlu F. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Check-up Polikliniğine Başvuran Hastalarda *Helicobacter pylori* Sıklığı ve Bunu Etkileyen Faktörler. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2006;37:1-4.
29. Kaşifoğlu N. *Helicobacter pylori*'nin Mikrobiyolojik Tanısı. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007;29(3):153-161.

30. Sönmez C. Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında yeni yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji 2002;6(3):137-46.
31. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. Health Tech Ass 2003;17:1-78.
32. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ, Nasal polyps: Still more questions than answers. J Laryngol Otol 2003;117:1-9.
33. Van der Baan B. Epidemiology and natural history. In: Mygind N, Lildhold T(eds). Nasal polyposis: an inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard;1997:13-16.
34. Keith P, Dolovich J. Allergy and nasal polyposis. In: Mygind N, Lildhold T(eds). Nasal polyposis: an inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard;1997:68-77.
35. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case control study. Allergy 2005;60:233-37.
36. Kern R, Schenk H-P. Allergy: a constant factor in the ethiology of so-called mucous nasal polyps. J Allergy 1993;4:485-97.
37. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM(eds). Allergic and non-allergic rhinitis. Copenhagen: Munksgaard;1993.
38. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factors in nasal polyp patients. Ann allergy 1983;50:126-32.
39. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. Allergy Asthma Proc 2002;23:169-74.

40. 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;28:717-22.
41. Collins MM, Pang YT, Loughran S. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2002;27:314-17.
42. European academy of allergology and clinical immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl* 2005;18:1-87.
43. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Toss M(eds). *Nasal polyps: Epidemiology. Pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications 1997;17-24.
44. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 1980;5: 183-89.
45. Rugina M, Serrano E, Klossek JM. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France: The ORLI group experience. *Rhinology* 2002;40:75-9.
46. Luxenberger W, Posch U, Berghold A. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otolaryngol* 2000;257:137-39.
47. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA- DRB1, -DQA1, and – DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:422-25.
48. Triglia JM. Nasal polyposis in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:288.
49. Kenna M. Nasal Polyps. In: Behrmann RE, Kliegman R, Jenson HB(eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: W.B. Saunders 2000;1260-61.
50. Önerici M. Kistik Fibroziste nazal polipozis. In: Önerici M (ed). *Nazal polipozis*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2006;59-63.

51. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophyl dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000;55:79-83.
52. Raju GS, Smith MJ, Morton D, Bardhan KD. Mini-dose (1-microCI) ^{14}C -urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89(7):1027-31.
53. Hegedus O, Rydén j, Rehnberg AS, Nilsson S, Hellström PM. Validated accuracy of a novel urea breath test for rapid *Helicobacter pylori* detection and in-office analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(5):513-20.
54. Hino B, Eliakim R, Levine A. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:519-23.
55. Perri F, Quitadamo M, Ricciardi R, Piepoli A, Cotugno R, Gentile A, et al. Comparison of a monoclonal antigen stool test (*H.pylori* StAR) with the ^{13}C -urea breath test in monitoring *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11(37):5878-81.
56. Vakil N, Vaira D. Non-Invasive tests for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Rev gastroenterol dis* 2004;4(1):1-6.
57. Li C, Ha T, Ferguson DA Jr, Chi DS, Zhao R, Patel NR, et al. A newly developed PCR assay of *H.pylori* in gastric biopsy, saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci* 1996;41(11):2142-49.
58. Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB, van Lier HJ, Sneeberger PM, Verbeek AL. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference Standard. *J Clin Epidemiol* 2000;53:742-46.

59. Malaty HM, Kim JG, Kim SD, Graham DY. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Korean children: Inverse relation to socioeconomic status despite a uniformly high prevalence in adults. *Am J Epidemiol* 1996;143(3):257-62.
60. Uemura N, Okamoto S; Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Subsequent Development of Cancer After Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer in Japan. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000;29(4):819-26.
61. Aygenç E, Selçuk A, Celikkanat S, Ozbek C, Ozdem C; The role of *Helicobacter pylori* infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2001;125:520-21.
62. Cırak MY, Ozdek A, Yılmaz D, Bayız U, Samim E, Türet S; Detection of *Helicobacter pylori* and Its CagA gene in Tonsil and Adenoid Tissues by PCR. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2003;129:1225-29.
63. Gebara ECE, Pannuti C, Faria CM, Chehter L, Mayer MPA, Lima LAPA; Prevalence of *Helicobacter pylori* detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2004;19:277-80.
64. Ismail A, Khosravi H, Olson H; The role of infection in atherosclerosis and coronary artery disease: a new therapeutic target. *Heart Dis.* 1999;1:233-40.
65. Koç C, Arıkan OK, Atasoy P, Aksoy A; Prevalence of *Helicobacter pylori* in Patients with Nasal Polyps: A Preliminary Report. *Laryngoscope* 2004;114:1941-44.
66. Ozdek A, Cırak MY, Samim E, Bayız U, Safak MA, Türet S; A Possible Role of *Helicobacter pylori* in Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report. *Laryngoscope* 2003; 113:679-82.

