

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ve BAŞ BOYUN
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPLİ HASTALARDA AOPP VE SOD DOKU
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET EKREM ZORLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. K. KEMAL UYGUR

ANKARA

HAZİRAN 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ve BAŞ BOYUN
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPLİ HASTALARDA AOPP VE SOD DOKU
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET EKREM ZORLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. K. KEMAL UYGUR

ANKARA

HAZİRAN 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Erdoğan İnal'a, Prof. Dr. Fikret İleri'ye, Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr. Sabri Uslu'ya, Prof. Dr. Metin Yılmaz'a, Prof. Dr. Alper Ceylan'a, Prof. Dr. Mehmet Birol Uğur'a, Doç. Dr. Yusuf Kızıl'a, Doç. Dr. Utku Aydil'e, Doç. Dr. Ayşe İriz'e, Doç. Dr. Hakan Tutar'a, Yrd. Doç. Dr. Recep Karamert'e ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Düzlü'ye çok teşekkür ederim.

Bu tezi oluşturmamda ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Kemal Uygur'a çok teşekkür ederim. Tezimin laboratuvar çalışması kısmında büyük katkıları olan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ayşe Bilgihan, Prof. Dr. Cemal Çevik ve Dr. Niyazi Samet Yılmaz'a, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Özlem Özbaş Demirel'e çok teşekkür ederim.

Eğitim süresince beraber mesai harcadığım, sevgi ve dostluklarını benden esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm KBB hemşire, personeli ve odyoloji bölümüne teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan babam Zeynel Abiddin Zorlu'ya, annem Necla Zorlu'ya ve kardeşim Bahadır Zorlu'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Rinosinüzit.....	5
2.2. Nazal Polipozis	6
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	8
2.2.3. Anatomi ve Embriyoloji.....	9
2.2.4. Histoloji ve Sitoloji	14
2.2.5. Etyopatogenez	19
2.2.5.1 Mikroorganizmalar	19
2.2.5.2. Alerji.....	23
2.2.5.3. Anatomik Varyasyonlar.....	24
2.2.5.4. Genetik Faktörler	25
2.2.5.5 İnflamatuar Mediatorler.....	26
2.2.5.6. İlişkili Hastalıklar	30
2.3. Oksidan Stres	32

2.3.1. Antioksidanlar	33
2.3.1.1. Hücre İçi Antioksidan Savunma.....	34
2.3.1.2. Hücre Dışı Antioksidan Savunma	34
2.3.2 Protein Oksidasyonu Belirteçleri	35
2.3.3. İleri Protein Oksidasyon Ürünleri (AOPP)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Kullanılan Gereçler ve Cihazlar	41
3.2.Yöntemler	43
3.2.1.Polip ve Kontrol Dokularında SOD aktivitesinin ölçümü	43
3.2.2. Polip ve Kontrol Dokularında AOPP Düzeyinin Ölçümü	46
3.2.3. Dokulardaki Protein Miktarının Tayini (Lowry Metodu ile).....	48
3.3. İstatiksel Analiz	50
4. SONUÇLAR VE BULGULAR	52
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
6. ÖZET.....	77
7. SUMMARY	79
8.KAYNAKLAR.....	81
9. EKLER	101
EK 1) ÖZGEÇMİŞ	101
EK 2) ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	103

KISALTMALAR

AFRS	: Alerjik Fungal Rinosinüzit
AOPP	: Advanced Oxidation Protein Products (İleri Protein Oksidasyon Ürünleri)
AR	: Alerjik Rinit
ARS	: Akut Rinosinüzit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	: Katalaz
CD	: Cluster of Differentiation
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
ECP	: Eosinophil Cationic Protein
GATA-3	: GATA Binding Protein 3
GM- CSF	: Granulocyte Monocyte - Colony Stimulating Factor
GSH-PX	: Glutasyon Peroksidaz
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPV	: Human Papilloma Virüsü

IFN	: Interferon
Ig	: Immünglobin
IL	: Interlökin
ICAM -1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
KF	: Kistik Fibrozis
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KRS	: Kronik Rinosinüzit
Lt	: Lökotrien
MAC	: Makrofaj 1 Antijen
MBP	: Major Basic Protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NARES	: Non Allergic Rhinitis with Eosinophilic Syndrome
NBT	: Nitrobluetetrazolium
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NP	: Nazal Polipozis
NT	: Nitrotirozin
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PGE	: Prostaglandin E
PSD	: Primer Siliyer Diskinezi
RANTES	: Regulated Upon Activation, Normally T cell Expressed and Secreted

RNA	: Ribonükleik Asit
ROP	: Reaktif Oksijen Partikülleri
SAE	: Staphylococcus Aureus Entereoxin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TIMP	: Tissue Inhibitor of Metalloproteinases
TLR	: Toll Like Receptor
TGF	: Transforming Growth Factor
TH	: T Helper Hücre
TNF – α	: Tumor Necrosis Factor – α
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksin 1
VAS	: Visual Analogue Scale
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VCAM	: Vascular Adhesion Molecule
VLA	: Very Late Antigen

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Nazal poliplerin endoskopik evrelemesi.....	39
Tablo 2: Lund-Mackay evreleme sistemi.....	39
Tablo 3: Yaşam kalitesi puanlaması değerlendirme anahtarı	40
Tablo 4: Deneyin yapılışı.....	45
Tablo 5: Lowry metoduyla protein tayini çalışma tablosu	49
Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı.....	52
Tablo 7: Çalışma grubu doku AOPP ve SOD düzeyleri.....	55
Tablo 8: Kontrol grubu doku AOPP ve SOD düzeyleri.....	56

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Dokulardaki AOPP düzeyinin hesaplanmasında kullanılan kloramin-T standart eğrisi	48
Grafik 2 : Lowry metodu ile protein tayini için standartlardan elde edilen eğri ...	50
Grafik 3: Çalışma grubu hastalarının Lund – Mackay evreleme grafiği.....	53
Grafik 4: Çalışma grubu endoskopik evreleme grafiği	54
Grafik 5: SOD düzeyi ile Lund – Mackay skoru korelasyon grafiği	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Spektrofotometre (Libra S70 marka; Biochrom Ltd, Cambridge, England)	42
Şekil 2: Soğutmalı Santrifüj (Hermle, Z 323K)	42

1. GİRİŞ

Rinosinüzit; burun veya paranazal sinüslerin, en az biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior veya posterior nazal akıntı) olmak üzere yüzde ağrı/basınç veya koku almada azalma/kayıp semptomlarından en az ikisinin varlığı ve bu semptomlarla birlikte endoskopik muayenede nazal polip, orta meatustan pürülan akıntı, orta meatusta mukozal obstrüksiyon/ödem bulgularından biri ve bilgisayarlı tomografide osteameatal kompleks veya mukozada değişikliklerin olmasıyla tanımlanır (1). Semptomlar 12 haftadan kısa sürerse akut, 12 haftadan uzun sürerse kronik rinosinüzit olarak isimlendirilir. Kronik rinosinüzit (KRS), acil doktorlarından, göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz ve KRS'ye bağlı ciddi komplikasyonlarda yoğun bakım doktorlarına kadar uzanan bir yelpazede pek çok branştan hekimlerin günlük pratiklerinde sıkça karşılaştıkları bir hastalıktır. Hastalarda inflamasyonun etkisiyle burun tıkanıklığı, burun veya geniz akıntısı, koku alma bozukluğu, yüzde basınç ve ağrı hissi gibi bulgular gözlenir. Endoskopik muayenede mukopürülan akıntı ve polipler izlenebilir. Radyolojik görüntüleme olarak sıklıkla kullanılan bilgisayarlı tomografide sinüslerde ve nazal kavitede yumuşak doku artışı, sinüs ostiumlarında ve osteometal kompleksin inflamasyon ve yumuşak doku artışına bağlı tıkanıklığı izlenebilir. Rinosinüzitler klasik olarak akut rinosinüzit, kronik polipli rinosinüzit, kronik polipsiz rinosinüzit ve alerjik fungal rinosinüzit gibi alt başlıklar altında incelenmektedir. Kronik rinosinüzitler endoskopik muayenede orta meatusta polip bulunup bulunmamasına göre ikiye ayrılır. Polipli KRS genellikle ön etmoid

hücrelerden ve orta meatustan köken alan, nazal kavite içerisine doğru protrüde olan benign mukozal oluşumlarla karakterize bir hastalıktır.

Polip oluşumunda temel etken mukozal ödem ve inflamasyondur. İnflamasyonun etyolojisinde genetik faktörler, astım ve kistik fibrozis gibi eşlik eden hastalıklar, alerji ve immünite bozuklukları, aspirin sensitivitesi gibi endojen etkenlerle; biyofilmlere bağlı olarak gelişen persistan enfeksiyonlar ve süperantijenler, fungal kolonizasyon ve sigara maruziyeti gibi ekzojen nedenlerin ortak rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın gelişiminde genetik alt yapı, immünolojik etkenler ve anatomik farklılıklar yer aldığından ve etyolojisi multifaktöryel olduğundan etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Altta yatan bu çeşitli faktörler sonucunda ortaya çıkan mukozal hasarla oluşan inflamasyon polip gelişimine zemin hazırlar. Kronik inflamasyonun oluşumunda fungal hipotez, stafikokkal süperantijen hipotezi, hijyen hipotezi, genetik yatkınlık gibi farklı hipotezler öne sürülmüştür. Ancak hiçbir hipotez tek başına hastalığı açıklayamamaktadır. Nazal polipoziste maksimum cerrahi ve medikal tedavi kombinasyonlarına rağmen nüks oranları halen yüksektir.

Toplumdaki sıklığı yapılan çalışmalarda % 1-4 arasında değişmektedir. Astım hastalarının %7'sinde (2), aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında (3, 4), kistik fibrozisli hastaların %40'ında NP görülmektedir (5). Alerjik rinitli hastalarda sıklığı %0,5 - 4,5 arasında değişmektedir (2, 3, 6, 7). Non atopik astımda NP prevalansı %13 iken, atopik astımda NP prevalansı %5'tir (4).

Sağlıklı ve fonksiyonel bir sinüs mukozası için sinüs ostiumlarının açık olması gerekmektedir. Ostium tıkanması sonucunda sinüs içinde bulunan parsiyel karbondioksit ve oksijen basınçlarında değişiklikler meydana gelir. Bunun sonucunda protein ve plazma kaynaklı sıvı hücre dışına geçer ve mukozal eksüdasyon sonucunda lamina propriada inflamatuvar mediatör havuzu meydana gelir. (8)

Moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal veya reaktif oksijen partikülleri (ROP) ismi verilmektedir. Bu moleküller, diğer moleküler yapılarla çok kolayca elektron alış verişini yaparak reaksiyona girebilmektedir. Serbest radikaller, bağışıklık sistemi hücrelerinden özellikle nötrofil ve makrofaj fonksiyonları için gerekli olsa da fazla üretimi doku hasarına neden olmaktadır. Serbest radikaller hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi önemli bileşenlerle reaksiyona girerek yapılarının bozulmasına neden olurlar. Reaktif oksijen partikülleri, sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin hücre içi ve hücre dışı etkileriyle üretilir. Reaktif oksijen partikülleri için esas kaynak aerobik solunum olsa da polimorfonükleer lökositler inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ROP üretebilmektedir. Polip dokusundaki eozinofiller, makrofajlar, lenfositler ve nötrofillerin yüksek düzeyde bulunması potansiyel olarak reaktif oksijen partiküllerinin de yüksek düzeylerde olabileceğini göstermektedir. Oksidatif stresin astım, alerji, kronik tonsillit, ülseratif kolit gibi pek çok kronik inflamatuvar hastalığın gelişimindeki potansiyel rolü gösterilmiştir. (9, 10)

Serbest oksijen radikallerinin vücuttaki etkileri çeşitli enzimatik ve non enzimatik mekanizmalarla dengelenmeye çalışılır. Süperoksit dismutaz, süperoksit anyonunu hidrojen peroksit'e çevirir. Katalaz, hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya dönüştürür. Glutasyon peroksidaz, selenyum içeren lipit peroksitleriyle, hidrojen peroksiti detoksifiye eden bir enzimdir. Bu enzimler dışında E ve C vitaminleri de hücre içi antioksidan dengenin sağlanmasında önemli rol oynarlar.

Oksidatif proteinler oksidatif stresin hassas belirteçleridir. Hücre fonksiyonlarına katılırlar ve inflamasyon mediatörü gibi davranırlar. Son yıllarda protein oksidasyonunun yeni bir belirteci olarak popülerlik kazanan ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP, advanced oxidation protein products), oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından değerli bir belirteçtir.

Nazal polipozis gelişiminde arttığı farklı çalışmalarla (11, 12) gösterilen ancak fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamayan oksidatif stres hastalığının gelişimini anlamak açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı; nazal polipozis fizyopatolojisinde doku seviyesinin düşerek rol oynadığı düşünülen bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) ile polip dokusunda arttığını öngördüğümüz ve bildiğimiz kadarıyla daha önce polip dokusunda çalışılmayan ileri düzey oksidasyon ürünlerinin (AOPP) polip ve sağlıklı nazal mukoza dokularındaki düzeylerini spektrofotometre yöntemini kullanarak belirlemektir. Böylece oksidan stresin polip gelişiminde oynadığı rol konusunda yeni bilgilerin elde edilmesi planlanmaktadır

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Rinosinüzit

Sinüslerin inflamasyonu için sinüzit terimi uzun yıllardır kullanılsa da, genellikle eş zamanlı burun mukozasında da inflamasyon olduğundan son yıllarda rinosinüzit terimi kullanılmaktadır (13). Rinosinüzitler 4 grup altında incelenmektedir (14):

- 1- Akut Rinosinüzit (ARS)
- 2- Polipsiz Kronik Rinosinüzit (KRS)
- 3- Polipli Kronik Rinosinüzit
- 4- Klasik Alerjik Fungal Rinosinüzit

Erişkinlerdeki rinosinüzit; burun veya paranazal sinüslerin, en az biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior veya posterior nazal akıntı) olmak üzere yüzde ağrı/basınç veya koku almada azalma/kayıp semptomlarından en az ikisinin varlığı ve bu semptomlarla birlikte endoskopik muayenede nazal polip, orta meatustan pürülan akıntı, orta meatusta mukozal obstrüksiyon/ödem bulgularından biri veya bilgisayarlı tomografide osteameatal kompleks ve mukozada değişikliklerin olmasıyla tanımlanır. Semptomlar 12 haftadan kısa sürerse akut, 12 haftadan uzun sürerse kronik rinosinüzit olarak isimlendirilir. Kronik rinosinüzitler endoskopik muayenede orta meatustada polip bulunup bulunmamasına göre ikiye ayrılır.

Akut rinosinüzitler viral ARS (soğuk algınlığı) ve postviral ARS olmak üzere iki grupta incelenir (1). Semptomların 10 günden kısa sürmesi durumunda akut viral rinosinüzit/soğuk algınlığı adı verilir. Semptomlar 5. günden sonra artarsa veya 10 günden sonra uzun sürerse ve süre 12 haftadan kısa olursa akut postviral rinosinüzit (ARS) olarak adlandırılır. Renk değişikliği olan burun akıntısı (tek taraf üstünlüğü olan), şiddetli lokal ağrı, ateş, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein (CRP) , çifte hastalanma (başlangıçta hafif olup sonradan daha kötüleşme) durumlarından en az 3'ünün varlığıyla akut bakteriyel rinosinüzit tanısı konulur (1).

2.2. Nazal Polipozis

2.2.1.Tanım ve Tarihçe

Nazal polipler; nazal kavite ve paranasal sinüslerin mukozasından kaynaklanan, genellikle orta meatus ve ön etmoid hücrelerden köken alan, kronik inflamasyon sonrası gelişen, inflamatuvar hücreler, ödem ve fibröz dokudan oluşan mukozal keseciklerdir. Genellikle iki taraflı olarak bulunurlar ve bilateral yaygın polip varlığında nazal polipozis olarak isimlendirilirler. Nazal polipozis, multifaktöryel bir hastalık olup etyopatogenezi bölümünde daha ayrıntılı anlatılacağı üzere aspirin sensitivitesi ve astım gibi hastalıklarla yakından ilişkilidir (15).

Polip kelimesi eski Yunan dilinde çok ayaklı “Polypous” anlamına gelir. Hipokrat nazal kavitedeki bu kitlelerin ahtapota benzerliği nedeniyle polip olarak tanımlamıştır. Nazal poliple ilgili bilgilerimiz M.Ö. 2000 yıllarına, eski Mısır'a

dek uzanmaktadır (16). Nazal poliple ilgilendiği bilinen ilk kişi kral Sahura'nın saray hekimi de olan Ni-Ankh Sekhmet isimli bir doktordur. Bu doktorun eşiyle birlikte olan bir resmi kralın mezarındaki bir papirüste bulunmuştur (17).

Eski Yunanistan'da Hipokrat (M.Ö. 460-370); nazal polipleri tanımlamış ve sebebinin vücuttaki 4 huy arasındaki dengesizlik olduğunu düşünmüştür. Bu polipleri çıkarmak için de bir teknik geliştirmiş olup, bu teknik Voltalini'nin 1888 yılında yazdığı kitapta yer almıştır. Bu metoda göre sünger ve halka kullanılarak polipektomi yapıldıktan sonra spekulum görevi gören içi boş tüpün arasından sıcak demir kullanılarak koterizasyon yapılmaktadır. İşlem sonrası yakıcı toz olarak bakır, yağ ve bala batırılmış ufak kurşun plakalar nazal kaviteye yerleştirilmiştir (17).

Paulus (M.Ö. 625-690); nazal poliplerin etmoid hücrelerden köken aldığını savunmuş ve cerrahi tedavi için ağız ve damak yoluyla etmoid hücrelere ulaşma tekniğini tanımlamıştır (18).

Celsus (M.S. 1. yy); keskin bir neşter ile polipleri kesip, bir halka ile toplamış sonrasında tiftik kumaş ile tampon yaparak kanama kontrolünü sağlamıştır. Roma İmparatorluğu döneminde pek çok hekim tarafından nazal polipler için koterizasyon, ilaç tedavileri ve yakıcı ajanlar denenmiştir (18).

İbn-i Sina (M.S. 980-1037); nazal polipleri burundaki kümeler olarak tarif etmiş olup, ünlü Arap cerrahlardan Ebu Kasım (M.S. 1013-1106) koter kullanmış ve çengelle polipi öne doğru çekip makasla kestikten sonra burnu sirke ile yıkamıştır.

Şerafettin Sabuncuoğlu'nun (M.S. 1385-1468) "Cerrahiyyetül – Haniyye" isimli eserinde nazal poliplere yaklaşımını gösteren minyatürler bulunmaktadır (19).

Billroth tarafından nazal poliplerin histolojik özellikleri 19. yüzyılda tanımlanmıştır. Zuckerkandl yine aynı dönemde poliplerin inflamatuvar bir olay olduğunu ortaya koymuştur (20).

Kokainin 1884 yılında Carl Koller tarafından kullanıma sokulmasından sonra, nazal cerrahi anesteziinde kokainin kullanılmasıyla birlikte operasyonlar daha az ağrılı olmaya başlayıp kanama kontrolünün daha efektif olmasıyla, yapılan cerrahiler daha tatminkar olmaya başlamıştır. 20. yüzyıl başında Hirschman, nazal kavite ve nazofarenksi daha iyi görüntüleyebilmek amacıyla 4 mm'lik sistoskop kullanmıştır (16).

Hopkins'in fiberoptik teknolojisini geliştirmesi ve Messerklinger'in 1970'lerin başında nazal endoskopi tanımlamasıyla, nazal polipozis tanı ve cerrahisindeki gelişmeler daha da hızlanmıştır ve günümüzde kullanılan endoskoplar, shaver ve benzeri teknolojik aletler kullanılmaya başlanmıştır (16).