67. Konturek JW. Discovery By Jaworski Of Helicobacter pylori And Its Pathogenetic Role In Peptic Ulcer, Gastritis And Gastric Cancer. *Physiol Pharmacol* 2003;54:23-41.
68. Fox JG. The non-H.pylori helicobacters: Their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 2002;50:273-83.
69. Goodwin CS, Strong JA, Marshall TB. Campylobacter pyloridis, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986;39: 353-65.
70. O'Connor HJ, Buckley MJM, O'Morain CA. Gastric urease and peptic ulcer disease in Ireland in the 1940s. *Ir J Med Sci* 2002;171(4):231-34.
71. Marshall B. Helicobacter pylori: 20 years on. *Clin Med* 2002;2(2):147-52.
72. Pajares JM, Gisbert JP. Helicobacter pylori: Its discovery and relevance for medicine. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(10):770-85.
73. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;16(1):1311-15.
74. World Health Organization International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Infection with Helicobacter pylori (Group 1). 1997;61(1994):177.
75. Thamer M, Ray NF, Henderson SC, Rinehart CS, Sherman CR, Ferguson JH. Influence of the NIH Consensus Conference on Helicobacter pylori on physician prescribing among a Medicaid population. *Med Care* 1998;36(5):646-60.
76. Asaka M. Helicobacter pylori infection and Gastric Cancer. *Intern Med* 2002;41(1):1-6.
77. Ozden A. Helicobacter pylori 2006 "WGO-OMGE Practice Guideline" ve "Maastricht III Florence Consensus Report 2005". *Güncel Gastroenteroloji* 2006;10(4):287-91.
78. Cave DR. How is Helicobacter pylori transmitted ? *Gastroenterology* 1997;113(6):9-14.

79. Göral V, Özdal B, Kaplan A, Şit D, Danış R. Diyarbakır ilinde Helikobakter pylori antikor prevalansı. Akademik gastroenteroloji dergisi 2006;5(1):47-50.
80. Akın L, Tezcan S, Haşcelik G, Cakır B. Seroprevalence and some correlates of Helicobacter pylori at adult ages in Gülveren Health District, Ankara, Turkey. Epidemiol Infect 2004;132(5):847-56.
81. Magalhães Queiroz DM, Luzzza F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection Helicobacter 2006;11(1):1-5.
82. Farrel S, Doherty GM, Milliken I. Risk factors for Helicobacter pylori infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. J Pediatr Infect Dis 2005;24:149-52.
83. Tindberg Y, Bengtson C, Granath F, Belennow M, Nyren O, Granstrom M. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: Lack of evidence of child- to child transmission outside the family. Gastroenterology 2001;121:310-16.
84. Naja F, Kreiger N, Sullivan T. Helicobacter pylori infection in Ontario: Prevalence and risk factors. Can J Gastroenterol 2007;21(8):501-6.
85. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an asymptomatic Turkish population. J Infect 1998;37:148-50.
86. Ozden A, Bozdayı G, Ozkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years in Turkey. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;50(3):173-77.
87. Kupcinskas L, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and non-malignant diseases. Helicobacter 2005;10:26-33.

88. Niv Y. H.pylori recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1477-78.
89. Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):283-97.
90. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiorboli E, Bona G. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based casecontrol study. *British Med J* 1998;317:514-15.
91. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2005;10:47-53.
92. Li C, Ha T, Chi DS. A newly developed PCR assay of H. Pylori in gastric biopsy, saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2142-49.
93. Han SR, Zschausch HC, Meyer HG, Schneider T, Loos M, Bhakdi S, et al. *Helicobacter pylori*: Clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol* 2000;38(10):3646-51.
94. Matsuda R and Morizane T. *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: A 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005;10(4):307-11.
95. De Schryver AA, Van Winckel MA. *Helicobacter pylori* infection: epidemiology and occupational risk for health care workers. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30(5):457-63.
96. Chumpitaz Conde J, Gutiérrez Manay J, Córdova Acosta R. Isolation of *Helicobacter pylori* in dental plaque in patients with gastritis at "Angamos" clinics. *Rev Gastroenterol Peru* 2006;26(4):373-76.
97. Shmueli H, Samra Z, Ashkenazi S, Dinari G, Chodick G, Yahav J. Association of *Helicobacter pylori* infection with *Shigella* gastroenteritis in young children. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2041-45.

98. Bizri AR, Nuwayhid IA, Hamadeh GN, Steitieh SW, Choukair AM, Musharrafieh UM. Association between Hepatitis A virus and *Helicobacter pylori* in a developing country: the saga continues. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1615-21.
99. Azevedo NF, Almeida C, Fernandes I, Cerqueira L, Dias S, Keevil CW, et al. Survival of gastric and enterohepatic *Helicobacter* spp. in Water: Implications for transmission. *Appl Environ Microbiol* 2008;74(6):1805-11.
100. Graham DY, Albert LC, Smith JL. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988;83:974-80.
101. Curved Gram-Negative Bacilli and Oxidase-Positive Fermenters: *Campylobacteraceae* and *Vibrionaceae*. In Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC and Winn WC (eds). *Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fifth Ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 1997:321-61.
102. Shin JH, Nam SW, Kim JT, Yoon JB, Bang WG, Roe IH. Identification of immunodominant *Helicobacter pylori* proteins with reactivity to *H. pylori*-specific egg-yolk immunoglobulin. *J Med Microbiol* 2003;52(3):217-22.
103. She FF, Su DH, Lin JY, Zhou LY. Virulence and potential pathogenicity of coccoid *Helicobacter pylori* induced by antibiotics. *World J Gastroenterol* 2001;7(2):254-58.
104. Knipp U, Birkholz S, Kaup W, Opferkuch W. Partial characterization of a cell proliferation-inhibiting protein produced by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1996; 64(9):3491-96.
105. Degnan AJ, Sonzogni WC, Standridge JH. Development of a Plating Medium for Selection of *Helicobacter pylori* from Water Samples. *Applied And Environmental Microbiology* 2003;69(5):2914-18.

- 106.** Köksal F. H. pylori. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002;1643-47.
- 107.** Akyön Yılmaz Y. Helicobacter pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:182-86.
- 108.** Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Surgery of the paranasal sinuses. Blitzer A, Lawson W, Friedman WH (eds). Philadelphia WB Saunders 1991;41-49.
- 109.** Stammberger H. Rhinoscopic surgery. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). Providence, RI: OceanSide Publications 1997;165-76.
- 110.** Hellquist HB. Histopathology. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM (eds). Nasal polyps epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: OceanSide Publications Inc 1997;31-39.
- 111.** Kenedy DW, Bolger WE, Zinrach SS. Sinüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2003;57-60.
- 112.** Önerici M. Endoskopik sinüs cerrahisi. Ankara 1996;66-71.
- 113.** Önerici M. Nazal polipozis. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2006;74-96.
- 114.** Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler Van Tıp Dergisi 2005;12:212-22.
- 115.** Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. In: Kaplan AP (ed). Allergic diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997;448-59.
- 116.** Jacobs R, Freda A, Culver W. Primary nasal polyposis. Ann Allergy 1983;51:500-5.

117. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:231-36.
118. Drake-Lee AB. Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 1994;32:1-4.
119. Drake-Lee AB. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol* 1992;106:1084-85.
120. Greisner WA, Settipane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:283-86.
121. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, et al. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:783-90.
122. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery, the Messerklinger technique Toronto: BC Decker, 1991.
123. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: Role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:298-301.
124. Erol Hİ. Nazal polipler , Alerjik Hastalıklar veBronşial Astım. İstanbul 1998;1: 231-34.
125. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hittch DA, Rossman CM. Nasal polyposis. in search of a viral etiology using DNA hybridization. *J Otolaryngol* 1991;20:404-7.
126. Sclano G. Asthma, nasal polyposis and ulcerative colitis: A new perspective. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1144-49.
127. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Cauwenberge PV. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs* 2005;65:1537-52.
128. Brook I. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis associated with nasal polyposis. *J Med Microbiol* 2005;54:595-97.

129. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun* 2004;72:7275-81.
130. Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsoo B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:522-29.
131. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:301-26.
132. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. *Laryngoscope* 2001;111:1006-19.
133. Marple BF, Marbry RL. Comprehensive management of allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12:263-68.
134. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:414-17.
135. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: Development , architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* 2001;138:5385-94.
136. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews* 2002;15:167-93.
137. Biedlingmaier J, Samaranayake R, Whelan P. Resistance to biofilm formation on otologic implant materials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:444-51.
138. Nickel JC, Olson ME, Costerton JW. Rat model of experimental bacterial prostatitis. *Infection* 1991;19:126-28.
139. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.

140. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134:991-96.
141. Harvey RJ, Lund VJ. Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology* 2007;45:3-13.
142. Seiberling KA, Gramer L, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:1215-36.
143. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:39-44.
144. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;67:181-88.
145. Pofl T, Fraser JD. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003;133:299-306.
146. Tripathi A, Conley DB, Gramer LC. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope* 2004;114:1822-26.
147. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Van Cauwenbergh P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-79.
148. Widal MF, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189-93.

149. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
150. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin sensitive nasal polyposis. a controlled trial. *Laryngoscope* 2005;115:1385-90.
151. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98:783-93.
152. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:493-500.
153. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Path* 1951;27:277-301.
154. Olsen KD, Neel HBIII, De Remee RA, Weiland LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:85-9.
155. Deane PMG, Schwartz RH. Nasal polyps in cystic fibrosis. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). providence, RI. OceanSide Publications 1997;137-46.
156. Aitken ML, Fiel SB. Cystic fibrosis. *Dis Mon* 1993;39:1-52.
157. Young D. Surgical treatment of male infertility. *Reprod Fertil* 1970;23:541-42.
158. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *Clin Otolaryngol* 1982;7:373-80.
159. Rott HD. Genetics of Kartagener's syndrome. *Eur J Respir Dis* 1983;64:1-4.

- 160.** Chao J, Turner AP, Strugess JM. Genetic heterogeneity of dynein deficiency in cilia from patients with respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:302-5.
- 161.** Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with nasal eosinophilia: Clinical characterization of 52 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:202-8.
- 162.** Monoret- Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann allergy* 1990;64:513-18.
- 163.** Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:993-96.
- 164.** Yang J, Dong Z, Kong H, Guimei G, Zhanquan Y. Expression and significance of the vascular permeability factor in nasal polyps. *Chin Med J* 2002;115:1251-52.
- 165.** Jang YJ, Lee CH. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in epithelial cells of nasal polyps and postoperative polypoid mucosae. *Acta Otolaryngol* 2001;121:93-7.
- 166.** Lee SH, Paeng JP, Jung HH, Lee HM, Kwon SY, Lim KJ, et al. Expression of guanylin and uroguanylin mRNA in human nasal mucosa and nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:179-85.
- 167.** Shu J, Zhen D, Doongdong Z, Zhanquan Y. Local tissue hypoxia and formation of nasal polyps. *Chin Med J* 2003;116:243-47.
- 168.** Bhandari A, Takeuchi K, Suzuki S. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2004;124:1165-70.

169. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:535-41.
170. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2005;115:684-86.
171. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110:1056-62.
172. Lee YM, Kim SS, Kim HA, Suh YJ, Lee SK, Nahm DH, et al. Eosinophyl inflammation of the nasal polyp tissue: Relationship with matrix metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1. *J Korean Med Sci* 2003;18:97-102.
173. Seong JK, Koo JS, Lee WJ, Kim HN, Park JY, Song KS, et al. Upregulation of MUC8 and downregulation of MUC5AC by inflammatory mediators in human nasal polyps and cultured nasal epithelium. *Acta Otolaryngol* 2002;122:401-7.
174. Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: An update. *Curr Opin All Clin Immunol* 2005;5:31-35.
175. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, et al. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun* 2004;72:7275-81.
176. Jang YJ, Rhee CK, Oh CH, Ryoo HG, Kim HG, Ha M. Arachidonic acid metabolites in antrochoanal polyp and nasal polyp associated with chronic paranasal sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2000;120:531-34.
177. Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C. Regulation of immunoglobulin secretion by plasma cells infiltrating nasal polyps. *Laryngoscope* 2000;110:1183-88.

- 178.** Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:165-75.
- 179.** Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:59-64.
- 180.** Rogala B, Namyslowski G, Mrowka-Kata K, Gawlik R, Gabriel A. Concentration of s-ICAM-1 in nasal polyps tissue. *Med Sci Monit* 2000;6:1109-12.
- 181.** Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol* 1999;119:816-20.
- 182.** Nakagawa T, Yamane H, Shigeta T, Takashima T, Nakai Y. Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. *Laryngoscope* 1999;109:557-61.
- 183.** Bernstein JM, Ballow M, Rich G, Aleen C, Swanson M, Dmochowski J. Lymphocytes subpopulations and cytokines in nasal polyps: Is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:526-35.
- 184.** Fang SY, Yang BC. Overexpression of fas-ligand in human nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:267-70.
- 185.** Ziroli NE, Na H, Chow JM, Stankiewicz JA, Samter MA, Young MRI. Aspirin-sensitive versus non-aspirin-sensitive nasal polyp patients: analysis of leukotrienes/fas and fas-ligand expression. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:141-46.
- 186.** Dufour X, Bedier A, Ferrie JC, Gohler C, Klossek JM. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: Long-term results, a 65-case study. *Laryngoscope* 2004;114:1982-87.