2.2.2.Epidemiyoloji

Nazal polipozis burun tıkanıklığı, baş ağrısı, koku alma bozukluğu gibi pek çok semptomu sebep olabilen, yaşam kalitesini oldukça düşüren bir hastalıktır. Johansson ve arkadaşları, İsveç'te yaptıkları nüfus bazlı bir çalışmada NP prevalansını toplam nüfusta %2,7 olarak kaydetmişlerdir (21). Bu çalışmada NP endoskopi ile tespit edilmiş ve erkeklerde (2,2'ye 1), yaşlılarda ve astımlılarda

daha sık bulunmuştur. Klossek ve arkadaşları, Fransa’da hastalığa özgü anket kullanımıyla yaptıkları bir çalışmada NP prevalansını %2,1 olarak tespit etmişlerdir (22). Farklı çalışmalarda prevalans %1-4 arasında değişmektedir (15, 17, 23, 24). Yapılan post mortem çalışmalarda anterior rinoskopi yapılarak prevalansı %2 olarak tespit edilirken (25), endoskopik sinüs cerrahisinin uygulandığı farklı bir kadavra çalışmasında sıklığının %42’ye kadar çıktığı görülmüştür (26).

10 yaşından küçük çocuklarda, kistik fibrozisle ilişkili olan NP görülmekte olup erişkinlerde daha sık görülmektedir. Çocuklarda NP insidansı % 0,1 olarak tespit edilmiştir (2). Ortalama başlangıç yaşı 42’dir, genel olarak yaşla birlikte insidansının arttığı ve 50 yaşında pik yaptığı tespit edilmiştir (4). Genel itibariyle erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (21).

Astım hastalarının %7’sinde (2), aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96’sında (3, 4), kistik fibrozisli hastaların %40’ında NP görülmektedir (5). Alerjik rinitli hastalarda sıklığı %0,5-4,5 arasında değişmektedir (2, 3, 6, 7). Bu oranlar normal popülasyondaki sıklığından yüksek olmadığından NP alerjik rinit ilişkisi zayıftır. Non atopik astımda NP prevelansı %13 iken, atopik astımda NP prevelansı %5’tir (4).

2.2.3. Anatomi ve Embriyoloji

Paranasal sinüsler labirent şeklinde bir yapıdır. Sinüslerin boyutları ve yapısı önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Paranasal sinüsler lateral nazal

duvardan köken alırlar ve frontal sinüs, maksiller sinüs, etmoid sinüs, sfenoid sinüs olmak üzere 4 gruba ayrılırlar.

Embriyonun 4. ve 8. gebelik haftaları arasında, frontonazal ve maksiller çıkıntıların birleşmesiyle 2 farklı nazal kavite oluşur. 40 günlük fetüste, nazal kavite genişledikçe lateral nazal duvarda alt ve orta meatusu oluşturacak girintiler belirir. Medial ve lateral nazal prominensler, olfaktör plağın her iki yanından ilerleyerek burun deliklerini oluştururlar. Bu girintiler arasındaki maksillotürbinat mezenşim, kavitenin içine doğru büyüyerek alt konkayı oluşturur. Diğer konkalar ise daha sonra ortaya çıkacak olan etmoidotürbinat çıkıntılardan gelişirler. 8. haftada lateral nazal duvardan köken alan etmoidotürbinat adı verilen çıkıntılardan paranasal sinüsler gelişmeye başlar. Paranasal sinüsler de lateral nazal duvarın divertikülleri şeklinde ortaya çıkarlar. Yenidoğan döneminde tüm paranasal sinüsler değişik boyutlarda mevcut olsalar bile, gerçek anlamda büyümeleri belli yaş dönemlerine göre olur. Sadece maksiller ve etmoid sinüsler, yenidoğan döneminde rinosinüzite sebep olacak büyüklüğe ulaşır.

Osteomeatal Kompleks

Osteomeatal kompleks; etmoid infundibulum, unsinat proses, frontal reses, ön etmoid hücreler, maksiller sinüs ostiumu ve hiatus semilunaristen oluşur. Frontal sinüs, ön etmoid hücreler ve maksiller sinüs için ortak drenaj yolunu oluşturur. Osteomeatal kompleks obstrüksiyonunun ön etmoid, frontal ve maksiller sinüste inflamasyona neden olduğunun düşünülmesi fonksiyonel endoskopik cerrahinin temelini oluşturmaktadır (27).

Maksiller Sinüs

Maksiller kemik içerisinde yer alan en büyük paranasal sinüstür. Anterior duvarını maksiller kemik ön duvarı, süperior duvarını orbita tabanı, inferior duvarını maksilla alveoler çıkıntısı ve sert damak, posterior duvarını infratemporal fossa oluşturmaktadır. Maksiller sinüs ostiumu %71 oranda infundibulumun en posteriorunda yer alır. Toplumun 1/3'ünde aksesuar ostium görülebilmektedir. Maksiller sinüs ve orbita tabanı arasında yer alan bir etmoidal hücre (Haller hücresi) ostiumu daraltarak drenajı bozabilmektedir. Travma, enfeksiyon, cerrahi girişim sonrası ve Treacher Collins sendromunda hipoplazi görülebilmektedir (28). Maksiller sinüs agenezi veya hipogenezisi %1-7 arasında görülmektedir. İnfraorbital sinir, maksilla orbita tabanından ilerleyerek maksillayı geçer ve maksillanın anterior kısmındaki infraorbital forameninden dışarı çıkar. Sinirin geçtiği kanal %14 vakada açıkta olabilir ve bu durum cerrahi sırasında risk oluşturabilir.

Etmoid Sinüs

Etmoid sinüslerin lateral duvarını lamina paprisea denilen orbita medial duvarı oluştururken, sfenoid posterior yüzünü, anterior kraniyal fossanın kafa tabanı süperiorunu oluşturur. Erişkinde genel olarak 6-10 hücre grubundan oluşmaktadırlar. Maksiller sinüsle birlikte doğumda gelişmiş ve klinik önemi olan yapılardır. Etmoid sinüsler beş kemik bölme veya lamella ile sınırlanmış bir seri girinti ile ayrılmıştır. Bu lamellalar anteriordan posteriora doğru; birincisi unsinat proses, ikincisi etmoid bulla, üçüncüsü bazal lamella, dördüncüsü süperior konka,

beşincisi supreme konka olacak şekilde dizilirler. Etmoid kemik içindeki hücre grupları bazal lamella denilen orta konkanın yapışma yerinin oluşturduğu yapıya göre anterior ve posterior olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Anterior hücre grubu infundibulumuna drene olurken, posterior hücre grubu süperior meatusa drene olur. Etmoid çatı tüm kafa tabanının en ince kısmı olan kribriform plate ile kribriform tabakanın lateral lamellasında eklem yapar. Anterior etmoidal arterin geçtiği sulkus hizasında çatının kalınlığı 0,05 mm'dir.

Orta konkanın önünde, orta konkanın lateral duvara yapıştığı yerin hemen lateraline yerleşimli ön etmoid kaynaklı hücreye agger nasi hücresi denir. Etmoid hücre grubunun en büyük ve en az farklılık göstereni bulla etmoidalis'tir. Lamina paprisea lateraline yerleşir ve orta konkaya doğru kabarıklık oluşturur. Posteriorunda etmoid bulla, grand lamella ile birleşir. Unsinnat proses, yaklaşık olarak 3-4 mm genişlikte ve 1,5 – 2 cm boyunda, orak şeklinde, sagittal yerleşimli, posterior kenarı serbest, etmoid kemik kaynaklı bir yapıdır. Etmoid bullanın hemen önüne ve lateraline yerleşmiştir. Unsinnat prosesin süperior yapışma yeri değişkenlik gösterebilmektedir. Kafa tabanına uzanabilen yapışma yeri, lamina paprisea ve orta konka bağlantı noktasına da yapışabilmektedir. Etmoid bulla ön yüzü ile unsinnat proses serbest kenarı arasındaki boşluğa hiatus semilunaris denir. Hiatus semilunaris orta meatus ve etmoid infundibulumu birbirine bağlar. Etmoid infundibulum; anterior etmoid bölgede yer alan huni şeklinde, ön etmoid hücrelerin, maksiller sinüsün ve frontal sinüsün orta meatusa hiatus semilunaris ile açıldığı geçiş bölgesidir. Medialde unsinnat proses, lateralde lamina paprisea, anterior ve süperiorda maksillanın frontal prosesi, posteriorunda bulla etmoidalis ön

duvarı ve süperolateralinde lakrimal kemik bulunur (28). İfundibulum 4 cm uzunluğunda ve 5-12 mm genişliğindedir. Posterior etmoid hücreler 1-5 hücreden oluşurlar ve üst meatus ile supreme meatusa drene olurlar (29).

Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs 3 yaşına kadar minimal gelişir ve 3 yaşından sonra pnömatize olmaya başlar. Sfenoid sinüs çok sayıda önemli damar ve sinire komşudur. Lateralinde kavernöz sinüs ve içerisindeki internal karotid arter, optik sinir, 3, 4, 5 ve 6. kraniyal sinirler, posterosuperiorunda pituiter bez ve optik kiazma, sinüs tabanında vidian sinir ile komşudur. Sfenoid sinüs, sfenoetmoidal resese drene olur. Sinüs ostiumu, anterior nazal spinden yaklaşık 7 cm uzaklıktadır.

Frontal Sinüs

Gelişimi yaklaşık olarak 20 yaşında tamamlanır ve anatomik olarak en çok varyasyon gösteren yapıdır. %5 oranında hiç bulunmayabilir. Genellikle bir septum aracılığıyla ikiye ayrılır. Frontal sinüs drenajının en dar kısmı sinüs ostiumudur. Ostiumun süperior parçası frontal sinüs içerisine doğru genişlerken inferior kısmı frontal reses adı verilen oluşum içine uzanır. Frontal sinüs drenaj yolu, frontal resesi çevreleyen etmoid hücrelere ve unsinat prosesin pozisyonuna göre değişiklikler gösterir (30). Frontal resesin sınırları lateralde lamina paprisea, medialde orta konka, anteriorda agger nazi hücresi ve posteriorda etmoid bulla anterior duvarıdır. Frontal sinüs drenajı hastaların yaklaşık %88'inde unsinat prosesin medialinde yer alırken, %12'sinde unsinat prosesin lateralindedir.

2.2.4. Histoloji ve Sitoloji

Histoloji

Polip terimi bir lümen veya kaviteye uzanan mukozal yüzeyi bulunan pediküllü dokunun makroskopik görünümü anlamında kullanılmaktadır. Nazal kavite ve sinüsleri etkileyen polipler histopatolojik olarak benign inflamatuvar nazal poliplerden, malign epitelyal ve mezenkimal kitlelere kadar değişen bir çeşitlilikte olabilmektedir. Ancak bu yazıda ve genel olarak referans kitaplarda nazal polip terimi, kronik sinüzite eşlik eden sinonazal kaviteye doğru büyüme gösteren benign inflamatuvar, non-granülomatoz epitelyal doku anlamında kullanılmaktadır.

Makroskopik olarak polipler genelde pürüzsüz, ödemli, parlak, translüsen bir görünüme sahiptir. Polipler genellikle hareketli olup, bir sap ile mukozaya bağlanır. Poliplerin şekli yayılabileceği boşluk durumu, komşu poliplerin büyüklüğü ve meatus anatomisine göre değişebilmektedir. Polipin çevresindeki kronik rinosinüzitli mukoza normale göre daha eritematöz bir renge sahiptir. Çevreleyen mukoza bazen polipoid bir görünüme olabilse de belirgin saplı bir yapıya sahip değildir. Genellikle orta meatus ve sfenoetmoid resesten kaynaklı olup, bilateralirler. Altta yatan etyolojiye göre tek taraflı poliplerin görülmesi de nadir değildir. Büyüklükleri değişmekte olup bazı hastalarda tüm nazal kaviteyi doldurabilmektedirler. Orta konka mukozası, alt konka ve septum kaynaklı polipler de görülebilmektedir. Maksiller sinüs kaynaklı olup nazal kaviteye büyüyen polipler de sık görülür ve antrokoanal polip olarak isimlendirilirler (31).

Kronik rinosinüzite eşlik eden nazal polipler düzgün bir yüzeye sahiptirler. Polip yüzeyinde makroskopik olarak ülserasyon izlenirse akla başka patolojiler gelmelidir. Üzüm salkımı şeklinde polipler görüldüğünde inverted papilloma ön planda düşünülmelidir. Fakat polipleri görünümüne göre ayırt etmek kolay olmayıp özellikle de tek taraflı olanlarda her zaman tanı amaçlı biyopsi alınmalıdır.

Nazal poliplerin bir kısmının üzerinde karakteristik, koyu kıvamlı, yapışkan bir salgı olup, eozinofilik müsin olarak adlandırılır ve sıklıkla alerjik fungal rinosinüzitte olmakla birlikte; Samter triadlı hastalar ve kistik fibrozisli hastalarda da görülürler.

Nazal polip ve kronik sinüzit mukozası normal mukozayla karşılaştırıldığında epitel, submukoza ve alttaki kemikte yapısal değişiklikler, inflamatuvar hücre sayısı ve çeşitliliğinde farklılıklar göze çarpar. Polipler; yüzeyini çevreleyen respiratuvar epitel, kalınlığı değişen bazal membran, yapısal değişikliklerin meydana geldiği ve inflamatuvar hücrelerden oluşan, ödemli nöral ve bez yapılarının bulunduğu bir stromadan oluşurlar. Polipler histolojik komponenti ve inflamatuvar hücre baskınlığına göre 4'e ayrılır:

1-Eozinofilik ödematöz tip (%86)

2-Kronik inflamatuvar veya fibrotik tip (%10)

3-Serömüsinöz tip (<%5)

4-Atipik stromal tip(<%1)

Literatürde eozinofilik-non eozinofilik ayrımı sıklıkla kullanılsa da bu altta yatan özel bir patolojiyi işaret etmemektedir. Eozinofilik, ödematöz tip en sık görülen olup alerjik polip olarak da bilinirler. Fakat bu hastaların küçük bir bölümünde eşlik eden alerji problemi vardır. Beraberinde mukus retansiyon kistleri sıklıkla görülür. Eozinofilden yoğundur, plazma hücreleri ve dağınık lenfositler içerirler. Serömuköz bezlerin hiperplazisi izlenir. Eozinofilik ödematöz tip; polipli kronik rinosinüzitle ilişkili alerjik fungal sinüzit, Samter triadı, kistik fibrozis gibi geniş bir spektrumdaki hastalarda görülebilmektedir. Kistik fibrozisle ilişkili poliplerde daha ince bir bazal membran görülür ve nötrofil baskın hücre türüdür. Beraberinde eozinofilik mukus sekresyonları görülebilmektedir.

Klasik inflamatuvar veya fibrotik tip yaklaşık %10 olarak görülmektedir. Diğer tiplerden farklı olarak goblet hücre hiperplazisi ve stromal ödem bulunmaz. Epitel sıklıkla skuamöz metaplazi gösterir (32). Bu polip tipi sıklıkla kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi ve Young sendromunda görülmektedir (4).

Üçüncü sıklıkta serömusinöz bez hiperplazisi izlenen polipler görülür. Bu polipler adenomlar ile karışabilmektedir.

Stromal atipi izlenenler en nadir grubu oluşturmaktadır. Bu polipler, mitozun bulunmayışıyla neoplazmlardan ayırt edilebilirler (32).

Sitolojik Özellikler

Nazal polipoziste inflamatuvar hücreler arasında eozinofiller ön planda olmak üzere CD4+ lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücreleri yoğun olarak

görülmektedir. Polipli ve polipsiz kronik rinosinüzit vakalarında baskın hücre tipi farklılık göstermektedir.

Eozinofillerin solunum yolu mukozasında yüksek miktarda bulunmaları uzun zamandır hastalığa, özellikle de astım ve alerjik rinite bağlanmıştır (1). Sinonazal mukozadaki eozinofilik hasar, kronik rinosinüzitin patofizyolojisindeki temel olaylardan biri olarak düşünülmüştür. KRS'deki doku eozinofili seviyesi astımla ve objektif hastalık şiddetiyle ilişkilidir (33). KF'li hastalarda polipler non-eozinofilik olup nötrofiller baskın hücre tipidir (34). Ayrıca doku eozinofilisi polipli KRS'de, polipsiz KRS'ye göre daha belirgin olarak izlenmektedir. Beyaz ırkta görülen eozinofili oranı %80 iken, bu oran Asyalılarda %50'nin altına düşmektedir (35). Bu verilerin ışığında eozinofillerin polip gelişiminde önemli rolleri olsa da polip oluşumu için mutlaka gerekli olmadıkları görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda yüksek doku eozinofilisinin, revizyon ameliyatlarına olan ihtiyaçla doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (36).

Nazal polipoziste eozinofilik infiltrasyona sebep olan pek çok neden ortaya konmuştur. Polip dokusundan IL-5, IL-13, GM-CSF salgılanması, ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), endotelyal VCAM-1, p-selektin artışı ile IL-1 β , TNF- α , VLA-4 (α 4 β 1 integrin) eozinofil sağ kalım sürelerinde ve hücre sayısında artışa neden olmaktadır (37).

Polip dokusunda eozinofil göçüyle beraber, Major Basic Protein (MBP), eozinofil peroksidaz gibi sitotoksik ajanların salgılanmasıyla birlikte stromada fibrozis, epitel hasarı, glanduler hiperplazi görülmektedir. Respiratuar epitelde

meydana gelen hasarla birlikte epitelde sodyum absorpsiyonu ve klor sekresyonunda artış sonucunda polip dokusunda ödem görülmektedir.

Nötrofillerin KRS'deki rolü net olarak bilinmemekle birlikte en yüksek doku düzeyleri KF'li hastalarda görülmektedir (38). Geleneksel olarak nötrofiller diğer hücrelere göre daha kısa ömürlü olan akut yanıt hücreleri olarak değerlendirilirler ve kronik bir inflamasyon olan polip dokusundaki varlıkları tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik nötrofil inflamasyonu, KOAH ve KF gibi respiratuar hastalıklarda da görülmektedir ve yaygın doku hasarına sebep olabilmektedir.

Mast hücreleri, sinonazal mukozaya yerleşen doğal immünite ve yara iyileşmesinde fizyolojik rolleri olan hücrelerdir. Mast hücrelerinin aktive olmasıyla serotonin, proteoglikanlar, histamin, serin proteazlar, bazı kemokinler ve sitokinlerin salgı ve sekresyonu gerçekleşir. Mast hücre degranülasyonu en sık olarak Ig E aracılı AR'de görülür ve bu süreç oldukça iyi aydınlatılmıştır. Mast hücre degranülasyonunun Ig E'den bağımsız olarak stafilokok yüzey antijeni olan protein A (SpA) ile direkt olarak tetiklenebildiği gösterilmiştir (39).

Nazal mukozadaki immün yanıtta dentritik hücreler antijen sunan hücre olarak görev yapar ve lokal T lenfositlere sunarlar. Antijen sunumunu takiben duyarlanmamış CD4+ lenfositler kazanılmış immün yanıtın bir parçası olarak T hücre gruplarından birine farklılaşırlar. Bunlar Th1, Th2, Th17 ve indüklenbilir T regülatuar hücrelerden meydana gelir. Her bir Th alt grubu için karakteristik bir sitokin salınım paterni oluşur ve uygun efektör yanıtı aracılık ederler. Yapılan

alışmalar beyaz ırkta polipsiz KRS'nin daha yüksek IFN –  gama seviyeleri ile Th1'e kayan bir hastalık olduğuna, polipli KRS'nin ise artmış IL-5 seviyeleri Th2 ye kayan bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (40). Polipli KRS'de T regülatuar hücrelerin eksikliğine dair çalışmalar da mevcuttur (41). Batılı toplumlarda polip dokusunda Th2 yolağı baskınken Asyalı toplumlarda Th1/Th17 yolağının baskın olduğu, daha az eozinofilik ve daha yoğun nötrofilik infiltrasyonun olduğu gösterilmiştir (42). KF'li hastalarda da benzer şekilde Th17 yolağı baskındır (42).