187. Kumar S, Osman E, Deans JAJ, Scally J. Nasal polyposis: Unusual indication for tracheostomy. *J Laryngol Otol* 2004;118:305-6.
188. Zinreich S. Paranasal sinus imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:863-68.
189. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60:452-58.
190. McCann WA, Cromie M, Chandler F, Ford J, Dolen WK. Sensitization to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:203-8.
191. Mehle ME. Are nasal steroids safe? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:201-5.
192. Holmström M, Holmberg K, Lundblad L, Norlander T, Stierna P. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: A Swedish Opinion Report *Acta Otolaryngol* 2002;122:736-44.
193. Van Camp P, Clement PAR. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994;32:5-9.
194. Lildholdt T, Fogstap J, Gammelgaard N. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988;105:140-43.
195. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:585-89.
196. Denburg JA. Haemopoietic mechanisms in nasal polyposis and asthma. *Thorax* 2000;55:24-25.

197. Kim YK, Uno M, Hamilos DL, Beck L, Bochner B, Schleimer R, et al. Immunolocalization of CD34 in nasal polyposis: Effect of topical corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:388-97.
198. Baraniuk JN, Wong G, Ali M, Sabol M, Troost T. Glucocorticoids decrease c-fos expression in human nasal polyps in vivo. *Thorax* 1998;53:578-82.
199. Tingsgaard PK, Bock T, Larsen L, Tos M. Topical budenosid treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and p-selectin) eosinophyl infiltration in nasal polyps. *Acta otolaryngol* 1999;119:362-68.
200. Iino Y, Sasaki Y, Kojima C, Miyazawa T. Effect of macrolides on the expression of HLA-DR and costimulatory molecules on antigen-presenting cells in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:457-63.
201. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Tagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;539:71-75.
202. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000;14:143-48.
203. Kraft M, Cassell GH, Pak J. Mycoplasma pneumonia and Chlamydia pneumonia in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-88.
204. Wallwork B, Coman W. Chronic rhinosinusitis and eosinophils: do macrolides have an effect? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:14-17.
205. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of antifungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J laryngol Otol* 2002;116:261-63.
206. Shin SH, Ye MK. Effects of topical amphotericin B on expression of cytokines in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2004;124:1174-77.

- 207.** Mosges R, Klimek L. Azelastine reduces mediators of inflammation in patients with nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:379-83.
- 208.** Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, Dubuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophyl activation by desloratadine. *Allergy* 2005;60:80-85.
- 209.** Larsen K, Tos M. A long term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;1:S85-S88.
- 210.** Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990;247:63-76.
- 211.** Gosepath J, Mann WJ. Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL* 2005;67:125-36.
- 212.** Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps. Past, present and future *Allergy* 1999; 54:7-11.
- 213.** Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolff CHJ, Malmberg CHO. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:209-14.
- 214.** Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope* 2004;114:1932-35.
- 215.** Hassid S, Degaute MP, Dawance S, Rombaut K, Nagy N, Choufani G, et al. Determination of proliferative activity in nasal polyps. *J Clin Pathol* 1997;50:923-28.
- 216.** Mackay IS, Lund VJ. Imaging and staging In: Mygind N, Lindholdt T. Editors. Nasal polyps. an inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Muksgaard 1997;137-44.
- 217.** Logan RPH, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-22.

- 218.** El- Zimaity HM. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* with biopsy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):863-69.
- 219.** Can Koc, Osman Kursat Arian, Pinar Atasoy, Atan Aksoy. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Patients with Nasal Polyps: A Preliminary Report. *Laryngoscope* 2004;114:1941-44.
- 220.** Setsuko Morinaka, Masato Ichimiya, Hiroyuki Nakamura. Detection of *Helicobacter pylori* in Nasal and Maxillary Sinus Specimens From Patients With Chronic Sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113:1557-63.
- 221.** Westcha M, Rimek D, Formanek D, Podbielski A, Polzehl D, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A randomized double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1122-28.