2.2.5. Etyopatogeneze

Nazal polipozis; kronik inflamasyon sonucu ortaya çıkan pek çok hastalıkla ilişkisi gösterilmiş, farklı toplumlarda farklı immünolojik yolakların baskın olduğu, etyolojisi halen net olarak aydınlatılamamış multifaktöryel bir hastalıktır. Bu multifaktöryel etyolojide gelişen inflamasyonun ortak sonucu olarak nazal kavitede polip oluştuğu düşünülmektedir. Yeterli cerrahi ve maksimum medikal tedaviye rağmen nkslerin sık olması, bu hastalığın karmaşık yapısını çözmeye yönelik çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmaktadır.

2.2.5.1 Mikroorganizmalar

Virüsler

Rhinovirüs, influenza ve parainfluenza virüsleri en sık rinosinüzite neden olan viral ajanlardır. Viral ARS ile postviral ARS arasındaki ilişki için belirgin kanıtlar olduğu halde KRS ile arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. 2015 yılında Knr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çalışmaya katılan antrokoanal polip spesmenlerinin %53,8'inde, nazal polip spesmenlerinin %15,1'inde ve

sağlıklı insanlardan alınan alt konka örneklerin %5,8'inde HPV DNA pozitif bulunmuştur. HPV 16, % 62'lik bir oranla antrokoanal poliplerde baskın viral ajan olarak tespit edilmiştir (43). Benzer şekilde adenovirus, herpes simpleks ve EBV'nin de inflamasyona yol açarak rinosinüzit etyolojisinde yer aldığı düşünülmüştür (44). Ancak bu konuda çalışmalar devam etmesine rağmen virüslerin kronik inflamasyona sebep olabileceğine ya da nazal polip gelişimine yol açabileceği konusunda yeterli kanıt yoktur.

Bakteriler

Sağlıklı paranazal sinüsler steril olarak düşünülürken, yeni yöntemlerle yapılan çalışmalarda steril olmadığı bakteri kolonizasyonunun bulunduğu tespit edilmiştir (45). The Human Microbiome Project tarafından bunun geçici bir kolonizasyon olmayıp fonksiyonel bir bakteri topluluğu oluşturdukları gösterilmiştir (46). Sinüs kültürlerinde bakteri üremesi halen patolojik bir durum olarak kabul edilse de bu bakteri popülasyonunun en azından bir kısmının yüzey epiteline immün fonksiyonlarda yardımcı olarak, bariyer görevi görerek, metabolik fonksiyonlarda rol alarak, gastrointestinal sistemde ve üst solunum yolunda olduğu gibi bir ilişki içinde olması mümkündür (47).

Vestibülden alınan örnekler moleküler tekniklerle çalışıldığında temel olarak stafilokok ve korinebakteriyum türlerinin baskın olduğu gösterilmiştir (48). Bu iki bakteri ailesinin birbirleriyle antagonist ilişki içinde oldukları görülmüştür (49). Aynı zamanda *S. aureus* ile *S. epidermidis* benzer şekilde kolonizasyon için yarıştıkları bilinmektedir (50). Yapılan çalışmalar bu kolonizasyon yapan

bakterilerin, doğal immün sistemle etkileşerek üst solunum yolundaki fizyolojik regülasyonda önemli rollerinin olabileceğini göstermiştir (51).

Süperantijen

Süperantijenler, T hücrelerini normal antijenlere göre daha az spesifik şekilde uyarıp T hücrelerinin non spesifik ve toplu olarak, büyük miktarlarda sitokin salmalarına sebep olan bir antijen grubudur. S. Aureus; stafilokok enterotoksini üreterek besin zehirlenmesi(SAEs) ve toksik şok sendromu toksin-1(TSST-1) üreterek de toksik şok sendromuna neden olabilen süperantijenler üretebilmektedir.

S. aureus batı ülkelerinde polipli kronik sinüzitte en sık tespit edilen patojendir. Bachert ve arkadaşları tarafından 2001 yılında s. auerusun kolonize olup süperantijen toksin üreterek lokal eozinofilik inflamasyonu arttırdığı ve polip gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (52). Mukozaya verilen stafilokokkal enteretoksin B (SEB) ile 24 saat geçtikten sonra IL1-1Beta, TNF alfa, IFN gama, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği ve nazal polipli hastalarda bu inflamatuvar mediatör artışının sağlıklı insanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (39). “Stafilokokkal Süperantijen Hipotezi” adı verilen bu hipotezi destekleyen çalışmalarla S. Aureus kolonizasyonunun tek başına neden olmasa da polipli KRS’lerin en azından bir kısmında patogeneizde rol aldığı görülmüştür (53).

Biyofilm

Biyofilmler, koruyucu bir ekstrasellüler matriks içerisinde yerleşmiş bakteri topluluklarından oluşan organize yapılardır. Biyofilmler bakteriyi konak defansından ve antibiyotiklerden korumaya yaramaktadır (54). Biyofilmlerden salınan bakteriler aracılığıyla kronik rinosinüzitin akut alevlenmelerinin gerçekleştiği düşünülmektedir (55). KRS popülasyonunda yapılan farklı çalışmalarda muhtemelen kullanılan tekniklerin farklılığı nedeniyle %30 ile %100 arasında biyofilm varlığı gösterilmiştir (56, 57). Biyofilmlerin konakçı defansında zayıflamaya ve tedaviye dirençte etkili olduğu bilinmekle birlikte polip oluşum sürecinde rollerinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Fungal Enfeksiyonlar

Yeni tanı teknikleriyle mantarların hem nazal polipozisli hastalarda hem de kontrol grubunda %100'e yakın olarak bulundukları tespit edilmiştir (58). Kontrol grubunun aksine KRS'li hastalarda doku eozinofilisi de izlenmiştir (58). Bu çalışmalar sonucunda "Kronik Rinosinüzit Mantar Hipotezi" öne sürülmüştür. Küf alerjisine neden olan *Alternaria* gibi mantarların, eozinofillerin IL-8 sentezlemesine neden olduğu ve sellüler adhezyon için gerekli eozinofil reseptörlerinin aktive ettiğinin gösterilmesiyle bu hipoteze ilgi artmıştır (59). *Alternaria*'nın IgE ilişkili sistemik reaksiyondan bağımsız olarak eozinofilik hava yolu inflamasyonunu indükleyebildiği gösterilmiştir (60). Ancak bu bulgular ışığında yapılan çalışmalarda intranazal antifungaller tedavide denenmesine rağmen sonuçlar yüz güldürücü değildir (61). AFRS dışında nazal polipozis

etyolojisinde “Mantar Hipotezi”ne verilen destek azalmıştır ve bu ilişkiyi netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.5.2. Alerji

Ig E ilişkili alerji uzun zamandır nazal polipozis etyolojisinde rol aldığı düşünülen mekanizmalardan biridir. Alerjik rinitte, sinüs ostiumundaki alerjik inflamasyonun ostiumu tıkayarak mukus birikimi ve sinüs inflamasyonuna yol açabileceği öne sürülmüştür. Alerji Th2 yolağıyla ilişkili olarak meydana gelir ve benzer bir immün yanıtın nazal polipozis gelişiminde rol aldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (40, 52). Dentritik hücreler ve naif CD4 T lenfositler aracılığıyla antijenik yabancı proteinlere karşı duyarlılık oluşur ve antijen spesifik Th2 lenfositler ve IgE salgılayan plazma hücreleri oluşur. Sonraki karşılaşmalarda antijen uyarısıyla mast hücre yüzeylerine IgE bağlanması sonucu mast hücrelerinin granülleri boşalır ve sonrasında da eozinofil gibi hücrelerin göçüne neden olan Th2 sitokin salınımı meydana gelir. Th2 lenfositlerden salınan IL-5 ve IL-13 sitokinleri, polip dokusunda normale göre yüksek tespit edilmiş olup benzer şekilde eozinofilik inflamasyon hem polip dokusunda hem de atopide saptanmıştır. Mast hücreleri ve bazofillerin de doku miktarları eozinofil miktarıyla korele olarak yükselmektedir. Mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerin Ig E ilişkili alerjik yanıtta rol aldıkları bilindiğinden, polip dokusunda da yüksek oranlarda bulunmaları polipozis patogenezinde Th2 ilişkili inflamasyonun etkili olduğunu göstermektedir. Fakat nazal polipozis ve alerji arasında ortaya kurulan bu indirekt ilişkiye yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (47).

Normal popülasyonda nazal polipozis prevalansı ortalama %1-4 olarak belirlenirken (21, 22), alerjik rinitli hastalarda polipozis sıklığı %0,5 - 4,5 olarak değişmektedir (2, 3, 6). Nazal polipozisli hastalardaysa alerji prevalansı %10 (62) ile %64 (20) arasında değişmektedir. Bunların aksine atopinin nazal polipozisli hastalar arasında daha yaygın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (4, 6).

Klinik olarak KRS ile AR semptomları benzer, ancak AR semptomları daha hafiftir. Alerjik rinit, KRS'nin birçok tipinde aktif olan aynı efektör hücreleri, sitokinleri ve inflamatuvar aracıları paylaşan, sinonazal mukozal inflamasyonun sadece bir mekanizması olarak görülebilir. Varılabilecek en mantıklı sonuç alerjik rinitin, çoğu KRS hastasında görülen sinonazal inflamasyona değişken derecede fakat nispeten hafif süperempoze bir sorun olarak ele alınması gerektiğidir (1).

2.2.5.3. Anatomik Varyasyonlar

Nazal polipoziste paranazal sinüslerin anatomik olarak yeniden şekillenmesinin şiddeti bilgisayarlı tomografi görüntülemesiyle belirlenebilmektedir. Fakat paranazal sinüsler ve septumdaki hangi farklılıkların (konka bülloza, haller hücresi, septum deviasyonu vb.) patofizyolojide etkili olduğu net olarak gösterilememiştir (63, 64).

Jain ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sınırlı inflamasyonun bulunduğu hastalarda pansinüzit ve kontrol grubuna göre daha fazla anatomik varyasyonun görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bu çalışmadan anatomik varyasyonların osteomeatal komplekste inflamasyona ve sınırlı bir hastalığa neden

olurken diffüz nazal polipoziste primer mukozal hastalığın ön planda olduğu sonucu çıkarılabilir (65). Ancak bu konunun daha net olarak anlaşılması için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.5.4. Genetik Faktörler

KRS, çok sayıda genetik ve çevresel faktörden etkilenen kompleks bir rahatsızlıktır. Nazal polipozisin aynı ailede sıklıkla görülmesi nedeniyle olası genetik faktörler araştırılmaktadır. Rugina ve arkadaşlarının yaptığı 224 hastalık bir çalışmada aynı ailede NP görülme oranı %52 olarak bulunmuştur (66). Ancak ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda iki kardeşte her zaman polip geliştiği gösterilememiştir (67). KRS ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda odak nokta, KRS patofiziolojisiyle doğuştan gelen immünitinin rolünü ilişkilendirmektir. Bugüne kadar NP'li KRS ile ilişkili 3 adet genetik varyant tespit edilerek replike edilmiştir. Bunlar IL-1 α (68), TNF- α (69) ve AOA' dir (70). Nazal polipoziste IL-22 polimorfizmi (71), alfa 1 antitripsin (AAT) gen (SERAPINA-1) heterozigot durumu (72) , IL-1 reseptör ilişkili kinaz 4 (IRAK4) (73) polimorfizmi gösterilmiş ancak teyit edilememiştir.

Pek çok çalışmada belirli HLA (insan lökosit antijeni) allelleri ve nazal polipozis arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Luxenberg ve arkadaşları nazal polipozis ve HLA-A74 arasında ilişki olduğunu göstermiştir (74). Molnar-Gabor ve arkadaşları tarafından, HLA-DR7DQA1*0201 ve HLA-DR7-DQB1*0202 haplotipi taşıyan bireylerde nazal polip gelişme olasılık oranının 2-3 kat fazla olduğu raporlanmıştır (75).

Nazal polipozisli hastaların bir alt grubu olan Samter triadı olan hastalarda 5 genin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Samter triadının en karakteristik genlerinden biri periostindir (POSTN) ve kontrol grubuna daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (76).

5 yaşın üzerindeki Kistik Fibrozis hastalarının yaklaşık %25-40'ında KRS ve NP bulunmaktadır. Kistik fibrozis, 7. Kromozomdaki CFTR geninin mutasyonları nedeniyle oluşur (77). En sık mutasyon olan F508, Avrupa'daki CFTR genlerinin yaklaşık %80'inde bulunmaktadır (78). Jorissen ve arkadaşları F508 homozigositesinin paranazal sinüs hastalıkları için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (79).

2.2.5.5 İnflamatuvar Mediatörler

Sitokinler, büyüme faktörleri, adhezyon molekülleri, prostaglandinler, lökotrienler gibi birçok inflamatuvar mediatörün NP patofizyolojisinde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı nazal polipozis alt tiplerinde farklı inflamatuvar yolların ve sitokin paternlerinin aktif olduğu gösterilmiştir. Polipsiz kronik sinüzitte, Th1 yolağıyla ilişkili sitokinler ön plandayken; polipli kronik rinosinüzitte Th2 yolağıyla ilişkili sitokinler ön plandadır.

Polipli kronik rinosinüzitte IL-4, IL-5 ve IL-13, GATA-3 transkripsiyon faktörü seviyeleri yüksektir (41). Eozinofil ve total Ig E seviyeleriyle birlikte, eozinofilik aktivasyonu gösteren ECP (eozinofilik katyonik protein) seviyeleri de yüksektir (40, 52). Diğer yandan polipsiz rinosinüzitte Th1 sitokinleri, TGF – β

ve reseptörü, INF - γ seviyeleri yüksekken ECP seviyesi düşüktür (40, 80). Ancak bu kesin bir ayrım değildir. Th17, Th21 ve Treg gibi yeni keşfedilen yardımcı T lenfosit fenotipleriyle birlikte durumun daha karışık olduğu ortaya çıkmıştır. Batılı toplumlarda polip dokusunda Th2 yolağı baskınken Asyalı toplumlarda polip dokusunda Th1/Th17 yolağının baskın olduğu, daha az eozinofilik ve daha yoğun nötrofilik infiltrasyonun olduğu gösterilmiştir (52). Benzer şekilde KF'li hastalarda da Th17 yolağı baskındır (52).

IL-5; eozinofil takviyesi, aktivasyonu ve sağ kalımı için önemli bir sitokindir (81). Polip dokusunda eozinofilik inflamasyonun temel belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (82). IL-5 düzeyi yüksek olan nazal polipozisli hastaların, komorbid astım hastası olma ihtimalleri daha yüksektir ve revizyon cerrahiye daha fazla ihtiyaç duymaktadırlar (82). IL-5, eozinofilik inflamasyonda ve dolayısıyla nazal polip gelişimde önemli bir rol oynadığından ciddi hastalarda reslizumab ve mepolizumab gibi monoklonal antikorlar denenmiş ve polip dokusunu küçülttükleri ve kan eozinofil düzeyini azalttıkları gösterilmiştir (83, 84). Aynı zamanda nazal sekresyonlardaki IL-5 seviyelerinin ilaç tedavisine yanıt vermede önemli bir belirteç olduğu görülmüştür (83). IL-4 ve IL-13, tip 2 inflamatuvar yanıtta rol alan önemli sitokinlerdendir. Beraber sinerjik olarak B hücrelerinden IgE sentezini ve epitel hücrelerinden mukus üretimini stimüle ederler. IL-4 ve IL-13 sinyal yolağının durdurulması polip tedavisinde umut verici olarak görülmektedir. Yeni yapılan bir faz 2 çalışmada, IL-4 ve 13 reseptörlerinin alfa subünitlerine bağlanan bir monoklonal antikor olan dupilumab denenmiş ve 16 haftadan sonra belirgin klinik ve radyolojik iyileşme izlenmiştir (85). IL-25,

IL-33 ve TMLP (thymic stromal lymphopoietin) gibi nispeten yeni tanımlanan epitel kaynaklı sitokinlerin de Th2 lenfositler, mast hücreleri ve dentritik hücreler üzerindeki etkileriyle tip 2 inflamatuvar yanıtı yönlendirerek polip gelişiminde etkili olduklarını gösterilmiştir (86, 87). IL-17 ailesinin bir üyesi olan ve IL-17E olarak da bilinen IL-25'in kötü BT skorları ve yüksek kan eozinofil düzeyiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (88). Nazal polipozis oluşturulan ratlarla yapılan bir hayvan deneyinde, IL-25 blokajının polip sayısını, mukus sekresyonunu, tip 2 inflamatuvar yolağını oluşturan sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (89).

Eozinofillerin önemli rol oynadığı Th2 lenfosit aracılı yolakta RANTES, MCP 1/2/3/4 ve eotaksin gibi kemokinler dokuda eozinofillerin toplanmasında önemli rol oynamaktadır (90). Kemokinler sitokinlere göre hedef hücreleri daha spesifik aktive ederler ve hücre migrasyonunda önemli rolleri bulunmaktadır.

Doku Yeniden Biçimlenmesi (Remodelling)

Persistan hava yolu inflamasyonu gibi doku yeniden biçimlenmesi de polip gelişiminde önem arz eden patofizyolojik mekanizmalardan biridir. Doku oluşum ve ardından bozulmasıyla seyreden, doku mimarisinde geçici veya kalıcı değişikliklere yol açan dinamik bir süreçtir. Nazal polipoziste epitelyal hasar ve erozyonlar, bazal membran kalınlaşması, stromal ödem, psödokist oluşumu ve osteit meydana gelir (91). Matriks metalloproteinazlar (MMPs), ekstrasellüler matrikste progresif değişikliklere yol açan, proteolitik aktiviteleri bulunan önemli enzimlerdir. MMP ailesinden özellikle MMP-9 seviyelerinin NP dokusunda

yüksek olduğu gösterilmiştir (92). MMP-9 seviyesiyle hastalığın derecesi ve BT skorları arasında bir ilişki kurulamamıştır (92). Ancak operasyon öncesinde ve sonrasında nazal sekresyonlarda bulunan MMP-9 seviyesinin kötü iyileşme ve polip rekürrensi ile ilişkisi gösterilmiştir (93). Doksisisiklinin polip dokusundaki MMP-9 seviyesini düşürdüğü ve operasyon sonrası iyileşmeyi olumlu etkilediği gösterilmiştir (94).

Periostin, patolojik doku yeniden biçimlenmesinde rol alan bir ekstrasellüler matriks proteinidir. Periostin, epitel hücreleri tarafından IL-4 ve 13'e cevap olarak üretilir ve subepitelyal fibrozise neden olur (95). Periostin, Th2 ilişkili eozinofilik inflamasyonla yakından ilişkilidir ve doku düzeyi IL-5 ekspresyonu ile koreledir. Eozinofilik inflamasyonun ön planda olduğu NP hastalarında, doku periostin düzeyiyle radyolojik bulgular arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (95, 96).

Bu moleküllere ek olarak VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) gibi adezyon moleküllerinin, IGF-1, TGF- β , bFGF (basic fibroblast growth factor) , VEGF (vascular endotelial growth factor), GM-CSF gibi büyüme faktörlerinin TGF - β haricinde nazal polip dokusunda arttığı (TGF- β polip dokusunda azalır) ve patogeneizde yer aldıkları gösterilmiştir (97-99).

Ökazanoidler

Ökazanoidler inflamatuvar ve immünolojik özellikleri bulunan, araşidonik asit (AA) metabolizmasıyla üretilen sinyal molekülleridir (100). Bu yolaktaki anormallikler ile astım duyarlı nazal polipozis yakından ilişkilendirilmiştir. Klasik

ökazonoidlerin farklı özellikleri olan bazı aileleri vardır: prostaglandinler (PGD2, PGE2, PGF2), lökotrienler, prostasiklin (PGF2) ve tromboksan A2. Lökotrienler lipooksijenaz enzimi aracılığıyla üretilirken, diğer üçü siklooksijenaz enzimlerinin (COX 1 ve COX 2) aktivitesiyle üretilirler. Lipoksanlar ve PGE2 anti-inflamatuar etkilere sahipken, diğerlerinin proinflamatuar etkileri vardır. Proinflamatuar lökotrien yolağın aktivasyonu ve anti inflammatuar PGE2 yolağının engellenmesiyle oluşan değişiklikler polipli kronik rinosinüzitte gösterilmiştir (101).

2.2.5.6. İlişkili Hastalıklar

Astım

Havayolu bütünlüğü hipotezinin kabul görmeye başlamasıyla birlikte astım ve nazal polipozisin ilişkili olduğunu gösteren, pek çok epidemiyolojik, patofizyolojik ve histolojik çalışma yapılmış, kanıtlar bulunmuştur (102). NP ve astım sıklıkla beraberdir, ortak inflamasyon ve doku yeniden biçimlenmesi özelliklerini taşırlar. NP dokusundaki IL-5 ve stafilokokkal enterotoksin Ig E (SE) bulunması, komorbid astımla ilişkili olması, havayolunun sistemik bir hastalığı olduğunu ve ortak bir immünolojik kökenleri olduğunu desteklemektedir (82). Non atopik astımda NP prevelansı %13 iken atopik astımda NP prevelansı %5'tir. Genel olarak astım hastalarında NP prevelansı %7'dir (4). Buna karşılık NP'li hastaların %26'sında ve kontrol grubunda %6 oranında astım tespit edilmiştir (22). Nazal polipozisin tedavi edilmesinin astım şiddetini, inhaler steroid,

ihtiyacını ve astımla ilişkili acil servise başvurma sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir (103).

Aspirin Duyarlılığı

Aspirin duyarlılığı, nazal polipozis ve astımın birlikte bulunduğu klinik duruma Samter triadı denmektedir. Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında NP'li KRS mevcuttur (104, 105). Benzer şekilde aspirin duyarlılığı olan hastaların %96'sında paranasal sinüslerde radyolojik bulgular elde edilmiştir (106). Aspirin duyarlılığı olan hastalarda NP ve astım sıklıkla atopik olmayıp 40 yaşından sonra sıklığı artar (1). Aspirin tarafından inhibe edilen COX-1 enzimi eksikliği sonucunda 5-lipooksijenaz enziminin baskın hale gelerek anti inflamatuvar olan prostoglandin E2'nin azalıp, proinflamatuvar lökotrienlerin artmasıyla hastalığın meydana geldiği öne sürülmüştür (47). Araşidonik asit metabolizmasındaki bu değişiklikler sonucunda PG/LT imbalansı meydana gelmekte ve havayolunda eozinofilik inflamasyonun karakteristik özelliklerinin görüldüğü bir durum oluşmaktadır. Eozinofilik inflamasyonun kilit molekülleri olan IL-5 ve eotaksin seviyelerinin bu hastalarda arttığı gösterilmiştir (107).

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, 7. kromozomdaki "CFTR" adlı bir gendeki mutasyon sonucu oluşan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (77). Bu mutasyon nedeniyle siklik adenosin monofosfat (cAMP) kontrolündeki klor kanallarında işlev bozukluğu meydana gelmektedir. Klor kanallarındaki işlev bozukluğu, salgı bezleri ve solunum epitel hücrelerinde fonksiyon bozukluğu oluşturmaktadır.

Bunun sonucunda tuz dengesi bozulur, havayolunda yapışkan sekresyonlar meydana gelir. 5 yaşın üzerindeki Kistik Fibrozis hastalarının yaklaşık %25-40'ında KRS ve NP bulunmaktadır. Çocuklardaki bilateral NP genellikle KF'nin bir belirtisi olup, KF hastalarının çoğunda sinonazal inflamasyon vardır. Rinosinüzit, ter testi normal veya sınıra yakın olup CTFR geninde hafif mutasyonu olan atipik KF hastalarında başvuru semptomu olabilmektedir (108).

Primer Siliyer Diskinezi

İmmotil siliya sendromu olarak da bilinen, otozomal resesif geçişli, solunum epitelinde mikrotübüler yapıda, dynein kolundaki işlev bozukluğuna sekonder gelişen siliyer fonksiyon bozukluğudur. Primer siliyer diskinezili hastaların yaklaşık %50'sinde situs inversus ve bronşiektazi de görülür. KRS'nin de eklenmesiyle birlikte bu tablo Kartegener sendromu olarak adlandırılır. PSD insidansı yaklaşık olarak 1/15.000'dir (109). Siliyer disfonksiyonun en sık nedenidir. Medikal ve cerrahi tedaviye yanıt vermeyen pediatrik KRS olgularında akla gelmelidir.

2.3. Oksidan Stres

Moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal veya reaktif oksijen partikülleri (ROP) ismi verilmektedir. Bu moleküller diğer moleküler yapılarla çok kolayca elektron alış verişini yaparak reaksiyona girebilmektedir. Serbest radikaller; negatif yüklü, pozitif yüklü veya nötral olabilmektedir. Pek çok türde serbest radikal olmakla birlikte en sık lipid yapılarla oluşurlar. Serbest radikaller bağışıklık sistemi hücrelerinden özellikle nötrofil ve

makrofaj fonksiyonları için gerekli olsa da fazla üretimi doku hasarına neden olmaktadır. Serbest radikaller hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi önemli bileşenlerle reaksiyona girerek yapılarının bozulmasına neden olurlar.

Biyolojik sistemlerde nitrik oksit (NO), hidroksil radikali (OH⁻), süperoksit anyonu (O₂⁻), radikal olmayan hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi moleküller oksidatif strete en çok öne çıkan moleküllerdir. Hidrojen peroksit çiftlenmemiş elektronu bulunmadığından radikal değildir. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri terimi bu moleküllerin tamamı için ortak kullanılmaktadır. Organizmadaki pek çok anabolik ve katabolik işlemler sırasında meydana gelen reaksiyonlarda moleküler düzeyde kaçışlar olur ve bu sırada reaktif oksijen partikülleri oluşur (110). Organizmada oksijenli solunum, iskemi, hemoraji, travma, intoksikasyon, ilaçlar, inflamasyon hücrelerinden salınma, metabolik hastalıklar, sigara ve yaşlılık gibi nedenlerle reaktif oksijen partikülleri meydana gelir.

2.3.1. Antioksidanlar

Organizmada bulunan okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyebilen maddelere antioksidan, bu sisteme de antioksidan savunma adı verilir. Antioksidanlar, belirli bir düzeyi aşmış reaktif oksijen partiküllerine müdahale etmekte ve onları inaktif hale getirmektedir. İnsanda bulunan temel hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz

(GSH-PX) iken; hücre dışı antioksidanlar serüloplazmin, albümin, haptoglobin, bilirubin, beta–karoten, transferrin, E ve C vitaminleridir.

2.3.1.1. Hücre İçi Antioksidan Savunma

Süperoksit dismutaz süperoksiti (O_2^-) hidrojen peroksit'e dönüştürür. İnsan vücudunda 3 izoenzimi bulunur. SOD1; bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren, sitozolde bulunan homodimerik bir enzimdir (111). SOD2; mitokondride faaliyet gösteren, mangan (Mn) içeren homotetramerik bir enzimdir (111). SOD3; bu aileden en son keşfedilen homotetramerik bir enzimdir. Hücre dışı ortama salınır, ekstrasellüler matrikste görev yapar. Heparine yüksek afinitesi vardır (111). Katalaz (CAT) peroksizomlarda yer alan, hidrojen peroksiti suya çeviren tetramerik bir proteindir. Glutasyon peroksidaz (GSH-PX) lipid peroksitleriyle, hidrojen peroksiti detoksifiye eder. Selenyum içerir. Bu enzimlere ek olarak E ve C vitaminleri de hücre içi antioksidan savunmada görev yapar.

2.3.1.2. Hücre Dışı Antioksidan Savunma

Hücre dışı ortamda antioksidan enzimlerin aktivitesi sınırlıdır. Esas olarak serüloplasmin, albümin, haptoglobin, bilirubin, beta–karoten, transferrin, E ve C vitaminleri, sistein, alfa-1 antripsin görev alır. Hücre dışı ortamda hidrojen peroksit ve süperoksit radikali serbest demir ve bakır iyonu varlığında hidroksil grubu gibi tehlikeli moleküllere dönüşebilmektedir. Transferrin gibi demir bağlayan proteinler bu demir iyonlarını bağlı hale getirerek organizmaya zarar vermelerini önlemektedir. Serüloplazmin ve albümin benzer bir etkiyi bakır iyonlarını bağlayarak göstermektedir. Hücre dışı ortamda antioksidan etkinlik bu

şekilde metal iyonlarının serbest radikallerle reaksiyona girmelerinin önlenmesiyle sağlanır. Tüm hücre dışı ortamlarda antioksidan enzimlerin miktarı aynı değildir. C vitamini düzeyi akciğer alveollerinde, plazmaya göre daha yüksektir. Transferrin, serüloplazmin ve albümin plazmada daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Organizmada belli bir düzeye kadar olan reaktif oksijen moleküllerinin artışı, antioksidan sistemler tarafından dengelenmektedir. Eğer bu denge bozulursa oluşan oksidan stres hücrelerdeki organelleri ve hücre zarının yapısını, mitokondrilerdeki organik solunumu ve elektolit dengesini bozarak, hücrelerin potasyum kaybını artırarak, ekstrasellüler matriksin önemli yapıtaşlarından olan kollajenleri yıkarak organizmaya zarar vermeye başlar.

2.3.2 Protein Oksidasyonu Belirteçleri

Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan temel mekanizmalar protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, nitrotirozin (NT) oluşumu, metal katalizli protein oksidasyonu sonucu protein karbonil (PCO) oluşumu ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) oluşumudur. Protein oksidasyonu için hidroksil radikali ile birlikte süperoksit radikali ve hidroperoksitin varlığı gereklidir. Bu reaktif oksijen ürünleri varlığıyla yan zincirlerin oksidasyonu, protein iskeletinin oksidasyonu ile protein fragmentasyonu ve protein-protein çapraz bağlarının oluşumu meydana gelir. Bütün amino açıl yan zincirleri potansiyel olarak oksidatif modifikasyona uğrayabilmektedir. Bu nedenle pek çok farklı oksidatif protein oluşumuna bağlı olarak protein oksidasyonunu ölçecek genel bir belirteç bulunmamaktadır. Bazı

protein modifikasyonları çok sayıda aminoasit bakiyesinde değişikliğe yol açarken, bazı modifikasyonlar oldukça spesifikdir. Spesifik modifikasyonlar proteinin küçük bir kısmında değişikliğe yol atıklarından fonksiyonları daha az etkilerler. Genel modifikasyonlara Thr, Arg, Lys ve Pro aminoasitlerinin yan zincirlerinin 4hidroksi-2-nonenal ile reaksiyonu sonucunda oluşan PCO’lar, spesifik modifikasyonlara ise tirozinin ditirozine dönüşümü örnek olarak gösterilebilir.

PCO grupları lipit peroksidasyon ürünlerine göre daha stabil olduğundan ve daha erken oluştuğundan oksidatif stres belirteci olarak kullanılabilirler. PCO grupları malondialdehit ve glutatyon dislfite göre kan dolaşımında daha uzun süre kalırlar. PCO düzeylerinin belirlenmesi, protein oksidasyonu için duyarlı ve güvenilir olarak kabul görmüş bir yöntemdir.

2.3.3. İleri Protein Oksidasyon rnleri (AOPP)

Oksidatif proteinler oksidatif stresin hassas belirteçleridir. Hücre fonksiyonlarına katılırlar ve inflamasyon mediatörü gibi davranırlar. Son yıllarda protein oksidasyonunun yeni bir belirteci olarak popülerlik kazanan ileri protein oksidasyon rnleri (AOPP, advanced oxidation protein products), oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından değerli bir belirteçtir. AOPP, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleridir. Witko-Sarsat ve arkadaşları 1996 yılında kronik üremik hastaların plazmasında ilk kez tanımladılar (112). Mononükleer fagositleri aktive ederek, monositler ve nötrofiller arasında ilişki sağlayan bir mediatörü gibi davrandığı da gösterilmiştir

(112). Yakın zamanda AOPP'nin kronik böbrek yetmezliğinde majör üremik toksin olduğu, tip 2 diyabet ve ateroskleroz gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (113-115). AOPP'nin endoplazmik retikulum stresiyle ve fibrozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (116).

Günümüzde proteinlerin oksidatif modifikasyonlarının pek çok hastalığın etyolojisinde yer aldığı ve hastalığın şiddetiyle korele olarak düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak protein oksidasyonu, protein fonksiyon bozukluğu ve bunların hastalıkla olan neden-sonuç ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Giderek artan sayıda çalışma bu ilişkiyi netleştirmeye yönelik olarak yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarının inceleme ve değerlendirmeleri Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13/03/2017 tarih ve 06 numaralı onayıyla yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine Mart 2017 – Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran, anamnez ve fizik muayenesi ile nazal polipli kronik sinüzit tanısı konulan endoskopik muayenesi ile tanısı doğrulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar astım, alerji, inflamatuvar ve granüloamatöz hastalıklar açısından sorgulanmıştır. İnflamatuvar ve granüloamatöz hastalıkları bulunan hastalar, araştırılan moleküllerin doku değerlerine olabilecek etkileri nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma grubuna en az 4 hafta sistemik veya lokal tedavi almamış, endoskopik sinüs cerrahisi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar tanı anında endoskopik muayene yapılarak endoskopik olarak evrelendirilmiş ve tomografi sonuçlarına göre de Lund-Mackay evrelemesi yapılmıştır. Çalışma grubu hastalarından operasyon sırasında polip dokularından örnek alınmıştır. Kontrol grubu ek bir hastalığı olmayan, kronik sinüzit öyküsü olmayan, konka problemleri nedeniyle cerrahi müdahale planlanan hastalardan oluşturulmuştur. Konka cerrahisi planlanan hastalardan operasyon sırasında konka örneği alınmıştır. Kontrol grubu ve çalışma grubuna dahil edilen hastalar önceden bilgilendirilmiş ve gönüllü olur onam formları alınmıştır.

Çalışmada kullanılan nazal poliplerin endoskopik evrelemesi Tablo 1’de gösterilmiştir (117).

Tablo 1: Nazal poliplerin endoskopik evrelemesi

Evre 0	Orta meatusta polip yok
Evre 1	Orta meatusta sınırlı polip mevcut
Evre 2	Orta meatusu kaplayan polip mevcut
Evre 3	Orta meatustan protrüde polip mevcut
Evre 4	Nazal kaviteyi tamamen dolduran diffüz nazal polipler

Çalışmada nazal polipozisli hastalarda tomografik evreleme için Lund-Mackay evreleme sistemi kullanıldı.

Tablo 2: Lund-Mackay evreleme sistemi

	Sol	Sağ
Osteomeatal kompleks		
Maksiller sinüs		
Anterior etmoid sinüs		
Posterior etmoid sinüs		
Sfenoid sinüs		
Frontal sinüs		

Lund-Mackay evreleme sisteminde paranazal sinüslerin opaklaşması temel alınarak sol ve sağ taraf ayrı ayrı değerlendirilir. Osteomeatal kompleks dışındaki diğer üniteler için normal görünüm 0 puan, parsiyel opasifikasyon 1 puan, total opasifikasyon 2 puan değerlendirilir. Osteomeatal kompleks ise farklı olarak açıksa 0 puan, kapalıysa 2 puan olarak sınıflandırılır. 0 ile 24 arasında bir puan elde edilerek evrelendirme tamamlanır.

Çalışma grubundaki hastalarda NP'e bağlı yaşam kalitesi için skor değerlendirmesi Vizüel Analog Skorlama (VAS) ile yapılmıştır. Hastalara her bir şikâyetleri için 0 ile 10 arasında bir puan vermeleri istenmiştir. Puanlama sistemi Tablo 3'te bulunmaktadır (118).

Tablo 3: Yaşam kalitesi puanlaması değerlendirme anahtarı

VAS	Belirti ciddiyeti
1	Şikâyet yok
2	
3	
4	Hafif, katlanılabilir şikâyet
5	
6	
7	Orta derece, günlük hayatı bozan şikâyet
8	
9	
10	Günlük hayatı ciddi derecede bozan şikâyet

Çalışma grubundaki hastalardan genel anestezi altında endoskopik sinüs cerrahisi yapılırken polip dokusu alınıp, doku temizlendikten sonra sıvı nitrojen tankı ile soğuk zincir oluşturularak -85 °C’de saklanmıştır. Kontrol grubundaki genel anestezi altında septoplasti ve konka cerrahisi yapılan hastalardan alınan sağlıklı alt konka mukoza örnekleri de aynı şekilde sıvı nitrojen tankı ile soğuk zincir oluşturulduktan sonra -85 °C’de saklandı. Dokular -85 °C’de ependorf tüpü içerisinde saklanmıştır.

Çalışma grubu için 35 hasta, kontrol grubu için de 24 hastadan örnek alındı. Ancak alınan dokuların yetersizliği, hemolizli örnekler, saklama koşullarından kaynaklanan sorunlar ve sıvı nitrojen ile soğuk zincir oluşturulurken yaşanan aksaklıklar nedeniyle uygun koşulların sağlanamadığı örnekler çıkarılarak çalışma grubuna 30, kontrol grubuna 18 hasta dahil edildi.

3.1. Kullanılan Gereçler ve Cihazlar

- pH metre (Jenway)
- Hassas terazi (Radwag)
- Manyetik Karıştırıcı, Otomatik Pipetler ve Cam Pipetler
- Soğutmalı santrifüj (Hermle, Z 323K)
- Sıcak su banyosu
- Vorteks (Heidolph)
- Homojenizatör (Heidolph, Diax 900)
- Spektrofotometre (Libra S70 marka; Biochrom Ltd, Cambridge,

England)

Şekil 1: Spektrofotometre (Libra S70 marka; Biochrom Ltd, Cambridge, England)



Şekil 2: Soğutmalı Santrifüj (Hermle, Z 323K)



Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Dipotasyum fosfat (K_2HPO_4), monopotasyum fosfat (KH_2PO_4), ksantin, EDTA, nitrobluetetrazolium (NBT), sodyum karbonat (Na_2CO_3), bovine serum albümin (BSA), oksidaz (XO), amonyum sülfat, bakır klorür ($CuCl_2$), kloroform, etanol, sodyum hidroksit (NaOH), bakır sülfat ($CuSO_4$), sodyum potasyum tartarat (Na-K tartarat), folin ciocalteu's fenol (folin çekolte), potasyum iyodür (KI), asetik asit ve kloramin T; SOD aktivitesinin, AOPP düzeylerinin ve dokudaki protein miktarının belirlenmesi için kullanılan kimyasallardır.

3.2.Yöntemler

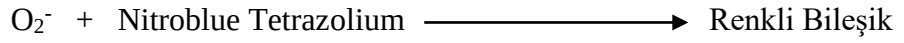
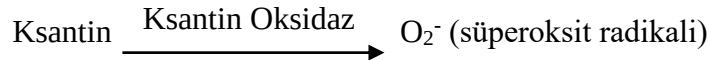
3.2.1.Polip ve Kontrol Dokularında SOD aktivitesinin ölçümü

Dokulardaki SOD aktivitesi, Sun ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntemle göre belirlenmiştir (119).

Yöntemde, ksantin, ksantin oksidaz ile süperoksit radikalleri (O_2^-) üretir ve ortaya çıkan radikaller, nitroblue tetrazolyum (NBT) ile reaksiyona girerek renkli bir bileşik oluştururlar. Öte yandan, süperoksit dismutaz enzimi, ortamdaki süperoksit radikallerini (O_2^-) ortadan kaldırarak bu reaksiyonu engeller ve dokuda daha fazla süperoksit dismutaz aktivitesi varsa, oluşan renkli bileşik miktarı daha az olmakta ve bu durum da spektrofotometre tarafından ölçülen absorbans değerinin daha küçük bir değer olmasına yol açmaktadır.

Dokulardaki SOD aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesinin 560 nm dalga boyunda ölçülmesi ile belirlenmiştir. Spektrofotometrik ölçümler Libra S70 marka (Biochrom Ltd, Cambridge, England) spektrofotometre cihazı kullanılarak

yapılmıştır. SOD aktivitesi sonuçları U/mg protein olarak belirtilmiştir. Metoda göre, 1 ünite (1U) süperoksit dismutaz aktivitesi, nitroblue tetrazolyumun indirgenme oranında %50 inhibisyona neden olan enzim miktarı olarak tanımlanır.



SOD aktivitesinin ölçümünde kullanılan reaktifler:

- PBS (fosfat tamponu solüsyonu, pH: 7,4)
- Stok ksantin çözeltisi: 3mmol/L
- EDTA: 0,6 mmol/L
- Nitrobluetetrazolium (NBT): 150 µmol/L
- Na₂CO₃: 400 mmol/L
- Bovine Serum Albumin (BSA): 1g/L
- Ksantin oksidaz enzimi (XO)
- Amonyum sülfat
- CuCl₂: 0,8 mmol/L
- Kloroform
- Etanol

Ksantin oksidaz (XO) enzim çözeltisinin hazırlanması: XO enzim çözeltisinden 1/100 (v/v) oranında 2M amonyum sülfat çözeltisi ile karıştırılarak dilüsyon yapılır.

Reaktif Karışımı: 40 ml 10 kat dilüe edilmiş stok ksantin çözeltisi, 20 ml EDTA, 20 ml NBT, 12 ml Na₂CO₃ ve 6 ml BSA karıştırılır.

Kloroform/etanol: 3/5 (v/v)

SOD aktivitesinin ölçülmesi:

Kontrol ve polip dokuları hassas terazide tartıldı. Tartılan dokuların üzerine ağırlık/volüm (w/v) 1/10 olacak şekilde fosfat tamponu (PBS) eklendi. Daha sonra dokular homojenizatör aracılığıyla homojenize edildi. Elde edilen doku homojenatları 5000g'de (7000 rpm) 30 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant 1/1 (v/v) oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) karışımı ile karıştırıldı. Süpernatana kloroform/etanol karışımının ilavesi sonrasında +4°C'de 5000g'de (7000 rpm) 2 saat süresince santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatanda süperoksit dismutaz aktivitesi ölçümü yapıldı. Yine bu süpernatanda Lowry metodu ile protein tayini yapıldı.

Tablo 4: Deneyin yapılışı

	Kör	Numune
Reaktif Karışımı	2,9 ml	2.9 ml
Numune	————	50 µL
Distile Su	50 µL	————
Ksantin Oksidaz (XO) çözeltisi	50 µL	50 µL

Tüplere tablodaki belirtilen miktarlar konulduktan tüpler 25°C’de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında tüplere 0,8 mM CuCl₂’den 1 ml eklendi ve tüpler karıştırıldıktan sonra spektrofotometrede 560 nm’de distile suya karşı okutuldu.

SOD aktivitesinin hesaplanması:

$$\frac{(\text{Körün absorbansı} - \text{Numunenin absorbansı})}{\text{Körün Absorbansı}}$$

1 Ünite (1U) SOD aktivitesinin %50 inhibisyon yaptığı dikkate alınarak hesaplama yapıldı. SOD enzimi aktivitesi ölçümü ile elde edilen sonuçlar Lowry yöntemi ile saptanan doku protein miktarına bölünerek sonuçlar U/mg protein olarak hesaplanmıştır.

3.2.2. Polip ve Kontrol Dokularında AOPP Düzeyinin Ölçümü

Dokulardaki AOPP düzeyleri Witko-Sarsat ve arkadaşları ile Çakatay U. arkadaşları tarafından belirlenen spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (120, 121).

AOPP Düzeyinin Ölçümünde Kullanılan Reaktifler:

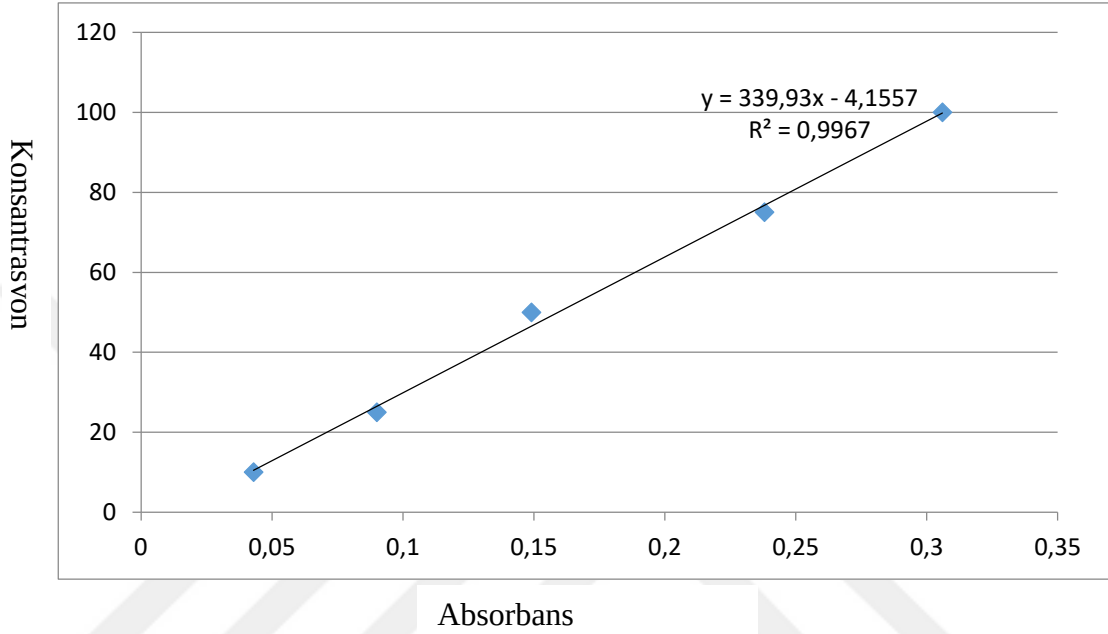
- PBS (fosfat tamponu solüsyonu, pH: 7,4)
- 1,16 M KI (Potasyum iyodür)
- Asetik asit %100
- Kloramin T (0 – 100 µM arasındaki konsantrasyonlarda standart

olarak hazırlandı.)

Kontrol ve polip dokuları hassas terazide tartıldı. Tartılan dokuların üzerine ağırlık/volüm (w/v) 1/10 olacak şekilde fosfat tamponu (PBS) eklendi. Daha sonra dokular homojenizatör aracılığıyla homojenize edildi. Elde edilen doku homojenatları 5000g'de(7000 rpm) 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edildi. Süpernatantlardan AOPP düzeyi ölçümü yapıldı.

200 µL süpernatant fosfat tamponu solüsyonu (PBS) ile 1:5 (v:v) oranında olacak şekilde dilüe edildi. Üzerine 10 µL potasyum iyodür (KI) ve 20 µL asetik asit eklendi. Sonrasında; tüplerin vortekslenmesinin ardından spektrofotometrik ölçümler PBS'e karşı 340 nm dalga boyunda yapıldı. Standart olarak Kloramin T kullanıldı. Kloramin T standart konsantrasyonları 0-100 µM arasında olacak şekilde hazırlandı ve kloramin T standartları numuneler gibi çalışıldı. Kloramin T'yi standart olarak kullanarak oluşturulan standart eğrisinden numunelerin sonuçları hesaplandı ve AOPP düzeyleri aynı süpernatantlarda Lowry metodu ile protein tayini de yapılarak nmol/mg protein olarak belirlendi.

Grafik 1: Dokulardaki AOPP düzeyinin hesaplanmasında kullanılan kloramin-T standart eğrisi



3.2.3. Dokulardaki Protein Miktarının Tayini (Lowry Metodu ile)

Dokulardaki protein miktarının tayini Lowry yöntemi ile belirlenmiştir (122).

Lowry metodunun prensibi:

Proteinlerin alkali ortamda Cu^{+2} ile kompleks oluşturarak, folin çekolte fenol (folin-ciocalteau phenol) reaktifini (fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini) indirgemesi sonucu mavi-mor renkte ürün oluşturması esasına dayanmaktadır. Protein konsantrasyonu; oluşan rengin koyuluğu ile doğru orantılıdır.

Lowry Metodu ile Protein Tayininde Kullanılan Reaktifler:

- %2'lik Na_2CO_3 içinde 0,1 N'lik NaOH (A_1)

- %1'lik CuSO₄ (B₂)
- %2'lik Na-K tartarat (B₁)
- Folin ciocalteu's fenol (folin çekolte)
- Bovine Serum Albumin (BSA): 1 mg/ml (standart olarak

kullanılmıştır.)

C solüsyonu: 0,5 ml B₁ + 0,5 ml B₂ + 16,5 ml A

Folin çekolte: 1 hacim folin çekolte + 1 hacim distile su

Tablo 5: Lowry metoduyla protein tayini çalışma tablosu

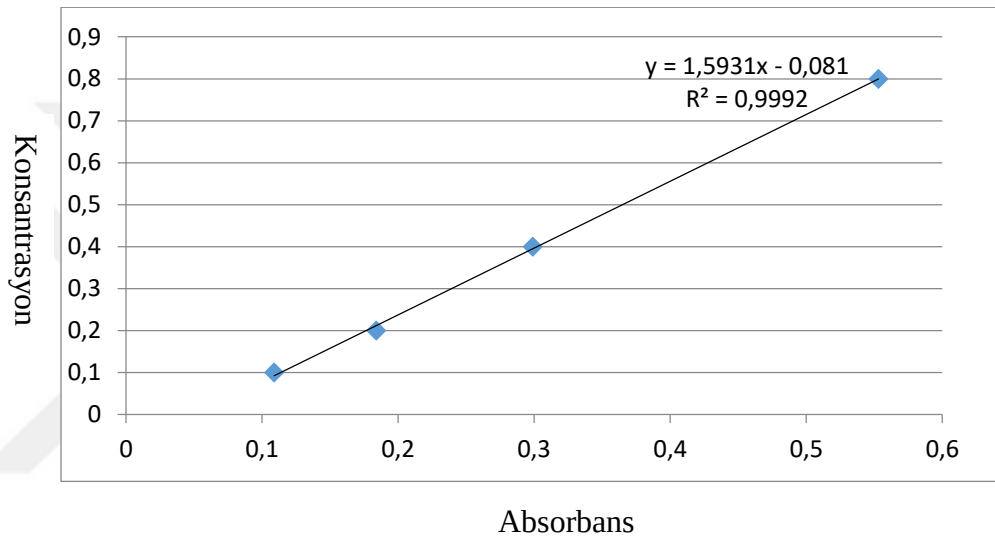
	BSA	Numune	Distile Su	C solüsyonu
Kör	————	————	100 µL	2 ml
Standart 1	20 µL	————	80 µL	2 ml
Standart 2	40 µL	————	60 µL	2 ml
Standart 3	80 µL	————	20 µL	2 ml
Numune	————	20 µL	80 µL	2 ml

Tüplere tabloda belirtilen miktarlar konur ve tüpler vorteksenerek tüp içeriği karıştırılır. 15 dakika beklenir. Ardından tüplere 200 µL folin çekolte eklenir ve iyice vorteksenir. 1 saat karanlık bir ortamda inkübasyona bırakılır. Sonrasında 750 nm dalga boyunda köre karşı spektrofotometrede okutulur. Sonuçlar mg/ml olarak saptanır.

Lowry protein tayini için standart olarak 0-0.8 mg/mL konsantrasyonlarında bovine serum albumin hazırlanmış ve bu standartlara ait

absorbans değerleri ölçölerek standart eğrisi (absorbans-konsantrasyon eğrisi) çizilmiştir.

Grafik 2 : Lowry metodu ile protein tayini için standartlardan elde edilen eğri



3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 23.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States) programı kullanılmıştır. Veriler SPSS programına girilmiş ve sonrasında analizler yapılmıştır.

İstatiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, yüzde dağılımı), numerik verilerin değerlendirilmesinde veriler parametrik olarak dağılmadığından Mann-Whitney U testi ve korelasyonları değerlendirmek

amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. SONUÇLAR VE BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan hastalardan 19'u (%63,3) erkek iken 11'i (%36,7) kadın olarak gözlenmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastalardansa 10'u (%55,6) erkek 8'i (%44,4) kadın olarak gözlenmiştir.

Çalışma grubunun yaş ortalaması $44,6 \pm 12,57$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $29,39 \pm 6,87$ olarak gözlenmiştir.

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	19/11	10/8
Yaş Ortalaması	$44,6 \pm 12,57$	$29,39 \pm 6,87$

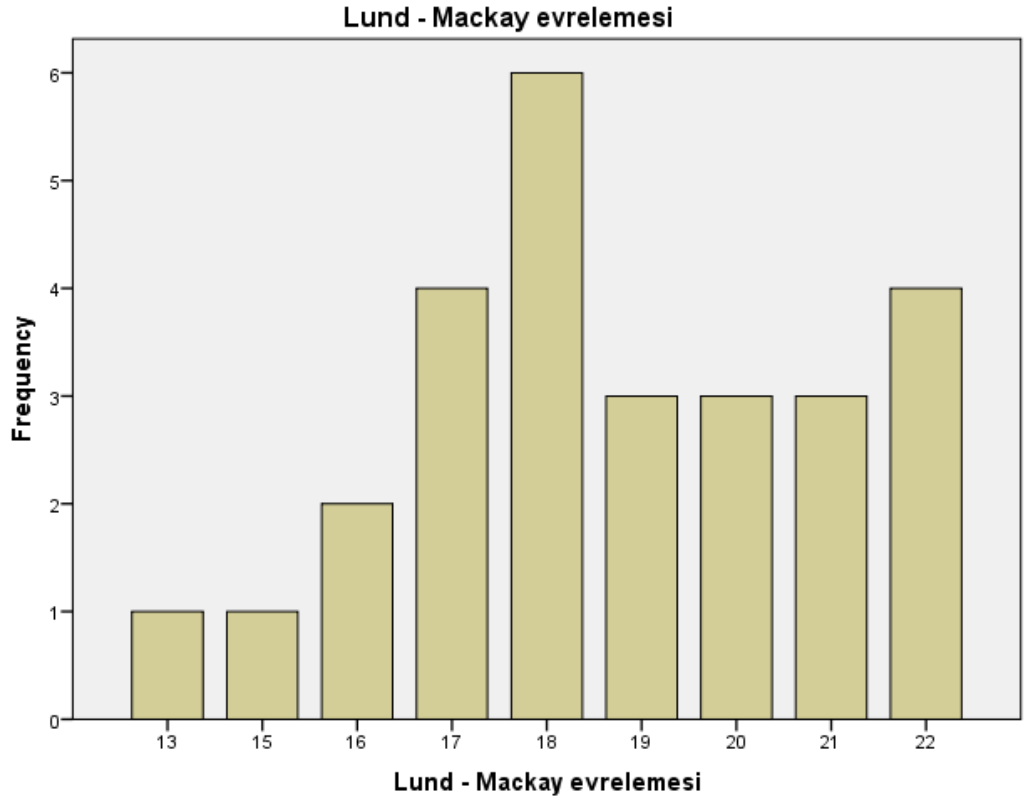
Nazal polipozis hastalığına bağlı yaşam kalitesi VAS ile değerlendirilmiştir. Ortalama yaşam kalitesi VAS değeri 8,6 olarak bulunmuştur. Hastalığın belirti verme süreleri incelendiğinde ortalama belirti verme süresi $4,73 \pm 2,53$ yıl olarak bulunmuştur. Hastaların şikâyetleri sorgulandığında en sık şikâyetin burun tıkanıklığı (%96,6), ikinci en sık şikâyetin koku alma bozukluğu (%80) olduğu gözlenmiştir.

Çalışma grubunda yer alan 30 hastadan 3 hastada astım olduğu, 6 hastanın ise Samter triadına sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışma grubu hastaları sistemik hastalık açısından sorgulandığında 3 hastada hipertansiyon, 1 hastada koroner

arter hastalığı olduğu gözlenmiştir. Hastalardan 3 tanesi daha önce nazal polipozis nedeniyle opere olduğundan Lund – Mackay skorlamasına ve ilgili istatistiklere dahil edilmemişlerdir.

Çalışma grubunda bilgisayarlı tomografilerine göre Lund – Mackay evrelemesi yapılan 27 hastanın ortalama değeri $18,67 \pm 2,32$ olarak bulunmuştur. Grafik 3'te hastaların evrelerine göre histogram grafiği gösterilmektedir.

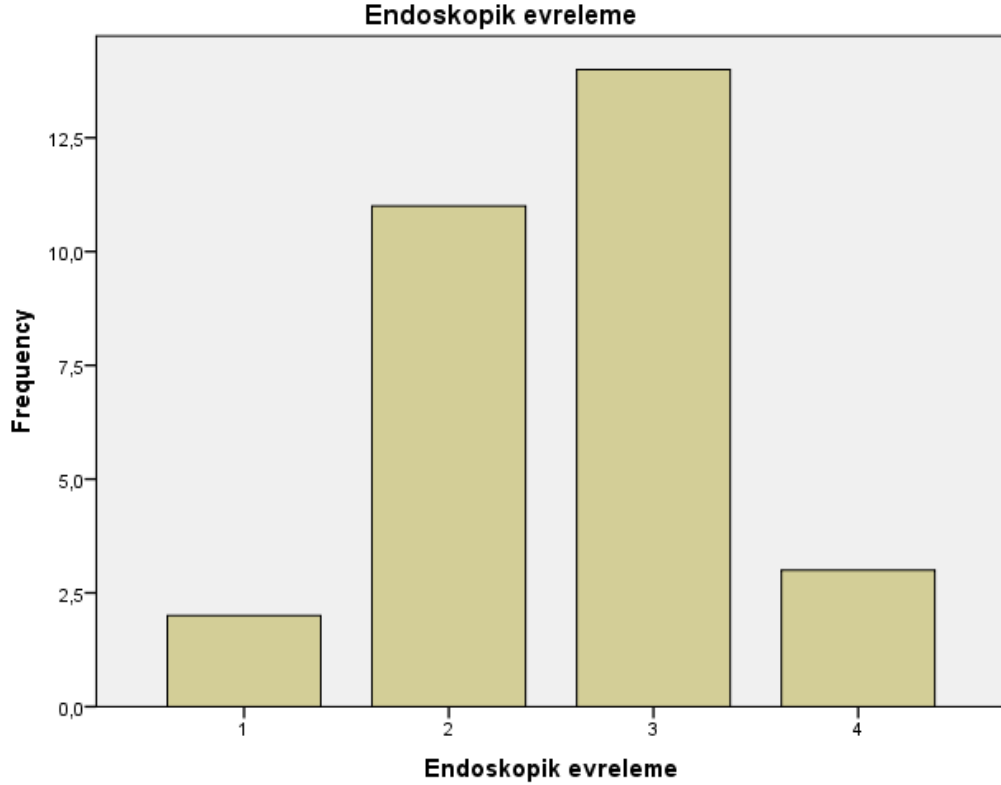
Grafik 3: Çalışma grubu hastalarının Lund – Mackay evreleme grafiği



Çalışma grubundaki hastalara yapılan endoskopik evrelemede 2 hasta evre 1 (%6,7), 11 hasta evre 2 (%36,7), 14 hasta evre 3 (%46,7), 3 hasta evre 4 (%10)

olarak gözlenmiştir. Grafik 4'te hastaların endoskopik evrelerine göre dağılım grafiği gösterilmektedir.

Grafik 4: Çalışma grubu endoskopik evreleme grafiği



Çalışma grubundaki hastaların ortalama AOPP doku düzeyi $4,22 \pm 2,19$ ve ortanca değeri 3,68 iken, kontrol grubundaki hastaların ortalama AOPP doku düzeyi $3,11 \pm 1,41$ ve ortanca değeri 2,72 olarak ölçülmüştür. Aralarındaki fark istatistik olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$)

Çalışma grubundaki hastaların ortalama doku SOD düzeyi $41,6 \pm 31,12$ ve ortanca değeri 31,6 iken, kontrol grubundaki hastaların ortalama doku SOD düzeyi $62,75 \pm 32,31$ ve ortanca değeri 54,63 olarak ölçülmüştür. Aralarındaki fark istatistik olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$)

Tablo 7: Çalışma grubu doku AOPP ve SOD düzeyleri

Çalışma Grubu	Doku AOPP Düzeyi	Doku SOD Düzeyi
1. Hasta	2,35	53,15
2. Hasta	2,69	89,00
3. Hasta	3,07	68,26
4. Hasta	4,46	127,94
5. Hasta	2,51	62,75
6. Hasta	3,33	55,53
7. Hasta	3,21	27,30
8. Hasta	2,00	43,63
9. Hasta	7,62	7,66
10. Hasta	3,12	41,59
11. Hasta	5,13	103,51
12. Hasta	4,14	18,84
13. Hasta	5,79	30,43
14. Hasta	2,79	18,40
15. Hasta	3,86	31,53
16. Hasta	5,57	24,91
17. Hasta	3,72	20,64
18. Hasta	13,61	40,58
19. Hasta	3,01	26,55
20. Hasta	2,78	13,15
21. Hasta	4,24	40,75
22. Hasta	4,02	33,33
23. Hasta	3,27	115,70
24. Hasta	3,52	9,31
25. Hasta	3,79	23,41
26. Hasta	3,64	31,82
27. Hasta	2,97	17,80
28. Hasta	6,70	18,69
29. Hasta	5,22	20,17
30. Hasta	4,51	31,68

Tablo 8: Kontrol grubu doku AOPP ve SOD düzeyleri

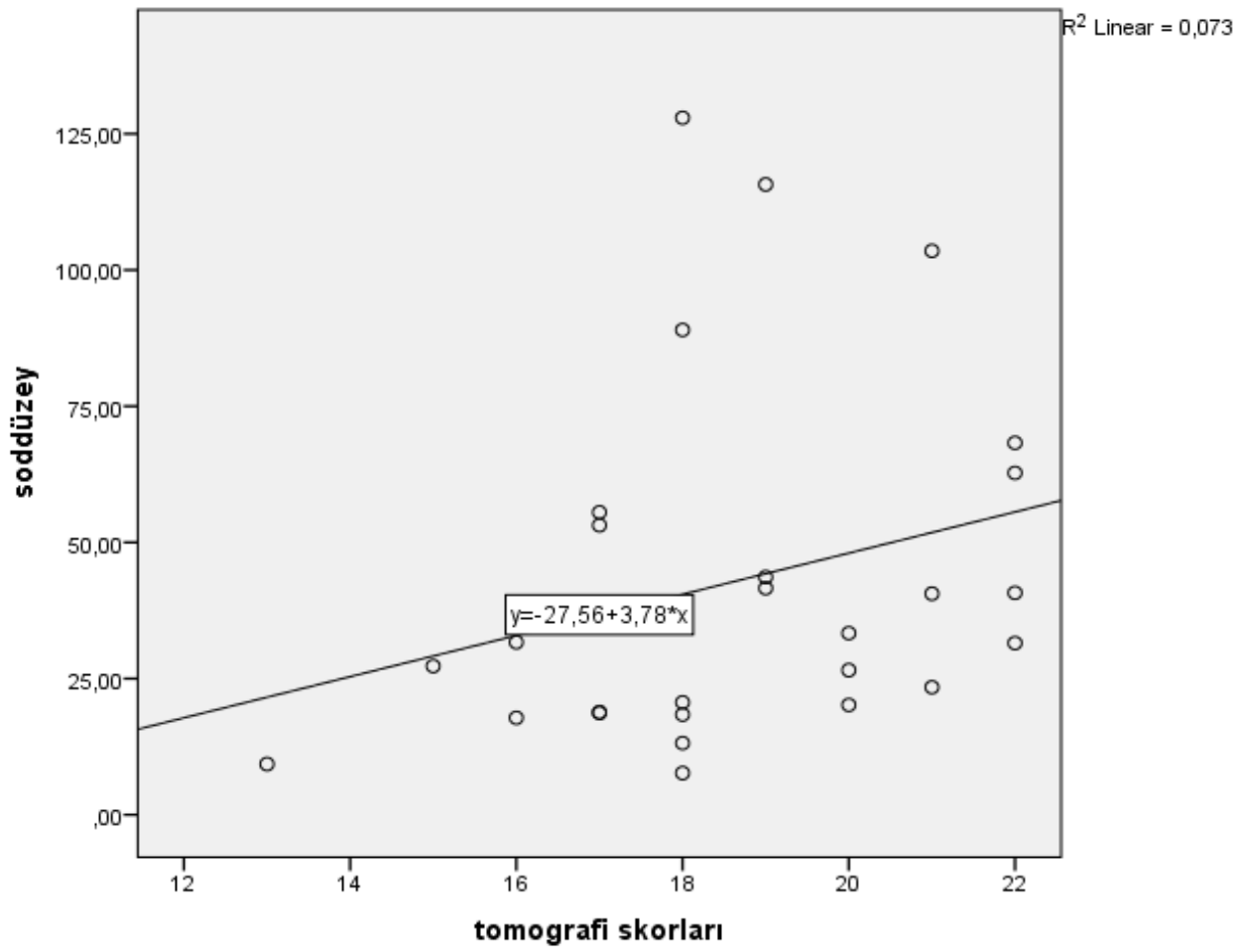
Kontrol Grubu	AOPP	SOD
1. Hasta	2,10	32,65
2. Hasta	1,23	91,31
3. Hasta	3,31	142,03
4. Hasta	6,76	53,32
5. Hasta	1,79	23,77
6. Hasta	4,33	91,55
7. Hasta	4,95	70,21
8. Hasta	2,62	51,50
9. Hasta	2,81	57,52
10. Hasta	1,97	45,49
11. Hasta	3,17	55,88
12. Hasta	3,91	20,24
13. Hasta	1,85	28,69
14. Hasta	2,16	78,38
15. Hasta	2,74	115,12
16. Hasta	2,70	77,85
17. Hasta	5,15	40,67
18. Hasta	2,54	53,39

Astımı olan NP’li hastalarla astımı olmayanlar değerlendirildiğinde SOD ve AOPP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı şekilde Samter triadı olan hastalarla, Samter triadı olmayan hastalar değerlendirildiğinde SOD ve AOPP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. ($p>0,05$)

Nazal polipozisi olan hastaların VAS skoru ile AOPP düzeylerinin arasında korelasyon bulunamamıştır. Aynı şekilde VAS skoru ile hastaların SOD düzeylerinin arasında korelasyon bulunamamıştır. ($p>0,05$)

Lund – Mackay tomografi skorlarıyla hastaların AOPP düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Nazal polipozisli hastaların Lund – Mackay skoru ile SOD düzeyleri arasında düşük orta derecede korelasyon gözlenmiştir. ($p<0,05$)

Grafik 5: SOD düzeyi ile Lund – Mackay skoru korelasyon grafiği



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik rinosinüzit nazal kavite ve sinüslerin inflamasyonu ile karakterize, bulguların 12 haftadan uzun sürdüğü duruma denir (1). KRS acil doktorlarından, göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz ve KRS'ye bağlı ciddi komplikasyonlarda yoğun bakım doktorlarına kadar uzanan bir yelpazede pek çok branştan hekimlerin günlük pratiklerinde sıkça karşılaştıkları bir hastalıktır. Kronik rinosinüzit eşlik eden polip varlığına göre polipli kronik rinosinüzit ve polipsiz kronik rinosinüzit olarak ikiye ayrılır (1). KRS ve özellikle de polipli kronik rinosinüzit tedavisinin zor olması, sık nüks etmesi nedeniyle dikkati çekmektedir. Polipli KRS etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamaması ve tedavisinde karşılaşılan nüks problemleri nedeniyle toplumlara da önemli ölçüde ekonomik yük getirmektedir.

Yapılan çalışmalarda prevelansının % 1-4 arasında değiştiği gözlenmiştir (15, 17, 23). NP'li hastalarda yapılan kimi çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre daha sık görülürken, cinsiyetler arasında farklılık bulunmadığını öne süren yayınlar da mevcuttur. Johansson ve arkadaşlarının 2003'te İsveç'in Skovde şehrinde yaşayan ve randomize seçilen 1900 kişide yaptıkları çalışmada erkek/kadın oranı 2,2 olarak gözlenmiştir (21). Klossek ve arkadaşlarının 2005'te, Fransa'da, 10.033 kişiyle yaptıkları NP prevelans çalışmasında cinsiyetler arasında fark gözlenmemiştir (22). Bizim çalışmamızda 30 hastanın 19'u erkek (%63,3), 11'i kadın (36,7) olarak gözlemlendi. Erkek/kadın oranı 1,72 olarak tespit edildi. Kontrol grubuna dahil edilen 18 hastanın 10'u (%55,6) erkek 8'i (%44,4) kadın olarak tespit edildi. Klossek ve arkadaşlarının 2005'te yaptıkları çalışmada

NP'li hastaların ortalama yaşını $49,4 \pm 17,6$ ve ortalama semptom süresini $22,4 \pm 15,7$ yıl olarak tespit etmişlerdir (22). Settipane 1996 yılında yaptığı bir çalışmada NP'li hastaların ortalama başlangıç yaşının 42 olduğunu ve 50 yaşında pik yaptığını belirtmiştir (4). Bizim çalışmamızdaysa NP'li hasta grubunun ortalama yaşının $44,6 \pm 12,57$ ve hastaların ortalama semptom süresinin $4,73 \pm 2,53$ yıl olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı literatürle uyumlu olmakla birlikte, semptom süresinin daha kısa olması; çalışmanın epidemiyolojik olmamasından dolayı nispeten küçük bir grupta çalışılması, ülkelerin sağlık sistemleri ve kültürel farklılıklarla açıklanabilir.

Havayolu bütünlüğü hipotezinin yıllar içinde kabul görmesiyle astım ve NP ilişkisini gösteren çok sayıda epidemiyolojik, moleküler ve genetik çalışma yapılmıştır. NP ve astım sıklıkla beraberdir, benzer histolojik ve inflamasyon özelliklerini taşırlar. Settipane 1996 yılında yaptığı çalışmada non atopik astımda NP prevelansını %13, atopik astımda NP prevelansını %5 ve tüm astım hastalarında NP prevelansını %7 olarak belirtmiştir (4). Buna karşılık Klossek ve arkadaşları NP'li hastaların %26'sında ve kontrol grubunda %6 oranında astım tespit etmiştir (22). Awad ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada nazal polipozisin tedavi edilmesinin astım şiddetini, inhaler steroid, ihtiyacını ve astımla ilişkili acil servise başvurma sıklığını düşürdüğü göstermişlerdir (103). Nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığının birlikte bulunduğu duruma Samter triadı denmekte olup, aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında nazal polipozis bulunmaktadır (104, 105). Aspirin duyarlılığı olan hastaların %96'sında paranazal sinüslerde KRS ilişkili radyolojik bulgular izlenmiştir (106). Aspirin

duyarlılığı olan hastalarda NP ve astım sıklıkla non-atopik olup 40 yaşından sonra sıklığı artar (1). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunda yer alan 30 hastadan 3 hastanın astım (%10), 6 hastanın (%20) ise Samter triadına sahip olduğu gözlenmiştir.

Polipli KRS genellikle ön etmoid hücrelerden ve orta meatustan köken alan, nazal kavite içerisine doğru protrüde olan benign mukozal oluşumlarla karakterize bir hastalıktır. Poliplerin nazal kavitede kapladığı yer ve eşlik eden inflamasyondan dolayı hastalarda burun tıkanıklığı, koku alma bozukluğu, burun ve geniz akıntısı gibi problemlere yol açabilmektedir.

Nazal polipozis klinik çalışmalarda endoskopik olarak nazal kavitede kapladığı alana göre genellikle 4 evrede incelenmektedir (123). Evrelemenin 3 veya 5 gruba da ayrıldığı yöntemler olsa da aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmadığından ve 4 gruplu evre daha yaygın kullanıldığından bizim çalışmamızda kullanıldı. Johansson ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada hastaların endoskopik evrelemesinin semptom şiddetiyle korele olmadığını belirtmişlerdir (124). Benzer bir sonuç Ryan ve arkadaşları tarafından da 2011 yılında gösterilmiştir (125). Lund – Kennedy endoskopik skorum sistemi de oldukça yaygın kullanılmasına karşın nazal polipe spesifik olmaması nedeniyle çalışmamızda kullanılmadı (126). Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki hastalara yapılan endoskopik evrelemede 2 hasta evre 1 (%6,7), 11 hasta evre 2 (%36,7) , 14 hasta evre 3 (%46,7), 3 hasta evre 4 (%10) olarak gözlemlendi.

Çalışmada nazal polipozisli hastaların radyolojik evrelemesi için Lund – Mackay evreleme sistemi kullanıldı. Lund-Mackay evreleme sisteminde paranasal sinüslerin opaklaşması temel alınarak sol ve sağ taraf ayrı ayrı değerlendirilir. Radyoloji evreleme için farklı evreleme teknikleri de bulunsa da 1980’lerde Lund ve Mackay tarafından klinik araştırmalar için geliştirilen bu sistem yaygın olarak kullanılmaktadır (127). İlk geliştirildiğinde endoskopik skorum ve semptom skorum da içerse de yıllar içinde popülerlik kazanan radyolojik evreleme olmuştur. Radyoloji eğitimi gerektirmemesi, opaklaşmanın parsiyel veya total olmasına göre skorumun kolay olması ve klinisyenler arasında güven probleminin olmaması testin avantajlarından (128). Ashraf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rinolojik olmayan şikayetlerden dolayı çekilen tomografilerde normal Lund – Mackay skoru ortalaması 4,3 olarak tespit edilmiştir (129). Bundan dolayı sinüs cerrahisi yapılacak bir hastanın minimum skorunun 4 olması önerilmektedir. Hopkins ve arkadaşları tarafından 2007’de yapılan bir çalışmada Lund- Mackay evrelemesinin, bir semptom skorum sistemi olan Sinonazal Outcome Test (SNOT-22) sonuçları ile korele olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak cerrahi sonrası semptomların azalması, komplikasyon oranları ve revizyon cerrahi gereksinimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışma grubumuzda yer alan 30 hastadan 3 tanesi daha önce cerrahi geçirdiği için skorumaya dahil edilmedi. 27 hastanın ortalama Lund – Mackay skoru ise $18,67 \pm 2,32$ olarak bulundu. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi.

Çalışma grubundaki hastaların semptom skorlaması ve yaşam kalitesi değerlendirmesi için Sinonazal Outcome Test 16 (SNOT – 16), SNOT-20, SNOT 22 gibi skorlama sistemleri bulunsa da kolay hasta uyumu sağlaması ve güvenilir sonuç vermesi nedeniyle çalışma grubundaki hastalarda Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. En düşük değer 0 puan, en yüksek değer 10 puan olan bu testte ortalama yaşam kalitesi VAS değeri 8,6 olarak bulunmuştur. Hastaların şikâyetleri sorgulandığında en sık şikâyetin burun tıkanıklığı (%96,6), ikinci en sık şikâyetin koku alma bozukluğu (%80) olduğu gözlenmiştir.

Hastalığın gelişiminde genetik alt yapı, immünolojik etkenler ve anatomik farklılıklar yer aldığından ve etyolojisi multifaktöryel olduğundan etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Altta yatan bu çeşitli faktörler sonucunda ortaya çıkan mukozal hasarla oluşan inflamasyon polip oluşumuna zemin hazırlar. Hastalığın oluşumundaki temel faktör kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyonun oluşumunda fungal hipotez, stafikokkal süperantijen hipotezi, hijyen hipotezi, genetik yatkınlık gibi farklı hipotezler öne sürülmüştür. Ancak hiçbir hipotez tek başına hastalığı açıklayamamaktadır. Nazal polipoziste maksimum cerrahi ve medikal tedavi kombinasyonlarına rağmen nüks oranları halen yüksektir (130, 131).

Polipler; yüzeyini çevreleyen respiratuar epitel, kalınlığı değişebilen bazal membran, ödemli glandların, inflamatuvar hücrelerin ve diğer stromal yapıların bulunduğu bir stromadan oluşurlar. Sitolojisi incelendiğinde ön planda eozinofiller olmak üzere mast hücreleri, lenfositler ve plazma hücrelerinin hastalığın gelişiminde rol aldıkları gösterilmiştir. KRS tipine göre sitolojik

özellikler farklılık göstermektedir. Polipli KRS’de eozinofiller ön plandayken, polipsiz KRS ve kistik fibrozisli hastalarda nötrofiller öne çıkan hücre tipidir (34). Ancak toplumlar arasında da sitolojik özellikler farklılık göstermektedir. Batılı toplumlarda polipli KRS’de eozinofil oranı %80’lere kadar çıkarken, Asyalı toplumlarda eozinofil oranı %50’lere kadar düşmektedir (35). Bu hücre göçüyle birlikte yoğun bir sitokin salınımı meydana gelir ve inflamatuvar süreç giderek artarak devam eder. Polipli kronik rinosinüzitte IL-4, IL-5 ve IL-13, GATA-3 transkripsiyon faktörü seviyeleri yüksektir (41). Eozinofil ve total Ig E seviyeleriyle birlikte, eozinofilik aktivasyonu gösteren ECP (eozinofilik katyonik protein) seviyeleri de yüksektir (40, 52). Özellikle de IL- 5, eozinofillerin aktivasyonunda, dokuya migrasyonlarında yer alan polip gelişimden önemli yeri olan bir sitokindir. IL – 5 seviyesinin beraberinde astım eşlik eden hastalıklarda yüksek olduğu ve tedaviye daha dirençli olduğu gösterilmiştir (82). Nazal polip tedavisinde bu inflamatuvar süreçleri engellemek için başta kortikosteroidler olmak üzere pek çok tedavi kullanılmakta ve yeni tedavi modaliteleri denenmektedir.

Nazal mukozadaki immün yanıtta dentritik hücreler antijen sunan hücre olarak görev yapar ve lokal T lenfositlere sunarlar. Antijen sunumunu takiben duyarlanmamış CD4+ lenfositler kazanılmış immün yanıtın bir parçası olarak T hücre gruplarından birine farklılaşırlar. Bunlar Th1, Th2, Th17 ve indüklenabilir T regülatuar hücrelerden meydana gelir. Her bir Th alt grubu için karakteristik bir sitokin salınım paterni oluşur ve uygun efektör yanıtı aracılık ederler. Yapılan çalışmalar beyaz ırkta polipsiz KRS’nin daha yüksek INF- γ seviyeleri ile Th1’e kayan bir hastalık olduğuna, polipli KRS’nin ise artmış IL-5 seviyeleriyle birlikte

Th2 ye kayan bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (40). Polipli KRS’de T regülatuar hücrelerin eksikliğine dair çalışmalar da mevcuttur (41). Batılı toplumlarda polip dokusunda Th2 yolağı baskınken Asyalı toplumlarda Th1/Th17 yolağının baskın olduğu, daha az eozinofilik ve daha yoğun nötrofilik infiltrasyonun olduğu gösterilmiştir (42). KF’li hastalarda da benzer şekilde Th17 yolağı baskındır (42).

Moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal veya reaktif oksijen partikülleri (ROP) ismi verilmektedir. Bu moleküller diğer moleküler yapılarla çok kolayca elektron alış veriş yaparak reaksiyona girebilmektedir. Serbest radikaller; negatif yüklü, pozitif yüklü veya nötral olabilmektedir. Pek çok türde serbest radikal olmakla birlikte en sık lipid yapılarla oluşurlar. Serbest radikaller bağışıklık sistemi hücrelerinden özellikle nötrofil ve makrofaj fonksiyonları için gerekli olsa da fazla üretimi doku hasarına neden olmaktadır. Serbest radikaller hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat, DNA gibi önemli bileşenlerle reaksiyona girerek yapılarının bozulmasına neden olurlar. Reaktif oksijen partikülleri sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin hücre içi ve hücre dışı etkileriyle üretilebilir. Reaktif oksijen partikülleri için esas kaynak aerobik solunum olsa da polimorfonükleer lökositler inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ROP üretebilmektedir. Polip dokusundaki eozinofiller, makrofajlar, lenfositler ve nötrofillerin yüksek düzeyde bulunması potansiyel olarak reaktif oksijen partiküllerinin de yüksek düzeylerde olabileceğini göstermektedir. Oksidatif stresin astım, alerji, kronik tonsillit, ülseratif kolit gibi

pek çok kronik inflamatuvar hastalığın gelişimindeki potansiyel rolü gösterilmiştir (9, 10).

Biyolojik sistemlerde nitrik oksit (NO), hidroksil radikali (OH⁻), süperoksit anyonu (O₂⁻), radikal olmayan hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi moleküller oksidatif strese en çok öne çıkan moleküllerdir. Hidrojen peroksit çiftlenmemiş elektronu bulunmadığından radikal değildir. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri terimi bu moleküllerin tamamı için ortak kullanılmaktadır. Organizmadaki pek çok anabolik ve katabolik işlemler sırasında meydana gelen reaksiyonlarda moleküler düzeyde kaçışlar olur ve bu sırada reaktif oksijen partikülleri oluşur (110). Organizmada oksijenli solunum, iskemi, hemoraji, travma, intoksikasyon, ilaçlar, inflamasyon hücrelerinden salınma, metabolik hastalıklar, sigara ve yaşlılık gibi nedenlerle reaktif oksijen partikülleri meydana gelir.

Serbest oksijen radikallerinin vücuttaki etkileri çeşitli enzimatik ve non enzimatik mekanizmalarla dengelenmeye çalışılır. Süperoksit dismutaz süperoksit anyonunu hidrojen peroksite çevirir. Katalaz, hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya dönüştürür. . Glutasyon peroksidaz; selenyum içeren lipid peroksitleriyle, hidrojen peroksiti detoksifiye eden bir enzimdir. Bu enzimler dışında E ve C vitaminleri de hücre içi antioksidan dengenin sağlanmasında önemli rol oynarlar. Hücre dışı antioksidan savunmadaysa sistein, albümin, serüloplasmin, haptogloblin, bilirubin, beta-karoten, transferrin, E ve C vitaminleri, alfa-1 antripsin gibi moleküller enzimlere göre daha fazla görev alırlar.

Vargas ve arkadaşları 2013 yılında oksidatif stresle major depresyon ve nikotin bağımlılığının ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma için 150 sigara içen ve 191 sigara içmeyen kişi seçmişlerdir. Hastaların serum AOPP, MDA, fibrinojen konsantrasyonları, homosistein, nitrik oksit ürünleri, sedimentasyon ve CRP değerlerini karşılaştırmışlardır. Major depresyonu olan ve sigara içen hastalarda oksidan stres parametrelerinin depresyonu olmayan ve hiç sigara içmemiş grubu göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu gruptaki hastaların intihar girişimi, işe gidememe gibi semptomları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla gösterdiğini tespit etmişlerdir (132).

Çalışmamızda nazal polipozis fizyopatolojisinde seviyesinin düşerek rol oynadığını düşünülen bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) ile oksidan stresi belirlemede son yıllarda sıkça çalışılan ve daha önce polip dokusunda çalışılmamış olan ve polip dokusunda arttığı düşünülen ileri düzey oksidasyon ürünleri (AOPP) spektrofotometre yöntemi ile çalışıldı. Çalışma grubundaki hastalarda operasyon sırasında polip dokusundan örnek alındı. Kontrol grubundaki hastalardan yine konka cerrahisi yapılırken örnek alındı. Polipli hastaların sağlıklı görünen nazal mukozalarından örnek alınması tercih edilmemiştir. Nazal polipozis sadece sinüslerle sınırlı olmayan aynı zamanda tüm nazal mukozayı etkileyen sistemik bir hava yolu hastalığı olduğundan kontrol grubuna polipozisli hastaların konka örnekleri dahil edilmemiştir.

Süperoksit dismutaz, süperoksiti (O_2^-) hidrojen peroksit'e dönüştürür. İnsan vücudunda 3 izoenzimi bulunur. SOD1; bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren, sitozolde bulunan homodimerik bir enzimdir (111). SOD2; mitokondride faaliyet

gösteren, mangan (Mn) içeren homotetramerik bir enzimdir (111). SOD3; bu aileden en son keşfedilen homotetramerik bir enzim olup, hücre dışı ortama salınır, ekstrasellüler matrikste görev yapar. Heparine yüksek afinitesi vardır (111). SOD, reaktif oksijen partiküllerine karşı hücre içi defans hattının ilk ve en önemli bileşenidir.

2006 yılında Cheng ve arkadaşları 8 NP'li hasta ile konka bülloza nedeniyle opere olan 8 hastadan aldıkları örneklerde SOD izoenzimlerini Western Blot ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemleriyle karşılaştırmışlardır. SOD1 ve SOD 3 izoenzimlerinin polip dokusundaki ekspresyonlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (11).

Oksidatif proteinler oksidatif stresin hassas belirteçleridir. Hücre fonksiyonlarına katılırlar ve inflamasyon mediatörü gibi davranırlar. Son yıllarda protein oksidasyonunun yeni bir belirteci olarak popülerlik kazanan ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP) oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından değerli bir belirteçtir. AOPP, ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleridir. Witko-Sarsat ve arkadaşları 1996 yılında kronik üremik hastaların plazmasında ilk kez tanımlamışlardır. (112). Mononükleer fagositleri aktive ederek, monositler ve nötrofiller arasında ilişki sağlayan bir mediatör gibi davrandığı da gösterilmiştir (112). 2016 yılında Bochi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada in vitro olarak oluşturulan bir ortamda nötrofiller tarafından salınan hipoklorik asitin (HOCl) kollajen ile etkileşime girdikten sonra AOPP oluştuğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada AOPP'ye dönüşen kollajenlerin ortamda bulunmasıyla apoptozisin arttığını, canlı hücre sayısının azaldığını ve AOPP'nin

bu etkilerinin deneysel ortamda alfa-tokoferol (E vitamini) ile önlenebildiğini tespit etmişlerdir (133). 2017 yılında Rao ve arkadaşları, renal fibrozis ve jinjiva hipertrofisi yapabilen bir immünsüpresan olan siklosporinin jinjiva üzerindeki etkisini ölçebilmek için, 6 hastadan jinjiva doku örneklerini alıp fibroblastları ayırdıktan sonra siklosporin ile inkübe etmişler ve AOPP'nin istatistiksel olarak anlamlı artışını göstermişlerdir (134). Bu çalışmadan da çıkarılabileceği üzere AOPP doku fibrozisi ve ekstrasellüler matriksin yeniden biçimlenmesinde rol oynamaktadır.

AOPP'nin moleküler bileşimi henüz tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Pek çok kaynakta serumdaki AOPP'nin temel kaynağının albümin olduğunu belirtilmesine karşın Colombo ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada AOPP'nin temel kaynağının oksitlenmiş fibrinojen olduğunu ileri sürmüşlerdir (135).

Venturini ve arkadaşları 2015 yılında 75 metabolik sendromlu hastayla, 20 sağlıklı gönüllüyü oksidan stres açısından karşılaştırmışlardır. AOPP'nin lipid peroksidasyon ürünlerine göre bel çevresi, insülin direnci gibi metabolik sendrom komponentleriyle daha çok ilişkili olduğunu göstermişlerdir (136).

Cao ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, AOPP'nin kronik böbrek yetmezliği hastalarında düzeyinin yükseldiğini, glomerüloskleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis gibi redoks bağımlı yolaklarla ilişkili olduğunu, AOPP'nin kronik böbrek yetmezliği progresyonunda renal patojenik mediatör gibi davrandığını göstermişlerdir. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda

yüksek serum AOPP düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (137).

Doğru ve arkadaşları 2001 yılında 19 NP'li ve 16 konka bülloza nedeniyle opere olan hastada oksidatif strese lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan bir marker olan malondialdehit (MDA) seviyelerini karşılaştırmışlar ve polip dokusunda MDA'nın yüksek olduğunu göstermişlerdir (138).

Colantonio ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları ve oksidan stresin NP gelişimindeki rolü için önemli bir mihenk taşı olan makalelerinde (139) 44 alerjik rinitli hasta, 38 NP'li hastayı ve 20 sağlıklı insandan oluşan kontrol grubunu doku nitrik oksit (NO) düzeyi açısından karşılaştırmışlardır. Polipli hasta grubunda NO düzeyi anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. NO düzeyiyle, poliplerin yaygınlığını gösteren Lund- Mackay skorları arasında korelasyon izlenmiştir. Komplike olmayan alerjik rinitli hastalarda NO seviyeleri yüksekken NP'li hastalarda düşük olduğu tespit edilmiştir. NP'li hastaların tedavileri sonrası NO düzeyinin artıp normal seviyelere yaklaştığı izlenmiştir. Parikh ve arkadaşlarının daha önce yaptıkları bir çalışmada (140) indüklenebilir NO sentaz enziminin NP'li hastalarda daha yüksek olduğunun tespit edilmesine rağmen doku NO düzeyinin düşük olmasını, paranazal sinüslerin NO üretimi için temel kaynak olmasına ve osteomeatal kompleksin obstrüksiyonuna bağlamışlardır.

Okur ve arkadaşları 2006'da 23 NP'li ve 14 kişiden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada nötrofillerde serbest radikal üretimiyle ilişkili bir enzim olan adenoazin deaminaz (ADA) ile lipid peroksidasyon ürünü olan

malondialdehitin (MDA) doku düzeylerine bakmışlardır. Nazal polip dokusunda ADA aktivitesi ile MDA düzeyinin normal konka dokusuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (141).

2013 yılında Okur ve arkadaşlarının yaptıkları 37 NP'li ve 27 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada SOD, GSH-PX, selenyum ve çinkonun doku düzeylerini karşılaştırmışlardır. Çinko, selenyum ve SOD düzeyi nazal polip dokusunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük çıkarken, GSH-PX seviyesinde anlamlı bir farklılık gözlenmediğini belirtmişlerdir (142).

Topal ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada 24 NP'li hasta ve 20 kişiden oluşan kontrol grubunda malondialdehit (MDA) ile nitrik oksit (NO), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve total antioksidan düzeyini (TAS), hastaların nazal lavaj örneklerinde çalışmışlardır. NO düzeyinin nazal konjesyon ile negatif korelasyon gösterdiğini, TAS düzeyinin burun tıkanıklığı ile korele olduğunu, ECP düzeyinin burun tıkanıklığı, konjesyon, rinore ve hastaların VAS skoru ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (143).

2004 yılında Dağlı ve arkadaşları, 31 NP'li hastanın ve 19 septum deviasyonu nedeniyle opere olan hastaların serumlarında antioksidanlar olan retinol, beta-karoten, alfa-tokoferol, askorbik asit ile MDA, SOD, GSHPX ve glutatyon düzeylerini karşılaştırmışlardır. Aynı zamanda MDA, glutatyon ve alfa-tokoferol düzeylerini doku düzeyinde de karşılaştırmışlardır. MDA ve antioksidanların serum ve doku düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptamışlardır. NP’li hastalarda serum ve dokuda antioksidanlar düşük iken MDA yüksek, kontrol grubundaysa tam tersi olarak antioksidanlar yüksek ve MDA düşük olarak ölçülmüştür (144).

Çekin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 26 NP’li hastadan oluşan çalışma grubunda ve 14 kişiden oluşan kontrol grubunda NO, SOD ve MDA’nın doku düzeylerini ölçmüşlerdir. MDA’nın polip doku düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek tespit edilirken, SOD ve NO polip doku düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük çıkmıştır (145).

Mrowicka ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada 20 NP’li hastadan oluşan çalışma grubunda ve 20 kişiden oluşan kontrol grubunda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin eritrosit aktivitelerini, plazma NO düzeyini ve periferik kan dolaşımındaki lenfosit DNA hasarını ölçmüşlerdir. Plazma NO düzeyi NP grubunda anlamlı olarak düşük çıkarken; SOD, CAT ve GPX enzimlerinin eritrosit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit etmişlerdir. Periferik kan dolaşımındaki lenfosit DNA hasarı ise NP hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (146).

Bozkuş ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları 38 NP’li hasta ve 35 kişiden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada total oksidan durumu (Total oxidant status – TOS), total antioksidan durumu (Total antioxidant status – TAS) ve oksidatif stres indeksini (OSİ) karşılaştırmışlardır. 1. Grupta TOS ve OSİ doku düzeyleri serum düzeyine göre anlamlı şekilde yüksekken, TAS doku düzeyinin

serum düzeyine göre anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. 2. gruptaysa TOS, OSİ ve TAS'ın doku ve serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir (147).

Du ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kardiyak operasyonların sonrasında gelişebilen akut akciğer hasarının erken dönemde belirlenmesinde plazma AOPP düzeyinin biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (148).

2011 yılında Sagit ve arkadaşları NP'li hastalarda antioksidanların etkisini ölçmek için 34 NP'li hastayı 2 gruba bölerek, 1. gruba sadece intranazal steroid 2. gruba intranazal steroid ve oral A,C,E vitaminleri ve selenyum vermişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrasında serum SOD, MDA, NO ve myeloperoksidaz ile polip dokusunda SOD ve MDA seviyesini ölçmüşlerdir. Tedavi sonrasında her 2 grupta da MDA'nın düştüğünü ancak ek tedavi olarak antioksidan tedavi alan gruptaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (149).

Lawrance ve arkadaşları 2015'te yaptıkları bir çalışmada SOD'un *Aspergillus fumigatus* ve *Alternaria alternata* mantarlarının neden olduğu inflamasyona olan etkilerini incelemişlerdir. *Aspergillus fumigatus* ve *alternaria alternata* havayolu inflamasyonunun artmasında etkili olduğu düşünülen ve mantar hipotezine dayanak oluşturan organizmalardır. *Alternaria* ve *aspergillus* ile karşılaşan dokularda IL-6 ve IL-8 düzeyleri artmaktadır. Lawrance ve arkadaşları 9 NP'li hasta ve 7 normal insandan aldıkları polip ve nazal mukoza dokularıyla doku kültürleri oluşturduktan sonra *Aspergillus* ve *Alternaria* ile muamele ettikten

sonra çalışma grubundaki örneklere SOD eklemişlerdir. Sonrasında IL-6 ve 8 düzeyleri ölçüldüğünde, SOD eklenen grupta interlökin düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucu fungal etyolojinin ön planda olduğu hasta grubunda SOD'un lokal antioksidan tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (12).

Veyseller ve arkadaşları 2008 yılında 24 NP'li ve 24 normal hastadan oluşan çalışmalarında serum AOPP düzeylerini değerlendirmişlerdir. NP grubunda serum AOPP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek çıkmıştır (150).

Balıkçı ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada effüzyonlu otitis mediası (EOM) olan 25 çocukla, sağlıklı 30 çocuğu orta kulak effüzyonlarında ve plazmalarında bulunan AOPP düzeyleri açısından karşılaştırmışlardır. 2 grup arasında plazma AOPP düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir. Orta kulaktaki effüzyonlardan alınan örneklerde AOPP düzeyi plazmaya göre anlamlı şekilde daha yüksek gözlenmiş ve effüzyonlu otitis medianın AOPP, dolayısıyla oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (151)

Aksoy ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada 40 alerjik rinitli hastayla, 40 sağlıklı gönüllüyü serum AOPP düzeyi yönünden karşılaştırmışlardır. Alerjik rinitli hasta grubunda serum AOPP düzeyi anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır. (152)

Bizim çalışmamızda nazal polipozisli hasta grubundaki hastaların ortalama AOPP doku düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır. ($p < 0,05$) Bu sonuç oksidatif proteinlerin polip dokusunda arttığını, oksidatif stresin polip gelişiminde rol oynadığı hipotezini doğrulamaktadır.

SOD düzeyiyse nazal polipozisli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. ($p < 0,05$) Süperoksit anyonunu (O_2^-) hidrojen peroksite dönüştüren bir enzim olan süperoksit dismutazın kontrol dokusunda daha yüksek olması normal fizyoloji için elzem olan oksidatif stres –antioksidan savunma dengesinin bozulduğunu göstermektedir.

Astımı olan NP’li hastalarla astımı olmayanlar değerlendirildiğinde SOD ve AOPP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı şekilde Samter triadı olan hastalarla, Samter triadı olmayan hastalar değerlendirildiğinde SOD ve AOPP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. ($p > 0,05$)

Nazal polipozisi olan hastaların VAS skoru ile AOPP düzeylerinin arasında korelasyon bulunamamıştır. Aynı şekilde VAS skoru ile hastaların SOD düzeylerinin arasında korelasyon bulunamamıştır. ($p > 0,05$)

Lund – Mackay tomografi skorlarıyla hastaların AOPP düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. Nazal polipozisli hastaların Lund – Mackay skoru ile SOD düzeyleri arasında düşük orta derecede korelasyon gözlenmiştir. ($p < 0,05$)

Bu sonuçlar ışığında AOPP’nin artması ve SOD’un azalmasının nazal polipozis gelişiminde etkili oksidatif stres unsurları olduğu görülmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla AOPP doku düzeyi ilk kez çalışılmıştır. AOPP protein oksidasyonunu gösteren bir unsur olarak polipozis gelişim sürecinde doku düzeyi artmaktadır. SOD antioksidan savunmada görevli bir enzim olarak polipozisli hastalarda normal nazal mukozaya göre daha düşük izlenmektedir. Oksidatif stresin polipozis gelişimde neden mi sonuç mu olduğu henüz tam olarak netlik kazanamamıştır. Polip gelişimi, etkili olduğu düşünülen farklı yolların ortak sonucu olarak değerlendirildiğinde bazı hastalarda polip fizyopatolojisinde oksidatif stresin daha ön planda olması muhtemeldir. Ortaya atılan hipotezlerin ortak noktasıysa farklı etkenlerle gelişen kronik inflamasyon sonucunda polip oluşumudur.

Farklı yollarda etkili olduğu gösterilen basamakların farmakolojik olarak bloke edilmesi bugüne kadar steroidler haricinde istenen sonucu verememiştir. Cerrahi ve steroid kombinasyonu hastaların bir grubunda etkili olurken, bir grup hastada da sıkça revizyon cerrahiyle birlikte oral veya nazal steroid kullanılması gerekmektedir. Oral steroidler bu hasta grubunda nispeten kısa süreli etki göstermekte ve osteoporoz gibi yan etkileri kullanma sıklığı konusunda önemli bir engel teşkil etmektedir (153). Hastalığın etyolojisi ve etkili olan pek çok yolak dikkate alındığında gelecek yıllarda hastaların bazı moleküler belirteçlere göre gruplandırılması ve bu belirlenen hasta gruplarına göre tedavilerin farklılaşması muhtemeldir. AOPP'nin protein oksidasyonunu gösteren bir marker olduğu düşünüldüğünde, oksidatif stresin ön planda olduğu hastaların tespitinde rol oynayabilir. Oksidatif stresin hastalığın gelişiminde daha etkili olduğu hasta grupları tespit edilebilirse, antioksidan tedaviler bu konuda umut

vaat edici bir tedavi yöntemi olabilirler. Nazal polip etyolojisinin tam olarak aydınlatılması ve yeni tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi amacıyla bu tür çalışmaların daha fazla sayıda yapılması gerekmektedir.



6. ÖZET

Nazal polipozis nazal kavite ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Nazal polipozis etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamaması ve tedavisinde karşılaşılan nüks problemleri nedeniyle toplumlara da önemli ölçüde ekonomik yük getirmektedir. Nazal polipozis tedavisinde, yeterli cerrahi ve maksimum medikal tedaviye rağmen sıklıkla nüksler görülmektedir.

Nazal polipozis farklı etyolojik etkenlerin neden olduğu multifaktöryel bir hastalıktır. Çevresel ve kişiye bağlı etkenlerin birleşimiyle hastalık meydana gelmektedir. Nazal kavite içerisinde kronik inflamasyona neden olan durumlar nazal polip gelişimine zemin hazırlamaktadır. Kronik inflamasyon etyolojide ana faktördür.

Oksidan stresin organizmadaki pek çok inflamatuvar hastalıkla ilişkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Nazal polipozis gelişiminde arttığı farklı çalışmalarla gösterilen ancak fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamayan oksidatif stres, hastalığın gelişimini anlamak açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) ile polip dokusunda arttığını düşündüğümüz ileri düzey oksidasyon ürünlerinin (AOPP) polip dokusu ve sağlıklı nazal mukoza düzeylerini spektrofotometre yöntemini kullanarak belirlemektir. Bildiğimiz kadarıyla AOPP nazal polip dokusunda ilk kez çalışılmaktadır.

İnflamatuvar ve granüloamatöz hastalığı bulunmayan 30 nazal polipli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunuysa alerji, astım, inflamatuvar ve granüloamatöz hastalığı bulunmayan, septum deviasyonu ve konka hipertrofisi nedeniyle cerrahi planlanan 18 hasta oluşturmuştur.

Bizim çalışmamızda nazal polipozisli hasta grubundaki hastaların ortalama AOPP doku düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek çıkmıştır. SOD düzeyiyse nazal polipozisli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır. Sonuç olarak polip dokusunda AOPP düzeyinin normale göre yüksek olup, SOD'un düşük olması oksidan stresin nazal polip gelişiminde rol oynadığını göstermektedir.

7. SUMMARY

Nasal polyposis is a disease characterized by chronic inflammation of nasal cavity and paranasal sinus mucosa. Nasal polyposis brings significant economic burden to societies due to the incompleteness of etiopathogenesis and recurrence problems in treatment. In the treatment of nasal polyposis, recurrences frequently occur despite adequate surgery and maximum medical treatment.

Nasal polyposis is a multifactorial disease caused by different etiologic factors. The combination of environmental and person-related factors leads to disease. Conditions that cause chronic inflammation in the nasal cavity are the basis for nasal polyp development. Chronic inflammation is the main reason in etiology.

In many studies, oxidant stress has been shown associated with inflammatory diseases in the organism. It is important to understand the development of oxidative stress, which has been shown with different studies in the development of nasal polyposis, but the pathophysiology is not fully understood. The aim of this study is to evaluate levels of advanced oxidation protein products (AOPP) which are thought to increase in the polyp tissue and superoxide dismutase (SOD), an antioxidant enzyme, with using spectrophotometry in polyp tissue and healthy nasal mucosa. To the best of our knowledge, this is the first study showing AOPP levels in nasal polyp tissue.

30 nasal polyp patients without inflammatory or granulomatous disease were included in the study. The control group consisted of 18 patients who did not

have allergy, asthma, inflammatory and granulomatous disease, and planned surgery due to septum deviation and concha hypertrophy. In our study, the mean AOPP tissue levels of patients in the nasal polyposis group was statistically significantly higher than the control group. SOD levels were significantly lower in the nasal polyposis group than the control group. As a result of this study, high AOPP levels in polyp tissue and low SOD levels in polyp tissue compared to healthy nasal mucosa, oxidant stress plays an important role in nasal polyp development.

8.KAYNAKLAR

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
2. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59(1):17-21.
3. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*. 1971;29(12):631-4.
4. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):231-6.
5. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(1):19-22.
6. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy*. 1983;50(2):126-32.
7. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(3):169-74.
8. Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38(6):1243-55.
9. Kaygusuz I, Ilhan N, Karlidag T, Keles E, Yalcin S, Cetiner H. Free radicals and scavenging enzymes in chronic tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3):265-8.

10. Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract*. 2008;204(7):511-24.
11. Cheng YK, Hwang GY, Lin CD, Tsai MH, Tsai SW, Chang WC. Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients. *Laryngoscope*. 2006;116(3):417-22.
12. Lawrence LA, Mulligan JK, Roach C, Pasquini WN, Soler ZM, Banglawala SM, et al. Superoxide dismutase reduces the inflammatory response to *Aspergillus* and *Alternaria* in human sinonasal epithelial cells derived from patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(2):89-93.
13. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(5):427-43.
14. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3 Suppl):S1-32.
15. Andrews AE, Bryson JM, Rowe-Jones JM. Site of origin of nasal polyps: relevance to pathogenesis and management. *Rhinology*. 2005;43(3):180-4.
16. Emani J, Baroody FM. History of Nasal Polyposis. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal Polyposis*. Berlin: Springer; 2010. p. 1-9.
17. Brain DJ. Historical Background. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editors. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence: OceanSide Publications 1997. p. 7-15.

18. Lascaratos JG, Segal JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(9):871-6.
19. Koc A, Erginoglu U, Karaaslan O. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(5):414-7.
20. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Mackay IS, Bull TR, editors. *Scott-Brown's Otolaryngology* 4. 6 ed. Oxford: Butterworth & Heinemann 1997. p. 142-53.
21. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(7):625-9.
22. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
23. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):717-22.
24. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):507-12.
25. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope*. 1991;101(3):305-12.
26. Larsen P. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *American journal of rhinology*. 1996:211-6.

27. Lal D, Stankiewicz JA. Primary Sinus Surgery. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5. edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 739-58.
28. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev. 2001;51(1-3):5-19.
29. Polavaram R, Devaiah AK, Sakai O, Shapshay SM. Anatomic variants and pearls--functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Clin North Am. 2004;37(2):221-42.
30. Kim KS, Kim HU, Chung IH, Lee JG, Park IY, Yoon JH. Surgical anatomy of the nasofrontal duct: anatomical and computed tomographic analysis. Laryngoscope. 2001;111(4 Pt 1):603-8.
31. Zukerberg LR, Rosenberg AE, Randolph G, Pilch BZ, Goodman ML. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity and paranasal sinuses. Am J Surg Pathol. 1991;15(2):126-30.
32. Hellquist HB. Nasal polyps update. Histopathology. Allergy Asthma Proc. 1996;17(5):237-42.
33. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;127(9):1102-5.
34. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. Lab Invest. 1979;40(4):445-9.

35. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):478-84, 84 e1-2.
36. Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D, Mori E, Nakajima T, Yoshida T, et al. Chronic rhinosinusitis: risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146 Suppl 1:77-81.
37. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, van Drunen CM, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy*. 2007;62(4):348-58.
38. Sobol SE, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(11):1295-8.
39. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):110-5.
40. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006;61(11):1280-9.
41. Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1435-41, 41 e1-3.

42. Bachert C, Claeys SE, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(3):194-201.
43. Knor M, Tziridis K, Agaimy A, Zenk J, Wendler O. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence in Nasal and Antrochoanal Polyps and Association with Clinical Data. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141722.
44. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hitch DA, et al. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization. *J Otolaryngol*. 1991;20(6):404-7.
45. Feazel LM, Frank DN, Ramakrishnan VR. Update on bacterial detection methods in chronic rhinosinusitis: implications for clinicians and research scientists. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1(6):451-9.
46. Group NHW, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23.
47. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-209.
48. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1):e8578.
49. Lemon KP, Klepac-Ceraj V, Schiffer HK, Brodie EL, Lynch SV, Kolter R. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *MBio*. 2010;1(3).

50. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One*. 2010;5(5):e10598.
51. Cernadas M. It takes a microbiome: commensals, immune regulation, and allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(2):149-50.
52. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):607-14.
53. Sachse F, Becker K, von Eiff C, Metze D, Rudack C. *Staphylococcus aureus* invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. *Allergy*. 2010;65(11):1430-7.
54. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(1):48-56.
55. Palmer JN. Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38(6):1193-201, viii.
56. Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(5):452-7.
57. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18(6):377-80.
58. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(9):877-84.

59. Yoon J, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H. Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. *J Immunol.* 2008;181(4):2907-15.
60. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope.* 2004;114(8):1389-93.
61. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1149-56.
62. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci.* 1957;234(3):269-80.
63. Krzeski A, Tomaszewska E, Jakubczyk I, Galewicz-Zielinska A. Anatomic variations of the lateral nasal wall in the computed tomography scans of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2001;15(6):371-5.
64. Nouraei SA, Elisay AR, Dimarco A, Abdi R, Majidi H, Madani SA, et al. Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;38(1):32-7.
65. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(6):493-6.
66. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology.* 2002;40(2):75-9.

67. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med.* 1973;78(1):57-63.
68. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy.* 2003;58(5):393-6.
69. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, Conroy J, Wang C, Sucheston L. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2009;119(7):1258-64.
70. Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(2):187-92.
71. Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Cormier C, Boisvert P, Boulet LP, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(5):741-7.
72. Kilty SJ, Desrosiers MY. Chronic sinusitis and alpha1-antitrypsin deficiency: potential role for protease in rhinosinusitis? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37(6):E179-82.
73. Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, Hudson TJ, Vallee-Smejda S, Al-Shemari H, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. *Allergy.* 2009;64(5):746-53.

74. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(3):137-9.
75. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):422-5.
76. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, Kakehata S, Okubo K, Ikeda H, et al. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2012;61(4):589-95.
77. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
78. Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S144-6.
79. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1412-6.
80. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):253-9, 9 e1-2.
81. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy*. 2003;58(5):371-9.

82. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):962-8, 8 e1-6.
83. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1133-41.
84. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):989-95 e1-8.
85. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(5):469-79.
86. Lam EP, Kariyawasam HH, Rana BM, Durham SR, McKenzie AN, Powell N, et al. IL-25/IL-33-responsive TH2 cells characterize nasal polyps with a default TH17 signature in nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1514-24.
87. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nat Immunol.* 2011;12(11):1055-62.

88. Lam M, Hull L, McLachlan R, Snidvongs K, Chin D, Pratt E, et al. Clinical severity and epithelial endotypes in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(2):121-8.
89. Shin HW, Kim DK, Park MH, Eun KM, Lee M, So D, et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1476-85 e7.
90. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol*. 1999;163(3):1545-51.
91. Bassiouni A, Chen PG, Wormald PJ. Mucosal remodeling and reversibility in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):4-12.
92. Malinsky RR, Valera FC, Cavallari FE, Kupper DS, Milaneze C, Silva JS, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinusal extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1345-8.
93. Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen*. 2004;12(4):412-8.
94. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1069-76 e4.

95. Wang M, Wang X, Zhang N, Wang H, Li Y, Fan E, et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1700-3 e1-9.
96. Kim DW, Kulka M, Jo A, Eun KM, Arizmendi N, Tancowny BP, et al. Cross-talk between human mast cells and epithelial cells by IgE-mediated periostin production in eosinophilic nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2016.
97. Little SC, Early SB, Woodard CR, Shonka DC, Jr., Han JK, Borish L, et al. Dual action of TGF-beta1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope*. 2008;118(2):320-4.
98. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med*. 2000;94(5):428-31.
99. Norlander T, Westermarck A, van Setten G, Valtonen H, Ishizaki H, Pyykko I. Basic fibroblast growth factor in nasal polyps immunohistochemical and quantitative findings. *Rhinology*. 2001;39(2):88-92.
100. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56(3):387-437.
101. Perez-Novó CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1189-96.
102. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in

collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).

Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160.

103. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol*. 2008;22(2):197-203.

104. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1986;430:21-7.

105. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(1):32-7.

106. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, Gora P, Swadzba J, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1286-93.

107. Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):1-6.

108. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4):519-24.

109. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet*. 1981;2(8244):476.

110. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987;107(4):526-45.
111. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(3):337-49.
112. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol.* 1998;161(5):2524-32.
113. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2002;162(1):221-5.
114. Taylor EL, Armstrong KR, Perrett D, Hattersley AT, Winyard PG. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:496271.
115. Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int Suppl.* 2003(84):S11-4.
116. Tang X, Rong G, Bu Y, Zhang S, Zhang M, Zhang J, et al. Advanced oxidation protein products induce hypertrophy and epithelial-to-mesenchymal

transition in human proximal tubular cells through induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(2):816-28.

117. Ferguson BJ, Rizk H, J. R, H. P. Categorization of Nasal Polyps. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal Polyposis*. Berlin: Springer; 2010. p. 103-10.
118. Greguric T, Baudoin T, Tomljenovic D, Grgic M, Stefanovic M, Kalogjera L. Relationship between nasal septal deformity, symptoms and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(3):671-7.
119. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988;34(3):497-500.
120. Cakatay U, Telci A, Kayali R, Tekeli F, Akcay T, Sivas A. Relation of aging with oxidative protein damage parameters in the rat skeletal muscle. *Clin Biochem*. 2003;36(1):51-5.
121. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Jungers P, Drueke TB, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 1:76-8.
122. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-75.
123. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(5 Suppl):S31-80.

124. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polypsis. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(1):72-6.
125. Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope.* 2011;121(3):674-8.
126. DeConde AS, Bodner TE, Mace JC, Alt JA, Rudmik L, Smith TL. Development of a clinically relevant endoscopic grading system for chronic rhinosinusitis using canonical correlation analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(5):478-85.
127. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-4.
128. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(4):555-61.
129. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(5):483-6.
130. Gelardi M, Iannuzzi L, De Giosa M, Taliente S, De Candia N, Quaranta N, et al. Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical-cytological grading: a precision medicine-based approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(1):38-45.

131. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):56-62.
132. Vargas HO, Nunes SO, de Castro MR, Vargas MM, Barbosa DS, Bortolasci CC, et al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neurosci Lett*. 2013;544:136-40.
133. Bochi GV, Torbitz VD, de Campos LP, Sangoi MB, Fernandes NF, Gomes P, et al. In Vitro Oxidation of Collagen Promotes the Formation of Advanced Oxidation Protein Products and the Activation of Human Neutrophils. *Inflammation*. 2016;39(2):916-27.
134. Ranga Rao S, Subbarayan R, Ajitkumar S, Murugan Girija D. Increased Advanced Oxidation Protein Products Generation by Cyclosporine-A and Angiotensin II in Human Gingival Fibroblasts - Ex-vivo Study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):ZC49-ZC52.
135. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Portinaro N, Badalamenti S, Rossi R, et al. A central role for intermolecular dityrosine cross-linking of fibrinogen in high molecular weight advanced oxidation protein product (AOPP) formation. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850(1):1-12.
136. Venturini D, Simao AN, Dichi I. Advanced oxidation protein products are more related to metabolic syndrome components than biomarkers of lipid peroxidation. *Nutr Res*. 2015;35(9):759-65.
137. Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014;4(1):102-6.

138. Dogru H, Delibas N, Doner F, Tuz M, Uygur K. Free radical damage in nasal polyp tissue. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(5):570-2.
139. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(5):698-701.
140. Parikh A, Scadding GK, Gray P, Belvisi MG, Mitchell JA. High levels of nitric oxide synthase activity are associated with nasal polyp tissue from aspirin-sensitive asthmatics. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(3):302-5.
141. Okur E, Inanc F, Yildirim I, Kilinc M, Kilic MA. Malondialdehyde level and adenosine deaminase activity in nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(1):37-40.
142. Okur E, Gul A, Kilinc M, Kilic MA, Yildirim I, Tolun FI, et al. Trace elements in nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(8):2245-8.
143. Topal O, Kulaksizoglu S, Erbek SS. Oxidative stress and nasal polyposis: does it affect the severity of the disease? *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(1):e1-4.
144. Dagli M, Eryilmaz A, Besler T, Akmansu H, Acar A, Korkmaz H. Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. *Laryngoscope.* 2004;114(7):1200-3.
145. Cekin E, Ipcioglu OM, Erkul BE, Kapucu B, Ozcan O, Cincik H, et al. The association of oxidative stress and nasal polyposis. *J Int Med Res.* 2009;37(2):325-30.
146. Mrowicka M, Zielinska-Blizniewska H, Milonski J, Olszewski J, Majsterek I. Evaluation of oxidative DNA damage and antioxidant defense in patients with nasal polyps. *Redox Rep.* 2015;20(4):177-83.

147. Bozkus F, San I, Ulas T, Iynen I, Yesilova Y, Guler Y, et al. Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(4):248-53.
148. Du S, Ai J, Zeng X, Wan J, Wu X, He J. Plasma level of advanced oxidation protein products as a novel biomarker of acute lung injury following cardiac surgery. *Springerplus.* 2016;5:231.
149. Sagit M, Erdamar H, Saka C, Yalcin S, Akin I. Effect of antioxidants on the clinical outcome of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2011;125(8):811-5.
150. Veyseller B, Aksoy E, Ertas B, Keskin M, Ozturan O, Yildirim YS, et al. A new oxidative stress marker in patients with nasal polyposis: advanced oxidation protein products (AOPP). *B-ENT.* 2010;6(2):105-9.
151. Balikci HH, Karakas M, Gurdal MM, Ozkul MH, Bayram O, Bayram AA, et al. Advanced oxidation protein product level in children with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(3):551-3.
152. Aksoy F, Demirhan H, Veyseller B, Yildirim YS, Ozturan O, Basinoglu F. Advanced oxidation protein products as an oxidative stress marker in allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2009;19(6):279-84.
153. Winblad L, Larsen CG, Hakansson K, Abrahamsen B, von Buchwald C. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology.* 2017.

9. EKLER

EK 1) ÖZGEÇMİŞ

Adı : MEHMET EKREM

Soyadı : ZORLU

Doğum Yeri ve Tarihi : ANTAKYA/1987

Eğitimi : 1993-2001 Hayrettin Özkan İlköğretim Okulu

2001-2005 Hatay Osman Ötken Anadolu

Lisesi

2005-2012 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2012-2017 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

Yabancı Dili : İngilizce

Üyesi Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun

Cerrahisi Derneği

Bilimsel Etkinlikler : 10. Türk Rinoloji Kongresi, 2014

36. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş

Boyun Cerrahisi Kongresi

12. Türk Rinoloji Kongresi, 2016

Observerhip in Department of

Otolaryngology Harvard Medical School - Massachusetts Eye and Ear Infirmary,

01.10.2016-11.11.2016

Yayınlar :

- Bakkal FK, Başman A, Kızıl Y, Ekinçi Ö, Gümüşok M, Ekrem Zorlu M, Aydil U. Mucosal melanoma of the head and neck: recurrence characteristics and survival outcomes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Nov;120(5):575-80
- Eravcı FC, Düzlü M, Zorlu ME, Yılmaz M, Ataç MS. Excision of recurrent synovial sarcoma of the infratemporal fossa. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2016 Sep-Oct;26(5):293-9
- Düzlü M, Karamert R, Bakkal FK, Cevizci R, Tutar H, Zorlu ME, Dilci A, Eravcı FC. The demographics and histopathological features of oral cavity cancers in Turkey. Turk J Med Sci. 2016 Dec 20;46(6):1672-1676

Poster Sunumu :

- Sfenoid Sinüs Kaynaklı Sinonazal Hemanjioperistoma Vakası, 9. Türk Rinoloji Kongresi
- Pediatrik Çağda Undiferansiye Nazofarenks Kanseri, 10. Türk Rinoloji Kongresi
- İnverted Papillom Olgularında Klinik Deneyimimiz, 11. Türk Rinoloji Kongresi

EK 2) ETİK KURUL ONAY BELGESİ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nazal Polipli Hastalarda Malondialdehide (MDA), Nitrite/Nitrate(NO), Advanced Oxidation Protein Products (AOPP), Superoxide Dismutase (SOD) Seviyelerinin Doku Düzeyinde Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Kemal UYGUR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	K.B.B.Hastalıkları AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.06.2016	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	10.06.2016	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐				
	DİĞER	☐				

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 51	Toplantı tarihi: 13.03.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD, Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma