

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

NAZAL POLİPOZİSTE İNTERLÖKİN 16 SEVİYESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. KEMAL KESEROĞLU

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALPER CEYLAN

ANKARA - 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Erdoğan İnal'a, Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr. Fikret İleri'ye, Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr. Sabri Uslu'ya, Prof. Dr. Kemal Uygur'a, Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt'a, Doç. Dr. Metin Yılmaz'a ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu tezi oluşturmamda büyük katkısı olan tez danışmanım Doç. Dr. Alper Ceylan'a ve laboratuvar çalışması kısmında büyük yardımları olan Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Erden Banoğlu'na, Patoloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. İpek Işık Gönül'e, bana her zaman destek olan eşim Dr. H. Özge Keseroğlu'na ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	iv
1)GİRİŞ	1
2)GENEL BİLGİLER	3
2.1) Paranasal Sinüsler	3
2.1.1) Anatomi	3
2.1.1.1) Frontal Sinüs	3
2.1.1.2) Maksiller Sinüs.....	4
2.1.1.3) Etmoid Sinüs	5
2.1.1.4) Sfenoid Sinüs	7
2.1.2) Embriyoloji	7
2.1.3) Histoloji ve Fizyoloji	8
2.2) Rinosinüzit	10
2.3) Nazal Polipozis.....	11
2.3.1) Tanım ve Tarihçe	11
2.3.2) Epidemiyoloji	13
2.3.3) Histoloji.....	14
2.3.4) Etyopatogenez	15
2.3.4.1) Mikroorganizmalar.....	16
2.3.4.2) Alerji	20
2.3.4.3) Kimyasal İnflamatuvar Faktörler	21
2.3.4.4) Histolojik Faktörler	25

2.3.4.5) Genetik Faktörler ve İlişkili Hastalıklar	28
2.3.5) Tanı	31
2.3.5.1) Klinik Belirtiler	31
2.3.5.2) Rinoskopik İncelemeler	32
2.3.5.3) Görüntüleme Yöntemleri.....	33
2.3.5.4) Diğer Testler.....	34
2.3.6) Tedavi.....	34
2.3.6.1) Medikal Tedavi	35
2.3.6.2) Cerrahi Tedavi.....	40
2.4) İnterlökin -16.....	41
2.4.1) Protein Yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri.....	41
2.4.2) Genetik Yapısı.....	42
2.4.3) Sentezlendiği Hücreler	43
2.4.4) İnterlökin 16 ile CD4 Arasındaki Hücresel Sinyal İlişkisi.....	43
2.4.5) Fonksiyonları.....	46
2.4.6) İnflamasyondaki Rolü	47
2.4.7) HIV Enfeksiyonundaki Rolü.....	50
3) GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	51
4) BULGULAR	55
5) TARTIŞMA VE SONUÇ	62
6) ÖZET.....	71
7) SUMMARY	72
8) KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR

AD: Atopik Dermatit

AFRS: Alerjik Fungal Rinosinüzit

AR: Alerjik Rinit

ARS: Akut Rinosinüzit

AS: Aspirin Sensitivitesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

cAMP: Cyclic Adenosine Mono Phosphate

CD: Cluster of Differentiation

CFU: Colony Forming Unit

CSS: Churg-Strauss Sendromu

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EKP: Eozinofilik Katyonik Protein

GM- CSF: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor

GR: Glukokortikoid Reseptör

HIV: Human Immundeficiency Virus

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobin

İL: İnterlökin

İP3: İnozitol trifosfat

KF: Kistik Fibrozis

KNS: Koagulaz Negatif Stafilokok

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KRS: Kronik Rinosinüzit

MBP: Major Basic Protein

MHC: Major Histocompatibility Complex

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NP: Nazal Polipozis

PDGF: Platelet- derived Growth Factor

PG: Prostaglandin

PS: Paranasal Sinüsler

PSD: Primer Siliyer Diskinezi

RANTES: Regulated Upon Activation, Normally T cell Expressed and Secreted

RNA: Ribonükleik Asit

RS: Rinosinüzit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumour Necrosis Factor

VCAM: Vascular Adhesion Molecule

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

1) GİRİŞ

Rinosinüzit (RS), burun ve paranazal sinüs mukozasının inflamasyonu ile seyreden bir hastalık grubudur. Akut bakteriyel rinosinüzit, polipsiz kronik rinosinüzit, polipli kronik rinosinüzit ve klasik alerjik fungal rinosinüzit olmak üzere dört ana grup altında incelenmektedir.

İnflamasyonun etyolojisinde osteit ve biyofilmlere bağlı gelişen kronik enfeksiyonlar, alerji ve bağışıklık sistemi bozuklukları, süperantijenler, fungal etkenler, aspirin hassasiyeti gibi faktörler rol oynamaktadır.

Kronik rinosinüzitin (KRS) tanısı, klinik olarak belirti ve bulgular eşliğinde konmaktadır. Majör belirti ve bulgular: yüzde ağrı, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı, hipozmi, nazal muayenede saptanan pürülan akıntıdır. Minör belirti ve bulgular ise; baş ağrısı, ateş, ağız kokusu, yorgunluk, diş ağrısı, öksürük ve kulakta dolgunluk hissidir. Bu belirti ve bulgular ışığında; şikayetlerin 12 haftadan uzun süren durumlarda, kronik rinosinüzit tanısı konmaktadır.

Nazal polipozis (NP) ile seyreden kronik rinosinüzit ise; belirtilerin 12 haftadan uzun süren, tomografik ve endoskopik değerlendirmede bilateral paranazal sinüslerde veya nazal kavitede poliplerin saptandığı, histolojik olarak genelde eozinofilik hücre infiltrasyonu gösteren kronik bir inflamasyondur.

Nazal polipozis ile seyreden kronik rinosinüzitte, doku eozinofilisi patogeneze açısından önemli bir yer tutmaktadır. Eozinofiller tarafından salgılanan toksik majör bazik protein, eozinofilik katyonik protein, eozinofil derive nörotoksin ve diğer inflamatuvar medyatörler paranazal ve nazal mukozadaki epitel hasarından, aşırı mukus salgısından ve vasküler geçirgenlik artışından sorumludur. Kronik rinosinüzitte, ayrıca yapılan çalışmalarda periferik

kandan alınan eozinofillerde doku göçünde artış olduğu saptanmıştır.

İnflamasyonda rolü olan birçok nöropeptit, büyüme faktörü ve sitokin NP patogeneğinde önemli bir yer tutmaktadır. İnterlökin 2, interlökin 4, interlökin 5, tümör nekrozan faktör α , transforming growth faktör β 1, eotaksin NP etyopatogeneğinde önemli medyatörlerdir.

İnterlökin 16, (IL-16) ilk defa T hücre kemoatraktan molekülü olarak 1982 yılında tanımlanmıştır. Astım ve birçok otoimmün hastalıklarda, inflamasyon bölgesinde hücre göçünden ve aktivasyonundan sorumlu bağışıklık sistem düzenleyicisi bir sitokin olduğu ve kromozomal lokalizasyonunun 15q26.3 olduğu tespit edilmiştir. İnterlökin 16; 631 amino asitlik öncül bir molekül olarak lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel hücresi ve fibroblastlardan salgılanmaktadır. Kapkaz-3 enzimi ile karboksi terminalinden bölünerek 121 amino asitlik biyoaktif İL-16 oluşmaktadır. Biyoaktivitesi gösterebilmesi için hücre yüzeyinde CD4 ekspresyonu gereklidir. İnterlökin 16; CD4 + lenfositler, eozinofiller, monositler ve dendritik hücreler için kemoatraktan moleküldür. Alerjik rinit, atopik dermatit, astım ve inflamatuvar barsak hastalıklarında yapılan çalışmalarda İL- 16'nın arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; NP ile seyreden kronik rinosinüzitli vakalarda periferik kan, doku eozinofilisinin ve yaşam kalitesindeki düşüşün gösterilmesi ve bunların serum İL-16 seviyesiyle karşılaştırılmasıdır. Böylece NP patogeneindeki İL-16'nın rolü açığa konması planlanmaktadır.

2) GENEL BİLGİLER

2.1) Paranasal Sinüsler

2.1.1) Anatomi

Paranasal sinüsler, (PS) labirent şeklinde bir yapı olup kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Bu bölgeyle uğraşan her hekim cerrahi komplikasyondan kaçınmak için bu karmaşık anatomi ve varyasyonlara hakim olmalı, orbita ve beyin gibi etrafındaki vital organlarla ilişkisini çok iyi bilmelidir.

Paranasal sinüsler; lateral nazal duvardan köken almış olup frontal sinüs, maksiller sinüs, etmoid sinüs ve sfenoid sinüs olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır.

2.1.1.1) Frontal Sinüs

Anatomik olarak en çok varyasyon gösteren yapı olup toplumun yaklaşık %5'inde agenetiktir.[1] Genel olarak anterior etmoid hücrelerden gelişir ve doğumdan sonra belirginleşerek, 20 yaşına doğru erişkin boyutlarına ulaşmaktadır. Erişkin bir frontal sinüsün boyutları 28 mm yükseklik, 24 mm genişlik, 20 mm derinlik şeklindedir. Frontal sinüs; arka duvarını anterior kraniyel fossa ön duvarı, alt duvarını ise orbita tavanı oluşturan L şeklinde yatay ve dikey bölümleri olan frontal kemik içerisinde havalı bir boşluktur. Frontal reses adı verilen oluşum ile nazal kaviteye açılmaktadır. Frontal resesin sınırlarını; lateralde lamina paprysea, medialde orta konka, anteriorda agger nazi hücresi, posteriorda ise bulla etmoidalis ön üst duvarı oluşturmaktadır. Klinik olarak agger nazi hücresi ile frontal reses yakın ilişki içindedir. Agger nazi hücresinin aşırı havalanması frontal resesi daraltabilir, bu da frontal sinüzit gelişimi için bir risk faktörü oluşturabilir. Diğer bir önemi ise; cerrahi sırasında ileri derecede havalanmış agger nazi hücresi açıldığında frontal sinüs ile karıştırılabilmektedir.[2]

Frontal reses ile ilişkili diğer bir hücre grubu ise; yapılan anatomik çalışmaların %50'sinde tespit edilmiş olan ön etmoid hücrelerden gelişen frontal hücreler diğer bir deyişle Zuckerkandl tarafından tarif edilen bulla frontalistir.[3]

2.1.1.2) Maksiller Sinüs

Genelde tek bir havalı hücre şeklinde olup sinüslerin en büyük olanıdır. Erişkin boyutları; ortalama 25 mm uzunluğunda, 34 mm derinliğinde, 33 mm yüksekliğinde üçgen bir piramid şeklindedir. Süperior duvarını orbita tabanı, inferior duvarını maksilla alveolar çıkıntısı ve sert damak, anterior duvarını maksiller kemik ön duvarı, posterior duvarını pterigopalatin ve infratemporal fossadan ayıran kemik duvar, lateral duvarını ise zigomatik çıkıntı oluşturmaktadır. Süperior duvarı infraorbital sinir ile, medial duvarı ise nazolakrimal kanal ile yakın ilişki içindedir. Nazal kavite ile bağlantısı, medial duvarın ön üst kısmına yerleşmiş olan ostium yolu ile sağlanmaktadır. Maksiler sinüs ostiumu, %71 oranda infundibulumun en posteroinferioruna lokalizedir. Toplumun 1/3'ünde, özellikle kronik rinosinüzit vakalarında aksesuar ostium görülebilmektedir. Maksiller sinüsün agenetik veya hipoplazik olması %1-7 arası görülmektedir. Küçük yaşta meydana gelen travma, enfeksiyon, cerrahi girişim sonrası ve Treacher Collins sendromunda sıklıkla hipoplazi rastlanabilmektedir.[4]

Maksiller sinüs ostiumu etrafında gelişen en sık görülen anatomik varyasyon; anatomist olan Haller tarafından tarif edilmiş olan “etmoid labirent kapsülünün maksiller kemiğe uzantısı” etmoid bullanın inferomediale doğru havalanması ile oluşan infraorbital hücre “Haller hücresi”dir.[5]

Maksiler sinüsün diğer bir anatomik farklılığı da, maksiller sinüs hipoplazisi veya atelektazisidir.[6] Cerrahi olarak önemi; maksiller sinüs az havalanmış, etraf kemik yapı daha kalın görünümde, unsinat çıkıntı hipoplazik ve orbita inferomedialine yapışık olabileceğinden

iyatrojenik olarak orbita travmasına neden olabilmektedir.

2.1.1.3) Etmoid Sinüs

Kafa tabanı ön yüzüne yerleşmiş, ince tabaka şeklinde duvarlardan oluşan labirent şeklinde, karmaşık yapıdaki havalı hücre grubudur. Erişkinde genel olarak 6-10 hücre grubundan oluşmaktadır.[7] Doğumdan itibaren var olan maksiller sinüsle beraber, klinik önemi olan yapılardır. Etmoid hücrelerin lateralini lamina paprysea denen orbitanın medial duvarı, süperiorunu önde frontal kemik, arkada sfenoid kemik ve palatin kemik orbital çıkıntısı oluşturmaktadır.

Etmoid kemik içindeki hücre grupları, bazal lamella denen orta konka yapışma yerine göre anterior ve posterior olarak ikiye ayrılırlar. Anterior hücre grubu infundibulum aracılığı ile orta meaya, posterior hücre grubu ise superior meaya açılırlar. Posterior etmoid hücreler; anteriorda bazal lamella, posteriorda sfenoid sinüs ön duvarı, superiorda etmoid çatı, lateralde lamina paprysea, medialde süperior konka ile sınırlanmıştır. Etmoid çatı, endoskopik cerrahi sırasında önemli bir yapıdır. Özellikle anterior etmoidal arterin geçtiği sulkus hizasında çatının kalınlığı yaklaşık 0,05 mm'dir. Bu bölge iyatrojenik BOS fistülü açısından cerrahi öneme sahiptir. Etmoid kemik içinde cerrahi ve klinik olarak önemli birkaç yapı mevcuttur.

Agger Nazi

Orta konkanın önünde, lateral duvara yapıştığı yerin hemen lateralindedir ve ön etmoid hücre kaynaklıdır. Burun kabartısı olarak da isimlendirilebilir. Anteriorunda maksiller kemik frontal çıkıntısı, süperiorunda frontal reses, lateralde nazal kemik, inferolateralde lakrimal kemik ile yakın komşuluk göstermektedir.

Unsinat Çıkıntı

Sagital düzlemde etmoidal bullaya paralel yaklaşık 3-4 mm genişliğinde, 1,5-2 cm uzunluğunda, posterior kenarı serbest olan, hiatus semilunarisin hemen önünde yer alan etmoid kemik kaynaklı bir yapıdır. Ön üstte maksiller kemik etmoidal çıkıntısına tutunmaktadır. Altta inferior konkanın etmoidal çıkıntısına yapışmaktadır. Unsinat çıkıntının superior yapışma bölgesi anatomik farklılıklar göstermektedir. Lamina paprysea, kafa tabanı veya orta konka vertikal lamellasına yapışabilmektedir.[3]

Bulla Etmoidalis

Etmoid hücre grubunun, en büyük ve en az farklılık gösterenidir. Orta konka bazal lamellasının önünde unsinat çıkıntının hemen arkasında yer almaktadır. Süperiorda frontal resesin arka sınırını oluşturmaktadır. Havalanmadığında; lamina paprysea lateralinde bir çıkıntı şeklinde, torus lateralis adı verilen bir yapı şeklinde görülebilmektedir. Bulla etmoidalis ve orta konka bazal lamella arasındaki oluklara lateral sinüs “suprabulbar ve retrobulbar reses” adı verilmektedir.

Hiatus Semilunaris

Yarım ay şeklindeki yarık anlamına gelen bu yapı, unsinat çıkıntı posterior serbest kenarı ile etmoid bulla anterior duvarı arasında kalan sagital yerleşimli infundibulum ile orta meatusu birbirine bağlayan bir yarıktır.

İfundibulum

Huni şeklinde geçiş anlamına gelmektedir. Ön etmoid hücrelerin, maksiller sinüsün ve frontal sinüsün orta meaya, hiatus semilunaris aracılığı ile açıldığı geçiş bölgesidir. Medialinde unsinat çıkıntı, lateralinde lamina paprysea, posteriorunda bulla etmoidalis ön duvarı,

anterosüperiorunda maksiller kemik frontal çıkıntısı, süperolateralinde ise lakrimal kemik ile sınırlanmıştır.[5]

2.1.1.4) Sfenoid Sinüs

Ön ve orta kafa çukuru kesişme yerinde, sfenoid kemik içindeki havalı hücredir. Ortalama erişkin boyutları; yüksekliği 20 mm, derinliği 23 mm, genişliği 17 mm, hacmi ise 5-7,5 ml civarındadır.[8] Lateralinde kavernoöz sinüs ve içindeki karotid arter, optik sinir ve III., IV., V., VI. kranial sinirler, süperiorunda pituitar bez bulunur. Eğer sfenoid sinüs aşırı havalanmış ise; optik kanal, karotid arter duvarı ile sinüs arasında dehisans oluşabilmektedir. Her iki taraftaki sinüs, septum ile birbirinden ayrılmaktadır. Superior meatusa, sinüs tabanından 10-20 mm yüksekte bulunan, 0,5-4,0 mm'lik bir ostium yolu ile açılmaktadır.

2.1.2) Embriyoloji

İntrauterin hayatın 8. haftasında, lateral nazal duvardan köken alan etmoturbinat adı verilen çıkıntılardan paranasal sinüsler gelişmeye başlamaktadır. Birinci etmoturbinat çıkan kısmından agger nasi, inen kısmından ise uncinat çıkıntı oluşmaktadır. İkinci etmoturbinattan ise orta konka, 3. etmoturbinattan superior konka, 4. ve 5. etmoturbinatlar birleşerek supreme konkayı oluşturmaktadırlar. Bu etmoturbinatlar arasında oluşan oluklardan ise mealar, resesler ve buralara açılan sinüsler oluşmaktadır. Birinci primer oluk; 1. ve 2. etmoturbinat arasında yer almaktadır. Birinci primer oluk inen kolundan infundibulum, hiatus semilunaris ve orta meatus oluşmaktadır. Maksiller sinüs ise, infundibulumun inferior kesiminden meydana gelmektedir. Birinci primer oluk çıkan kolundan; frontal reses oluşmakta ve buradan frontal sinüsün geliştiği düşünülmektedir. İkinci primer oluktan superior meatus gelişmektedir. Üçüncü primer oluktan ise supreme meatus oluşmaktadır. Bu primer oluklar ile etmoturbinat çıkıntıları arasından ikincil oluklar oluşmaktadır.

Maksiller sinüs “Antrum of Highmore” bifazik gelişme paterni göstermektedir. Birinci faz, ilk 3 yaşta oluşmakta, 2. faz ise 7 ile 18 yaş arasında olmaktadır.[7] Maksiller sinüs taban yüksekliği; çocukluk çağında nazal kavite tabanı ile aynı planda olmakla beraber, kalıcı dişlerin alveolar çıkıntıya doğru ilerlemesi ile beraber erişkin yaş grubunda nazal kavite tabanının 5- 10 mm altına inmektedir.

Etmoid sinüsler, maksiller sinüslerle beraber yenidoğanda klinik olarak ayrı bir öneme sahiptir. Birkaç hücre şeklinde gelişmiş olup, yenidoğanlarda rinosinüzit bu hücrelerde gelişebilmektedir.

Sfenoid sinüs ise; intrauterin hayatın 3. ayında nazal mukozanın kartilajinöz nazal kapsülün posterior kesimine doğru uzanması ile oluşmaya başlar. Bu uzantıya kupular reses adı da verilmektedir. Bu kartilajinöz kapsül kemikleşerek “Ossiculum Bertini” adı verilen bir yapıyı oluşturmaktadır. Doğum sonrası 2. – 3. yaşlarda havalanarak sfenoid sinüsü oluşturmaktadır.

2.1.3) Histoloji ve Fizyoloji

Hipokrat, (MÖ 400) sinüslerin görevinin beyinden nazal kaviteye mukus drene etmek olduğunu belirtmekteydi. Son yüzyılda Hilding ve ark. tarafından mukozal yenilenme, sillier hareket ve ostium yeterliliğin rinosinüzit etyopatogenezdeki önemi belirtilmiştir.[9] Endoskopinin ve cerrahi tekniklerin 1960’lı yıllarda gelişmesi ile ostium açıklığının, gaz değişiminin ve mukozal kan akımının paranazal sinüs fizyolojisi üzerindeki önemi daha açık ortaya konmuştur.[9]

Tablo 1: Paranasal sinüslerin fonksiyonları

Paranasal Sinüs Fonksiyonları
Vokal rezonans
Solunan havanın nemlendirilmesi
Havadaki basınç değişikliğinin dengelenmesi
Bölgesel immunolojik savunma
Olfaktör mukozayı besleyerek koku almaya yardımcı olmak
Kafatası ağırlığını azaltmak ve travmada tampon görevi ile beyini korumak
Isı yalıtımı

Paranasal sinüs mukozası; kalınlığı 0,2-0,8 mm arası değişmekle beraber, yalancı çok katlı sillialı kolumnar solunum epiteli ile döşelidir. Nazal kaviteye göre daha seyrek sayıda goblet hücresi ihtiva etmektedir. Bazal membranı incedir, fakat gevşek bağ dokusu ile altındaki periosta sıkıca tutunmaktadır. Epitel içinde bulunan goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler sekretuar üniteyi oluşturmaktadır. Bu sayede mukozanın üzeri; yüzeyde seröz, derinde müköz tabaka olmak üzere bir salgı ile örtülmektedir. Bu mukus salgısının içinde; albumin, IgA, IgM, IgG, kompleman faktörleri, laktoferrin, lizozim, glikoproteinler gibi antimikrobiyel etki gösteren elemanlar mevcuttur.

Epitel üzerindeki sillialar; mukusun, solunan havadaki parçacıkların ve mikroorganizmaların taşınmasında görev almaktadırlar. Mukosiller aktivite adı verilen bu temizleme işleminin hızı; 3-25 mm/dk'dır. Sillier vuruş frekansı 12 Hz'dir. Sillier frekans hızı, mukozadan salgılanan nitrik oksit ile kontrol edilmektedir. Mukosillier aktivitenin düzenleyicisi olan nitrik oksitin

kronik rinosinüzit ve Kartagener sendromunda azaldığı gösterilmiştir.[10] Sinüs mukozal kan akımı nazal mukozaya benzer olup yaklaşık 0,4 lt/kg/dk olduğu saptanmıştır. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda kan akımının arttığı, fakat kronik inflamasyon süresince kan akımında değişiklik olmadığı bulunmuştur.[11]

2.2) Rinosinüzit

Rinosinüzit, nazal kavite ve paranasal sinüs mukozasının inflamasyonu ile karakterize hastalık grubudur.[12] Bu hastalık grubu; yaşam kalitesini oldukça kötü yönde etkilemekte ve rahatsız edici fiziksel belirtilere sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 31 000 000 civarında kişiyi etkilemektedir, yıllık maliyetinin yaklaşık 5,8 milyar dolar civarında olduğu belirtilmektedir.[13]

Erişkin rinosinüzitler, klinik olarak 5 ana kategori altında incelenmektedir: akut, subakut, kronik, rekuren akut ve kronik akut alevlenme.[14] Fakat 2004 yılında Amerika'da beş ulusal topluluk tarafından yapılan 2 günlük panel sonucunda; rinosinüzitler dört ana başlık altında sınıflandırılmıştır.[12]

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

Akut rinosinüzit; ani başlayan 10 günden uzun, 1 aydan kısa süren, genelde enfeksiyon zemininde gelişen, nazal kavite ve paranasal sinüslerin inflamasyonudur. Tanısı; hikaye ve muayene ile kolaylıkla konabilmektedir. Tanı kriterleri genel olarak akut ve kronik rinosinüzit

için aynı olmakla beraber; majör bulgular: fasyal ağrı, basınç ve dolgunluk hissi, burun tıkanıklığı, nazal veya postnazal renkli akıntı, koku almada bozukluk, ateştir. (sadece akut formunda) Minör bulgular: baş ağrısı, yorgunluk, ağız kokusu, diş ağrısı, öksürük, ateş (kronik formda) kulakta dolgunluk-basınç hissidir.[15]

Kronik rinosinüzit ise; bu majör ve minör bulguların 12 haftadan uzun sürmesi ya da yılda 4'ten fazla tekrarlayan akut rinosinüzit atağı geçirmesi veya medikal tedaviye rağmen tipik tomografik bulguların 4 haftadan uzun sürmesi ile seyreden klinik bir hastalıktır.[16,17] Kronik rinosinüzit genel poliklinik başvuruları sonrası konan tanılarının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır.[18]

Rinosinüzitler; inflamatuvar hücre tiplerine göre de sınıflandırılabilen ve genel olarak eozinofilik, nötrofilik şeklinde kategorize edilebilmektedir.[19]

Rinosinüzit etyopatogenezinde birçok predispozan faktör açığa konmuştur. Bunlar bölgesel ve sistemik faktörler olarak 2 ana grupta incelenmektedir. Bölgesel faktörler; üst solunum yolu enfeksiyonu, alerjik rinit (AR), nonalerjik rinit, topikal dekonjestan aşırı kullanımı, adenoid hipertrofisi, septum deviasyonu, nazal polip, tümör, yabancı cisim, sigara kullanımı, barotravma, dental enfeksiyonlardır. Sistemik faktörler ise; immün yetmezlik, bronşiektazi, dismotil sillia sendromu, kistik fibrozis (KF)'dir.

2.3) Nazal Polipozis

2.3.1) Tanım ve Tarihçe

Nazal polipler; lateral nazal duvarda paranazal sinüs kaynaklı kronik inflamatuvar bir hastalık sonrası gelişen ödem, fibröz doku, damarsal yapılar, inflamatuvar hücreler ve bezlerden oluşan

mukoza keseleri olarak tanımlanabilir.[20] Genel olarak iki taraflı yaygın mavi-gri renkte bu polipoid oluşumlar; etmoid kemik, orta meatus veya orta konka kaynaklıdır. Multifaktoriyel bir hastalıktır, astım gibi respiratuar hastalıklar ve aspirin hassasiyeti ile yakın ilişki içindedir.[16]

Polip kelimesi anlam olarak eski Yunanca'da çok ayaklı “polypous” demektir.[21] Geçmiş 4000 yıl öncesine eski Mısır'a kadar uzanmaktadır. Eski Mısır kafatasılarında NP'e ait bulgulara rastlanmıştır.[22] Eski Yunan'da Hipokrat; (MÖ 5. yy) nazal polipleri tanımlamış, sebebinin vücuttaki dört huy arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olabileceğini belirtmiş ve cerrahi tedavisi için ‘spanç’ ve ‘halka’ adlı iki farklı teknik tanımlamıştır.[23,24]

Eginalı Paulus; (MÖ 625–690) nazal poliplerin etmoid hücrelerden köken aldığını savunmuş ve cerrahi tedavisi için ağız ve damak yolu ile etmoid hücrelere ulaşım yöntemini uygulamıştır.[25]

Celsus; (MS 1. yy) keskin bir neşter ile polipleri kesip, bir halka ile toplamış, sonrasında kanama kontrolü için tiftik kumaş ile tampon uygulamıştır.[23] Bin yıllık Roma İmparatorluğu zamanında birçok hekim tarafından polip tedavisinde koterizasyon, ilaç tedavileri ve bazı yakıcı ajanlar denenmiştir.[23]

İbn-i Sina; (MS 980–1037) burundaki kümeler veya hemoroidler olarak polipleri tarif etmiş, Ebu Kasım; (MS 1013–1106) tedavisinde çengelle polibi öne çekip makasla kökünden kesmeye çalışmış ve sonrasında burunu sirke ile yıkamıştır.[26]

Fallopious; (MS 1523–1562) önden sarkan polipleri iplik ile bağlayarak 2-3 gün içinde küçülüp düştükleri göstermiştir, arkaya uzanan poliplerin cerrahi tedavisini ise kendi bulduğu “snare” yöntemini uygulamıştır.[25]

Türk tıp literatüründe NP, ilk defa büyük Türk cerrahı Şerafettin Sabuncuoğlu'nun (MS 1385-1468?) Cerrahiyyetül-Haniyye (imparatorluk cerrahisi) isimli kitabında söz edilmektedir.[27]

İlk defa Billroth, nazal poliplerin histolojik özellikleri 19.yy ortalarında tanımlamış, ve Zuckerandl tarafından poliplerin neoplastik değil, inflamatuvar bir olay olduğu ortaya konmuştur.[22]

Kokainin nazal cerrahi anesteziinde kullanılmaya 1884 yılında Carl Koller tarafından başlatılmasından sonra; 20. yüzyılda nazal endoskopinin bulunması, Hopkins'in fiberoptik teknolojisini geliştirmesi ve Messerklinger'in modern nazal endoskopik uygulamaların öncüsü olması sayesinde NP tanı ve tedavisinde ilerlemeler kaydedilmiştir.[28]

2.3.2) Epidemiyoloji

Nazal polipozis, burun ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Burun tıkanıklığı ve akıntısı, koku alma bozukluğu, baş ağrısı gibi birçok şikayete yol açtığından, hem iş yaşamını hem de yaşam kalitesini oldukça kötü yönde etkileyen bir hastalıktır.[29] Nazal polipozis tek bir hastalık grubu değildir. Astıma ek olarak kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi (PSD), aspirin sensitivitesi (AS), Churg-Strauss Sendromu (CSS) gibi diğer respiratuvar hastalıklarla, alerjik fungal rinosinüzit (AFRS), alerjik rinit, NARES gibi rinolojik hastalıklarla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.[30,31]

Genel olarak toplumda NP sıklığı %1-4 arası değişmektedir. On yaşından küçük çocuklarda KF ile ilişkili olan NP haricinde erişkinlerde daha sık görülmektedir. Çocuklarda NP insidansı %0,1 civarında olduğu bulunmuştur.[32] Atopik olmayan astımlı ve rinitli kişilerde insidansı, atopik olanlara göre daha yüksektir. Atopik kişilerde ise; insidans düşük olmasına rağmen tedavi sonrası nüks daha sık olduğu tespit edilmiştir.[29]

Nazal polipozis sıklığı yaşla artmakla beraber, yapılan postmortem çalışmalarda NP görülme sıklığı %32'ye kadar çıkmaktadır.[31,33]

2.3.3) Histoloji

Polipler; kan damarlarındaki endotelial hücre kavşaklarından süzülen plazma sonrası oluşan masif doku ödemi ile karakterizedir. Sağlıklı bir sinüs mukozası için, çalışan bir ostium açıklığı gereklidir. Ostium tıkanması sonrasında sinüs kavitesi içinde lokal oksijen ve karbondioksit parsiyel gaz basınçlarında değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak; protein ve plazma kaynaklı sıvının interstitiyel alana geçmesi ve mukozal ekzudasyon sonucu lamina propriada inflamatuvar medyatör havuzu oluşmaktadır. Bunun da epitel deskuamasyonu ve polip oluşumuna neden olduğu saptanmıştır.[34]

Elektron mikroskopisi çalışmaları sonucunda; polip dokusu, yüzeyi yer yer erozyona uğramış, sillialı epitel ve skuamöz metaplazi alanları ile kaplı olduğu bulunmuştur. Tipik olarak goblet hücre hiperplazisi mevcuttur. Bu hasarlanmış epitel altında bazal membran kalınlaşması mevcuttur. Membran altındaki stromada ise; yoğun ödem, psödokistler, subepitelyal fibrozis, inflamatuvar hücreler ve ekstrasellüler matriks birikimi izlenmektedir. Hücresel kısmı ise eozinofil, mast hücresi, lenfosit, nötrofil, fibroblast ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. [30,35]

Nazal polipozis, histolojik özelliklerine göre dört ana tipte incelenebilir:[29]

- 1) Eozinofilik ödematöz tip
- 2) Kronik inflamatuvar veya fibrotik tip
- 3) Serömüsinöz bez tip
- 4) Atipik stromal tip

Sıklıkla görülen tipler ise, eozinofilik ödematöz tip ve kronik inflamatuvar veya fibrotik tiptir.[29,36] Nazal polipozis ile seyreden KRS'lerde; inflamasyonda en önemli hücrelerden biri eozinofillerdir ve inflamasyondaki rolü daha iyi anlaşıldığında, NP patogenezi daha net bir şekilde aydınlatılabilecektir. Eozinofillerin toksik medyatör içerikleri, myofibroblastların doku tamirindeki ve nazal mukozadaki yapısal değişikliklerdeki rolü, epitel hücrelerinin inflamatuvar olaylara aktif olarak katılması sonucunda nazal poliplerdeki histolojik değişiklikler oluşmaktadır.[35]

2.3.4) Etyopatogenezi

Nazal polipozis, genel olarak KRS zemininde gelişen kronik inflamasyon sonucunda ortaya çıkan, birçok hastalık ve sendromla ilişki gösteren etyoloji tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. İnsana özgü bir hastalık olup, çok nadiren şempanzelerde ortaya çıkmaktadır.[22] Bu yüzden yeterli sayıda geniş hayvan çalışmaları bulunmadığından, etyopatogenezi ve tedavisi, insan üzerinde yapılan çalışmalar ışığında aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Geçmişte etyopatogenezi hakkında birçok teori öne sürülmüştür. Bernoulli fenomenine sekonder etmoid mukozanın nazal kaviteye çekilmesi, polisakkarid değişikliklerine ve vazomotor dengesizliklere bağlı polip oluşumu teorileri artık günümüzde geçerli olmadığı saptanmıştır.[22]

Nazal polipozis; RS'in bir alt grubu olarak kronik inflamasyon sürecinde ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden etyopatogenezi tartışırken NP'i ve RS'ü ortak değerlendirmek daha mantıklı olacağı düşünülmektedir.

2.3.4.1) Mikroorganizmalar

Enfeksiyon tanım olarak, mikroorganizmaların konakçıda çoğalarak oluşturduğu doku invazyonudur. Birçok yolla dokuda inflamasyon oluşturmaktadır. İnflamasyon ise; yabancı ajanları yok etmek ve hasarlanmış dokunun tamiri için oluşturulan bir takım hücresel ve moleküler yanıtlar şeklinde oluşan doku reaksiyonlarıdır.[37,38]

Virüsler, bakteriler ve süperantijenler, biyofilm oluşumları, fungal ajanlar gibi birçok enfeksiyöz etken, özellikle KRS ve NP etyopatogenezinde önemli roller üstlenmektedirler.

Virale Enfeksiyonlar

Virüsler; DNA veya RNA şeklinde nükleik asit molekülü içeren glikoprotein kapsülü olan mikroorganizmalardır. Antik çağlardan beri yol açtıkları enfeksiyonlar bilinse de, etkenin virüsler olduğu elektron mikroskopunun bulunmasıyla son yüzyılda ortaya çıkmıştır. Virüslerin en sık yol açtıkları soğuk algınlığı; sadece nazal kaviteyi değil, bütün paranasal sinüsleri etkileyen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalarda, soğuk algınlığı olan hastalara çekilen paranasal bilgisayarlı tomografilerde sinüslerin de etkilendiği gösterilmiştir.[39] Enfeksiyon sonucu oluşan yoğun eksuda ve goblet hücrelerinden salgılanan mucus sinüs içinde birikmektedir.

Virüslerin NP'e neden olabileceği ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Viral enfeksiyonun inflamasyona yol açtığı ve virüsün sinüste patent kalması ile antijenik uyarı sonucunda NP gelişebileceği öngörülmüştür. DNA hibridizasyon testleri ile yapılan bir çalışma sonucunda; bu teorinin geçersiz olduğu, fakat virüslerin erken dönemde polip oluşumu üzerine etkili oldukları sonucuna varılmıştır.[40]

Bakteriyel Enfeksiyonlar

Paranasal sinüsler; normal şartlarda steril olduğuna inanılsa da, nazal kavite ve nazofarenks normal flora elemanları ile kolonizedir.[41] Erişkinlerde normal flora elemanları, koagülaz negatif stafilokok (KNS), kornibakterium çeşitleri ve Stafilokokkus aureus'tur. Çocuklarda ise Streptokokkus pneumoniae, Moraksella katarrhalis ve Hemafilus influenzae normal flora elemanları olarak görülebilmektedir.[12]

Bakteriyel kökenli bir enfeksiyon oluşabilmesi için, ortamda bir veya daha fazla tipteki bakteriden en az 1000 cfu/ml olması gereklidir.

Akut rinosinüzit vakalarında en sık görülen bakteri türleri: S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae'dır.[42] Kronik formunda ise S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae yanında S. aureus, viridians streptococci. P. aeruginosa, K. pneumoniae, P. mirabilis, enterobacter türleri ve E. coli gibi aerobik bakteriler görülmektedir. Anaerobik bakteriler içinde en sık prevotella, fusobacterium ve peptostreptococcus türleri kültüre edilmiştir.[43]

Nazal polipozis mikrobiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda; H. influenza, Peptostreptococcus, S. pneumoniae, S. aureus, alfa-hemolitik streptokok ve koagülaz negatif streptokok gibi birçok bakterinin ürediği tespit edilmiştir.[44,45]

Bakteriyel Süperantijenler

Birçok bakteri, virüs ve fungus çeşidi salgıladıkları ekzotoksinler sayesinde antijen presente eden hücre üzerindeki MHC II molekülü ile T hücre üzerindeki reseptörler arasında bağlar kurarak, direkt olarak T hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Normalde klasik antijenler; T lenfositlerinin %0,01'ini aktive edebilirken, bu süperantijenler sayesinde T lenfositlerin %30'a yakını aktive olabilmektedir. Ayrıca bu süperantijenler klasik antijenlerde olduğu gibi

antijen-antikor kompleksleri de oluşturabilmektedirler.[46]

Stafilokok kökenli olan bu toksinler ayrıca mikoplazma, yersinia, psödomonas, streptokok, mikobakteri, aspergillus fumigatus ve insan retrovirüsleri tarafından oluşturulabilmektedir. Bu süperantijenler sayesinde İL-4, İL-5, İL-13, İFN-gama gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak NP'e neden olan kronik eozinofilik ve lenfositik inflamasyon oluşmaktadır.[47,48,49]

Stafilokokların ürettiği enterotoksin A, enterotoksin B ve toksik şok sendromu-1 süperantijenlerinin NP ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda etyopatogeneizde önemli bir etken oldukları saptanmıştır.[50,51] Stafilokok enterotoksinine karşı gelişen poliklonal IgE formasyonu, özellikle NP hastalarında eozinofilik inflamasyon belirteçleri ile korele olarak arttığı saptanmıştır.[52]

Biyofilm

Yapay veya hasarlanmış biyolojik yüzeylere geri dönüşümsüz olarak bağlanıp, ürettikleri ekstrasellüler polimerik bir matriks içine gömülü mikroorganizmalar tarafından oluşturulan topluluklardır.[53] Bakterilerin %99'unun biyofilm şeklinde bulunduğu ve insandaki bakteriyel enfeksiyonların en az %65'inde biyofilmlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşturdukları organize koloniler sayesinde oksijen ve besin ihtiyaçlarını azaltarak konakçı savunma mekanizmalarına ve antibiyotiklere karşı direnç kazanmaktadırlar.[54] İnsan üzerinde çok çeşitli enfeksiyonlara yol açabilmektedirler. Dental çürükler, otitis media, osteomyelit, pnömoni, kateter enfeksiyonları bunlara örnek olarak verilebilir.[55]

Planktonik bakteriler; biyofilm dışına çıkarak hastalıklara yol açmaktadırlar. Antibiyotik direnci çok yüksek olan bu oluşumlar, sadece irrigasyon ve mekanik debridman ile temizlenebilmektedirler.

Kronik rinosinüzitli hastalarda yapılan bir çalışmada, biyofilm bulunma oranı %80 olarak saptanmıştır.[56] Fakat NP oluşumuna nasıl yol açtıkları ile ilgili birçok teori ortaya atılmış olsa da tam olarak aydınlatılamamıştır.

Fungal Enfeksiyonlar

Mantarlar ökaryotik mikroorganizmalar olup maya veya küf formlarında doğada bulunmaktadır. Sporlar oluşturarak olumsuz çevre şartlarında yaşam şanslarını arttırmaktadırlar. Atmosferde ve solunan havada yoğun olarak bulunmaktadır.[57] Ellibinden fazla mantar türü tanımlanmışsa da, insanlarda hastalığa yol açan yaklaşık 300 tür belirlenmiştir. Bu türler insanda dokuları invaze ederek, alerjik yanıt oluşturarak veya toksin üreterek hastalık yapmaktadır.[58] Mantar gelişimi için en önemli faktör, ortam sıcaklığı ve nemdir.

Mantarların solunum yolunda IgE aracılığı ile alerjik yanıt oluşturdıkları yapılan çalışmalarda açıkça ortaya konmuştur.[59] Fakat diğer inhalan allerjenler aksine fungal antijenler, tip III ve tip IV immun reaksiyonlara da yol açabilmektedirler.[60]

Alerjik Fungal Rinosinüzit (AFRS)

Alerjik fungal rinosinüzit; kronik rinosinüzitten klinik, radyolojik, patolojik ve immunolojik olarak ayrı bir karaktere sahip olan ve mantarlara bağlı olarak gelişen klinik bir durumdur. Tanıda önemli olan özellikleri: invazif olmayan fungal hif içeren yoğun eozinofilik musin, NP, karakteristik radyolojik bulgular, bağışıklık sisteminin normal olması ve alerjidir.[61]

Solunum sırasında mantarlarla karşılaşan atopik bünyelerde erken dönemde antijenik uyarı oluşmaktadır, sonrasında gelişen tip I (IgE) ve tip III (immunkompleks) aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucunda eozinofilik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Bu yanıt sinüs ostium

tıkanıklığı yaparak, mantar gelişimi için sinüslerde ideal bir ortam yaratmaktadır. Alerjik musin artışı ile kısır döngüye giren bu klinik tablo ortaya çıkmaktadır. İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda, AFRS etyopatogenezinde fungal alerjinin rolü açıkça ortaya konmuştur.[62,63,64]

Non alerjik fungal rinosinüzit

Mayo klinik tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada; KRS'te fungal etyopatogenezi araştırmak için endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan ve eozinofilik inflamasyon saptanan hastalardan mantar kültürleri gönderilmiş ve sonuç olarak 101 hastanın %93'ünde mantar üremesi saptanmıştır.[65] Sonuç olarak; KRS patogenezinde AFRS'teki fungal alerji haricinde değişik mekanizmalarla da mantarların eozinofilik bir inflamasyona yol açtıkları saptanmış ve bu duruma nonalerjik fungal rinosinüzit adı verilmiştir.[65]

2.3.4.2) Alerji

Atopi, immunolojik olarak Th2 tip lenfosit aktivasyonundaki ve sitokin sentezindeki disregulasyon sonucu ortaya çıkmaktadır.[66]

Kronik rinosinüzit ve alerji arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamış ve uzun süredir tartışma konusu olan bir husustur. Yapılan bir çalışmada, akut bakteriyel sinüzit gelişiminde pereniyal AR'in bir faktör olduğu açığa konmuştur.[67] Mevsimsel AR'in çocuklarda ARS orbital komplikasyon gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olsa da, erişkinlerde bu gösterilememiştir.[68] Fakat alerjinin cerrahi sonrası kötü prognoztik faktör olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[69]

Genel olarak KRS ve NP'li hastaların yaklaşık %50'sinde alerji ile ilişki gösterilmiştir.[12] Fakat bu birliktelik; etyolojik bir ilişkiden daha çok komorbidite ilişkisidir. Yapılan

çalışmalarda; NP'li hastalarda alerji görülme olasılığı, normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca NP'li atopik ve atopik olmayan bünyeler arasında IgE, İL-4 ve İL-5 seviyelerinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır.[70] Toplumda NP görülme sıklığı %2-4 iken, AR sıklığı ise %10-15 civarındadır. Fakat AR'li hastalarda NP görülme oranı normal popülasyonun oranına göre oldukça düşük olup %0,1-%0,5 arasında değişmektedir. Bununla beraber nazal polipli hastalarda RAST testi pozitifliği %16,6 iken, normal popülasyonda bu oran %12,5 olarak hesaplanmıştır. Bütün bunların hepsi alerjinin etyolojik bir faktörden çok, komorbid faktör olarak NP etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir.[71] Bunu tek istisnası fungal alerjiye sekonder gelişen AFRS'tir.

2.3.4.3) Kimyasal İnflamatuvar Medyat rler:

Nazal polipoziste görülen kronik inflamasyon ve ödem, inflamatuvar hücrelerden salgılanan birçok kimyasal faktör tarafından oluşturulmaktadır. Sitokinler, aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere inflamasyonda görev alan hücreler tarafından sentezlenen enfeksiyöz ve inflamatuvar olaylarda, hücreler arası etkileşimde, hücre farklılaşması ve aktivasyonunda ve doku tamirinde görevli genel olarak peptit yapıda olan mesaj alışverişinden sorumlu maddelerdir. Sentezlendiği hücre üzerine, etraftaki hücreler üzerine veya sistemik yolla etkilidirler. Hedef hücrede kendi reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Bağışıklık sistemi, lenfosit aktivasyonu, inflamatuvar olaylar ve hematopoez üzerine etkileri mevcuttur.[72]

İnterlökin 1

Nazal polipoziste TNF-  ile birlikte VCAM-1, ICAM-1 ve p-selektin gibi endotelial adezyon moleküllerini indükleyerek polip dokusundaki inflamasyonu arttırmaktadırlar.[12] Li ve ark. yaptıkları bir çalışmada; NP'te görülen eozinofil infiltrasyonu ile karakterize inflamasyonda,

interlökin 5'in alerjik reaksiyonlara göre patogeneizde daha önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir.[73]

İnterlökin 3

Polip dokusunda eozinofiller tarafından salgılanmaktadır ve otoaktivasyon ile eozinofillerin kendi aktivasyonlarını ve yaşam sürelerini arttırmaktadır. Ayrıca aktive T hücreleri ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir. Birçok inflamatuvar hücre için koloni stimulatör faktör olarak görev almakta ve bu hücrelerde aktivasyona ve farklılaşmaya neden olmaktadır. İnterlökin 3; kronik inflamasyon zemininde gelişen fibrozise indirekt olarak katkıda bulunmakta, bu da mukozal kalınlaşmaya ve osteomeatal kompleksin tıkanmasına neden olduğu düşünülmektedir.[74]

İnterlökin 4

Alerjik inflamasyonda anahtar sitokin rolü oynamaktadır. İnflamasyonda; TGF- β transkripsiyonunu ve sentezini arttırarak, nazal polip oluşumuna neden olan submukozal stromal proliferasyonu indüklediği düşünülmektedir.[75] Ayrıca eozinofil dominant nazal polip dokularında yapılan bir çalışmada; İL-4'ün TNF- α ile birlikte fibroblastları indükleyerek eozinofilik olmayan poliplere nazaran daha fazla eotaksin salınımına yol açtıkları ve sonuç olarak eozinofil göçünde önemli bir rol oynadıkları saptanmıştır.[76] Bu rekrutman özelliği; İL-4'ün vasküler endotel hücre üzerindeki VCAM-1'i arttırması ile oluşmaktadır. Ayrıca eozinofil apoptozunu engelleyerek, eozinofil aktivasyonunu arttırmaktadır. T hücrelerinin Th2 tipe farklılaşmasını indükleyerek Th2 tipi sitokinlerin (İL-4, İL-5, İL-9 ve İL-13) salgılanmasını arttırmaktadır.[77,78]

İnterlökün 5

Çoğunlukla Th2 hücreleri, mast hücreleri, az oranda eozinofiller tarafından salgılanmaktadır ve eozinofiller üzerine inflamatuvar süreçte oldukça etkilidir. Eozinofiller üzerinde özel İL-5 reseptörleri bulunmaktadır. Özellikle eozinofili ile seyreden NP'te eozinofillerin yaşam süresini uzatarak etki göstermektedir. Ayrıca lokal artan İL- 5 sistemik etki ile kemik iliğinde eozinofil üretimini tetiklediği düşünülmektedir.[79,80]

İnterlökün 5 ile eozinofiller tarafından üretilen doku hasarına yol açan eozinofilik katyonik protein (EKP) arasında bir ilişki mevcuttur.[81] İnterlökün 5'in hücre göçü üzerine bir etkisi yoktur, fakat eozinofillerin İL-16 cevabını artırarak eozinofil göçüne dolaylı etkileri mevcuttur.[82]

İnterlökün 8

Eotaksin ve RANTES gibi diğer proinflamatuvar kemokinlerle beraber, epitel hücresi tarafından sentezlenmesindeki bozukluk sonucunda, lokal eozinofil ve nötrofil kemotaksisini arttırdıkları bulunmuştur.[83]

İnflamatuvar ve neoplastik olaylarda; polimorfolökositler, eozinofiller ve T-lenfositler üzerinde kemotaktik aktivite göstererek, özellikle NP'te hastalık progresyonuna katkıda bulundukları düşünülmektedir.[84]

TNF- α

Vasküler endotel üzerindeki ICAM-1, VCAM-1 ve e-selektini arttırarak, transendotelial eozinofil göçüne neden olmaktadır. İnflamatuvar süreçte, stromal fibrozisi ve bazal membran kalınlaşmasına neden olmaktadır. Ayrıca oksijen metabolitlerinin oluşumunu arttırarak toksik hücre hasarına da yol açmaktadır.[74]

Eotaksin

Endotel ve epitel hücreleri, fibroblastlar tarafından, lipopolisakkarit, İL-4, İL-1 β ve TNF- α stimülasyonu sonucunda salgılanan eotaksin; bir C-C kemokindir ve eozinofiller başta olmak üzere birçok inflamatuvar hücre tipinin kan dolaşımından mukozaya göçüne neden olmaktadır.[85,86] Kemokinler genel olarak; 8-10 kD boyutunda, lökosit uyarıcıları olarak görev alan proteinlerdir. C-C kemokin reseptör 3 üzerinden, inflamatuvar hücre üzerinde etki gösterirler ve eozinofil göçü ve aktivasyonundan sorumludurlar.[87] Göçü arttırmanın yanında, plazminojen-plazmin sistemini de aktive ederek birçok proteinazın ortaya çıkmasına ve bu sayede doku hasarı oluşmasına yol açmaktadır.[82]

RANTES (regulated upon activation, normally T-cell expressed and secreted)

İnflamatuvar olaylarda; İL-1 β ve TNF- α tarafından uyarılması sonucunda havayolu epitel hücrelerinden salgılanan, inflamatuvar hücre göçünden sorumlu bir sitokindir.[87] İn vitro yapılan çalışmalarda; kronik inflamasyona zemin hazırlayan eozinofil göçünü, transendotelyal migrasyonunu, radikal oksijen ürünlerinin salınımını ve EKP salgılanmasını arttırdığı saptanmıştır.[74]

GM-CSF

Yapılan çalışmalar sonucunda; aktive eozinofillerle paralel olarak, nazal polip dokusundaki GM-CSF mRNA ekspresyonu, konka mukozasındakine göre artmış olduğu saptanmıştır. Th2 tip sitokin olan GM-CSF; NP'te hem alerjik hem de alerjik olmayan doku eozinofilisine neden olan mekanizmalar içinde diğer sitokinlerle beraber rol oynamaktadır.[74] Eozinofil göçünü, sağ kalımını ve aktivasyonunu arttırarak kronik eozinofilik yanıtta katkıda

bulunmaktadır.[88] Lokal steroidlerin antiinflamatuvar etkisinin, nazal epitel hücresinden salgılanan GM-CSF'in azalması sonucunda oluşan eozinofil yaşam süresinde azalmadan kaynaklandığı tespit edilmiştir.[89]

2.3.4.4) Histolojik Faktörler

Kronik rinosinüzitli hastaların orta konkalardan alınan biyopsiler incelendiğinde, polipli ve polipsiz KRS vakaların, histolojik olarak oldukça farklılıklar gösterdiği ortaya konmuş ve pek çok yazar tarafından KRS'lerin, histolojik ve klinik olarak polipli ve polipsiz olmak üzere sınıflandırılmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı savunulmaktadır.[12]

Polipsiz KRS histolojisine bakıldığında; bazal membranda kalınlaşma, goblet hücre hiperplazisi, minimal subepitelyal ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu ve belirgin fibrozis görülmekte iken, polipli KRS'lerde özellikle inflamatuvar hücre tiplerinde belirgin farklılık, yaygın epitel hasarı, damar ve bez yapısı azalmış, nöral hiçbir yapı izlenmeyen aşırı ödemli fibrotik stromal doku histolojisinde olduğu saptanmıştır. Bu histolojik farklılığın doğal sonucu olarak klinik, radyolojik ve tedavi direnci açısından polipli ve polipsiz KRS arasındaki değişkenlikler ortaya çıkmaktadır.[90]

Mukozal değişiklikler; May ve ark. tarafından 4 sınıf altında kategorize edilmiştir. Normal nazal kavite epiteli sillialı yalancı çok katlı solunum epitelidir. Sınıf I ve II'de goblet hücre artışı görülmektedir. Sınıf III'de mikrovillüs hücreleri görülmekte, sınıf IV'de ise skuamöz metaplazi, eritrositler ve epitel hasarı ortaya çıkmaktadır. Bu histolojik değişiklikler mikroorganizmaların çoğalması ve invazyonu için uygun bir zemin hazırlamaktadır.[12,91]

Polipli ve polipsiz KRS vakalarında inflamatuvar hücre tipi de farklılık göstermektedir.

Polipsiz tipte baskın olan hücre grubu nötrofillerdir. Eozinofil oranı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur. Polipli tipte ise; inflamatuvar hücre grupların ortalama %50'si eozinofil olduğu

tespit edilmiş ve aktive olmuş eozinofil oranını da %80 olduğu saptanmıştır.[92,93,94] Eozinofiller, birçok alerjik, parazitik, malign ve idiyopatik olaylarda rol oynamaktadır. Nazal polipoziste, eozinofillerde hem doku infiltrasyonunda, hem de bölgesel sağ kalımda artış olduğu saptanmıştır. Bölgesel sağ kalımı arttıran majör sitokinler ise; İL-3, İL-5, GM-CSF ve İFN- γ 'dır.[74]

Polip dokusu incelendiğinde; ödemli bir zemin içinde yoğun albumin ve plazma proteinleri içeren psödokist oluşumu, etrafında yoğun inflamatuvar hücre ve fibroblast infiltrasyonu ve fibronektin birikimi gösteren yapılar olduğu görülmüştür.[95]

Nazal polipoziste inflamatuvar hücre grupları incelendiğinde; eozinofiller dominant olmak üzere mast hücreleri, plazma hücreleri ve özellikle CD4+ T lenfositlerin artmış olduğu gözlenmektedir.[12,96] Bu hücreler arasındaki iletişimi sağlayan endotel üzerindeki ICAM-1, VCAM-1, e-selektin ve p-selektin ekspresyonunda artış saptanmıştır.[83,86]

Nazal polipoziste, eozinofilik infiltrasyona yol açan birçok mekanizma ortaya konmuştur. Polip dokusunda bölgesel İL-5, İL-13, GM-CSF salgılanması, endotelial VCAM-1, p-selektin artışı ile hem eozinofil öncü hücre sayısında, hem de bölgesel sağ kalım sürelerinde artış olduğu saptanmıştır.

Nazal polip dokusunda eozinofil birikimi sonrasında; bu hücreler tarafından EKP, eozinofil derive nörotoksin, eozinofil peroksidaz ve majör bazik protein (MBP) gibi birçok sitotoksik ajan salgılanmaktadır. Bu proteinler sayesinde; epitel hasarı, stromal fibrozis, anjiogenez, epitel ve glanduler hiperplazi yani polip dokusundaki histolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Oluşan epitel hasarı; sodyum absorpsiyonunda artışa neden olmakta ve bunun sonucu olarak nazal polip dokusunun karakteristiği olan ödem oluşmaktadır.[97,98,99] Bu hasar sonrasında bakteri yerleşmesi ve çoğalması için bir yol oluşmaktadır.[100] Ayrıca eozinofiller; kalsiyum ve çinko bağımlı nötral proteazlardan olan matriks metalloproteinazlar

(MMP) ve ureaz plazminojen aktivatörü salgılamaktadırlar. Ureaz plazminojen aktivatörü sonucu oluşan bir serin proteaz olan plazmin ve MMP; fibrin, fibrinojen ve laminin gibi ekstrasellüler matriks elemanlarını sindirerek bazal membran ve doku hasarına yol açmaktadırlar.[82]

Kronik inflamasyon zemininde gelişen polip dokusunun oluşumunda, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillendirilmesi (remodelling) önemli bir noktadır. MMP'ler çinko ve kalsiyum bağımlı olan ve kollajen tip 1, kollajen tip 4, kollajen tip 5, laminin, elastin gibi bağ dokusu elemanlarının tümünü yıkabilen bir endopeptidaz ailesidir. MMP-1 (interstisyel kollajenaz) ve MMP-2 (jelatinaz-A) bağ dokusu hücreleri tarafından üretilirken; MMP-9 (jelatinaz-B) monositler, bağ dokusu hücreleri ve tümör hücreleri tarafından üretilmektedir. MMP ailesi; NP ile pek çok benzerlik taşıyan astımda damar geçirgenliği artışı, ödem, hücre göçü, yeniden şekillendirme ve fibrozisten sorumlu olduğu bilinmektedir. MMP'ların polip gelişimi sırasında bazı inflamatuvar araçların uyarısıyla üretildiği, epitel ve endotel bazal membranında bulunan tip 4 kollajen ve laminin yıkımı yoluyla yeniden şekillendirme, damar geçirgenliği artışı ve ödeme sebep oldukları öne sürülmektedir.[101]

Polip dokusunda diğer bir inflamatuvar hücre grubu mast hücreleridir. GM-CSF, İL-6 ve İL-8 artışı sonucunda mast hücre kemotaksisi ve aktivasyonu oluşmaktadır.[32] Mast hücreleri hem IgE bağımlı, hem de IgE bağımsız olarak birçok inflamatuvar reaksiyonda rol oynamaktadır. Nazal polip ve AR mukoza örneklerinde epitel ve stroma içinde yoğun olarak tespit edilmiştir. Histamin ve triptaz başta olmak üzere İL-4, İL-5, İL-6, İL-8, İL-13, GM-CSF, TNF- β salgılamaktadırlar.[12] Histamin, alerjik reaksiyonda önemli bir rol oynamaktadır. Nazal polipli dokular incelendiğinde; histamin salınımının, fibroblastlar üzerinde inflamatuvar hücreler arası etkileşimi sağlayan VCAM -1 artışına yol açtığı gözlenmiştir.[102]

2.3.4.5) Genetik Faktörler ve İlişkili Hastalıklar

Nazal polipozis ile ilişkili hastalıklar: Samter triadı, kistik fibrozis, Churg- Strauss sendromu, primer sillier diskinezi, Young sendromu ve Woakes sendromu'dur.

Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı)

Nazal polipozis, astım ve aspirin intoleransı ile karakterize bir sendromdur. İlk kez 1922'de Widal ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Samter ve Beer tarafından 1968 yılında popularize edilmiştir.[103] Patogenezinde; aspirin tarafından inhibe edilen araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz-1 enzimi sonucunda 5-lipooksijenaz yolunun baskın hale geçmesi suçlanmaktadır. Böylece prostaglandin E2 azalmakta ve lökotrienler artmaktadır. Hem lökotrienlerin inflamatuvar etkisi, hem de PGE2'nin antiinflamatuvar etkisinin azalması sonucunda tüm mukozal yüzeylerde reaksiyon oluşmaktadır. Bu reaksiyondaki en önemli inflamatuvar hücre grubu ise eozinofiller ve mast hücreleridir.[104] Nazal polipli hastaların %20-40'ünde astım gelişmektedir.[105] Aspirin intoleransı olan hastalarda ise nazal polip %35-96 oranında görülmektedir. Sadece nazal polipi olan hastalarda ise %2 oranında aspirin intoleransı tespit edilmiştir.[105]

Samter triadı; klinik olarak 30-40 yaşlarda soğuk algınlığı sonrası ortaya çıkmaktadır. Belirtiler genel olarak nazal konjesyon, rinore, postnazal akıntı ve hipozmidir. Bu hastaların yaklaşık %15'i aspirin intoleransı olduğundan habersizdir. Tedavisinde hastalık ciddiyetine göre topikal veya sistemik steroid kullanılmaktadır.[105]

Kistik Fibrozis

Otozomal resesif geçişli, 7. kromozomdaki "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR) adlı bir proteinin kodlandığı gendeki mutasyon sonucunda, 2000 canlı

doğumda bir gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Bu gendeki mutasyon sonucunda, siklik adenosin monofosfat (cAMP) kontrollü klor kanallarında işlev bozukluğu oluşmaktadır.[106,107] Bu gendeki en sık mutasyon, oldukça farklılık gösteren $\Delta F508$ mutasyonudur.[108] Klor kanalı işlev bozukluğu sonucu; salgı bezleri ve solunum epitelindeki hücrelerde işlev bozukluğu oluşmaktadır.[109] Yenidoğan tarama testleri ve terde klor tayini (>60 meq/L) tanıda yardımcıdır. Klor testi bozukluğu saptanan hastalarda, genetik moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Kistik fibroziste artmış mukus viskozitesine sekonder mukosillier aktivite bozulmakta ve sonuç olarak sinüs ostium tıkanıklığı gelişmektedir. Sinüs havalanması bozulduğundan hipoksi ve karbondioksit parsiyel basıncında artma meydana gelmektedir. Ayrıca oluşan ödem ve azalmış mukosillier aktivite sonucunda patojen bakteri kolonizasyonu oluşmaktadır.[110]

Kistik fibroziste özellikle postnatal dönemde, sfenoid ve frontal sinüslerde gelişim geriliği ve havalanma sorunu ortaya çıkmaktadır.[111] Bu hastalıkta NP görülme prevalansı %6-%43 arası değişmektedir.[112] Kistik fibroziste gelişen polip dokularında; inflamatuvar hücre infiltrasyonu dışında, daha ince bir bazal membran ve belirgin artış gösteren musin dikkati çekmektedir. Diğer sistemlerin tutulumuna bağlı olarak görülen bazı hastalıklar ise; tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kor pulmonale, pankreatit ve pankreas yetmezliğine ikincil diabetes mellitus (DM), mekonyum ileusu, kolelitiyazis, billier siroz, azospermi ve malabsorbsiyondur.[113]

Primer sillier diskinezi

İmmotil sillia sendromu olarak da bilinen bu hastalık; solunum epitelinde mikrotübüler yapının dynein kolundaki işlev bozukluğuna sekonder gelişen sillier fonksiyon bozukluğudur. Diğer sillier fonksiyon bozuklukları ise radyal spoke defekti, mikrotubuler transpozisyon ve

santral kor yapı yetersizliğidir. İmmotil sillia sendromu insidansı 1/16000'dir.[114] Kartagener sendromu olarak bilinen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalığın alt grubu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sendrom, ilk defa 1933 yılında Kartagener isimli klinisyen tarafından tanımlanmıştır. Kartagener sendromundaki triad sinüzit, bronşiektazi ve situs invertustan oluşmaktadır. Rekuren otit ve NP sıklıkla bu hastalığa eşlik etmektedir.[115]

Churg-Strauss sendromu

Granulomatöz alerjik vaskulit olarak tanımlanmaktadır. Atopi, astım ve eozinofili ile seyreden sistemik nekrotizan vaskulit şeklinde karakterizedir. Bu hastaların yaklaşık %34'ünde nazal polip ile karşılaşılır. Polip dokusu incelendiğinde; dev hücrelerin toplandığı granülomlar, yoğun fibrinoid değişiklikler ve eozinofilik ekzuda şeklinde histolojik değişiklikler görülmüştür.[116,117]

Young Sendromu

Young tarafından 1970 yılında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, obstrüktif azospermi ve NP ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Solunum yolu hastalığı, bronşiektazi ile ilişkili olabilen şiddetli kronik rinosinüziti kapsamaktadır. Hastalarda terde klorür testi ve pankreas fonksiyonları normal olduğundan KF dışlanmaktadır. Sillia yapısı normaldir. Azospermi epididimis tıkanıklığına bağlıdır. Hastalarda spermatogenez normaldir. Young sendromu prevalansı KF ve Kartagener sendromundan belirgin olarak yüksektir. Erkek kaynaklı kısırlığın %7,4'ünün nedenidir.[118,119]

Woakes sendromu

İlk defa İngiliz Edward Woakes tarafından 1885 yılında tanımlanmıştır. Otozomal resesif

geçen, özellikle genç hastalarda görülen NP; nekrotizan etmoidit ve burun kökünde genişleme ile karakterizedir. Ayırıcı tanıda sifiliz ve kistik fibrozis düşünülmelidir.[114]

2.3.5) Tanı

Kronik rinosinüzit zemininde gelişen NP’te tanısal yöntemler:

- Klinik Belirtiler
- Rinoskopik İncelemeler
- Görüntüleme Yöntemleri
- Diğer Testler

2.3.5.1) Klinik Belirtiler

Kronik rinosinüzit ve NP’te tanısı için geçerli klinik belirtiler Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2: Kronik rinosinüzit klinik tanı kriterleri[12]

Majör Belirtiler	Minör Belirtiler
Pürülan anterior nazal akıntı	Baş ağrısı
Pürülan postnazal akıntı	Kulakta ağrı, dolgunluk
Burun tıkanıklığı	Ağız kokusu
Yüzde ağrı ve dolgunluk hissi	Dental ağrı
Hipozmi, anozmi	Öksürük
	Ateş
	Yorgunluk

Klinik olarak; 12 haftadan uzun süren, 2 ve üstü majör semptom varlığı veya 1 majör semptom ile beraber 2 ve üstü minör semptom varlığı tanıda değerlidir.[120]

Genel olarak kulak burun boğaz hastalıkları kliniklerine hastalar baş ağrısı şikayeti ile sinüzit öntanısıyla gelmektedirler. Başağrısının ayırıcı tanısını yapmak, özellikle migrenden ayırmak önemlidir. Migrende; idiyopatik olarak, tekrarlayan tarzda ataklar halinde, 4-72 saat süren, tek taraflı, pulsatil karakterde, bulantı, fotofobi ve fonofobinin eşlik ettiği aural semptomlar şeklinde başlangıç gösteren baş ağrısı oluşmaktadır.[121]

2.3.5.2) Rinoskopik İncelemeler

Kronik rinosinüzit ve NP tanısı geleneksel olarak iyi bir hikaye ve fizik muayene ile konmaktadır. Bazen hastanın verdiği hikaye ile endoskopik ve görüntüleme yöntemlerinde bulunan bulgular arasında ilişki saptanamamaktadır. Bu yüzden tanı; nazal endoskopi ve görüntüleme yöntemleri gibi nesnel testlerle desteklenmelidir.[12]

Sinonazal patolojileri değerlendirmede en temel yöntem anterior rinoskopidir. Nazal kavitenin dekonjeste edilmeden ve edildikten sonraki muayenesi patolojiler hakkında birçok fikir verebilmektedir. Toplumun büyük çoğunluğunda bulunan septum deviasyonu ve alt konka hipertrofisi anterior rinoskopi ile yapılan paranazal bölge ve orta mea muayenesini kısıtlamaktadır.[12]

Nazal endoskopi, NP tanısında ve tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde hastalığın tam olarak teşhisi, ciddiyeti, akıntının varlığı ve özelliği, poliplerin kaynaklandığı bölgeler, gerektiğinde kültür için materyal alınması, hasta tarafından rahatlıkla katlanılabilecek şekilde ortaya konabilmektedir. Anterior rinoskopiye göre daha iyi, parlak büyütülmüş bir görüntü sağlamaktadır. Hastalarda çok az rahatsızlık yaratmakta, nadiren hafif kanamalara ve vazovagal senkopa yol açabilmektedir.

2.3.5.3) Görüntüleme Yöntemleri

Paranasal sinüslerin görüntülenmesinde; düz grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır. Genel olarak tanıda hikaye ve nazal endoskopi yeterli olsa da; rekürren hastalık, komplikasyon şüphesi ve cerrahi planlanan hastalarda görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır.[12]

Düz grafiler uygun maliyetli olsalar da, paranasal sinüslerin anatomisi, hastalığın yaygınlığı hakkında sınırlı bilgiler vermektedirler.

Bilgisayarlı tomografinin 2 temel üstünlüğü mevcuttur. Birincisi endoskopik cerrahi öncesi paranasal sinüs anatomisi hakkında bilgi vermesidir. İkincisi ise hastalığın boyutu, ciddiyeti ve olası komplikasyonlarının cerrahi öncesi tanımlanmasını sağlamaktır.

Son zamanlarda paranasal inflamatuvar hastalıkların tomografik evrelemesi gündeme gelmiştir. Fakat şimdiye kadar hiçbir evreleme sistemi tam olarak hastalık ciddiyetini ve prognozunu ortaya koyamamıştır. En çok kullanılan ve kabul edilebilir sistem; Lund- Mackay evreleme sistemidir.[12]

Tablo 3: Lund- Mackay evreleme sistemi[12]

	Sağ	Sol		Sağ	Sol
Sinüs Sistemi (0-2)			Anatomik Varyasyon (0-1)		
Maksiller Sinüs			Frontal Sinüs Yokluğu		
Anterior Etmoid Sinüsler			Konka bulloza		
Posterior Etmoid Sinüsler			Paradoksik Orta Konka		
Sfenoid Sinüs			Everte Unsinat Proses		
Frontal Sinüs			Haller Hücresi		
Osteomeatal Kompleks			Agger Nazi Hücresi		
Total			Total		

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik anatomiye ortaya koymakta BT kadar iyi olmasa da; mukozal inflamasyonu, intrakraniyel ve intraorbital kompartmana yayılımı göstermede daha üstün bir tekniktir.[12]

2.3.5.4) Diğer Testler

Tanıya yardımcı olan bu testler:[120]

- Alerji testleri
- Rinomanometri ve akustik rinometri
- Mukosillier klerens testleri
- Olfaktör testler
- Nazal sitoloji
- Genetik testler

2.3.6) Tedavi

Nazal polipozis; inflamatuvar zeminde gelişen, yaşam kalitesini oldukça etkileyen ve sık nükslerle seyreden kronik bir hastalıktır. Günümüzdeki kesin tedavi seçeneklerinin yetersizliği ve NP ile birlikte görülen alerji, astım ve AS gibi eşlik eden kronik durumların eklenmesi nedeniyle bu hastalar uzun yıllar boyunca çok sıkıntı çekmektedirler. Yapılan araştırmalar sonucunda; NP'e bağlı olarak gelişen yaşam kalitesindeki bozulmalar hipertansiyon, migren, angina pectoris ve baş-boyun kanserlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır.[35]

Hipokrat döneminden beri tedavisinde birçok cerrahi teknik denenmiştir. Steroidlerin 1950'li yıllardan sonra tedavide kullanımı ile; bu hastalıktaki medikal tedavinin yeri ve önemi daha

net anlaşılmıştır. Tedavide asıl amaç; poliplerin küçültülüp ortadan kaldırılması, rinit semptomlarının yok edilmesi ve nükslerin engellenmesidir. Genel olarak, NP'deki tedavi seçenekleri; medikal ve cerrahi tedavi başlıkları altında incelenebilir.[122]

2.3.6.1) Medikal Tedavi

Medikal tedavide kullanılan ajanlar:

- 1) Steroidler
- 2) Antibiyotikler
- 3) Aspirin Desensitizasyonu
- 4) Antifungaller
- 5) Diğer İlaçlar
 - Lökotrien antagonistleri
 - İntranazal kapsaisin
 - Antihistaminikler
 - İntranazal lisin-asetilsalisilik asit
 - İntranazal furosemid
 - Anti interlökin 5 antikoru

Steroidler

Steroidler, NP tedavisinde kullanılan en önemli medikal tedavi yöntemidir. Uygulama yöntemleri; topikal, sistemik ve nebulizatör şeklinde olabilmektedir. Topikal steroid kullanımı ile cerrahi sonrası nükslerin azaldığı tespit edilmiştir.[30] Topikal ajanlar, sprey ve damla formunda kullanılmaktadır. Damla ve sprey formları arasında yapılan karşılaştırmalı bir

çalışmada; sprey formuna yanıt vermeyen hastaların %50'sinde damla formu ile yanıt alınabildiği saptanmıştır.[35] Topikal ajanlar; yan etki profili açısından sistemik formlarına göre daha güvenli oldukları bilinmektedir. Steroidlerin; hipotalamopitüiter aks fonksiyon bozukluğu, osteoporoz, katarakt ve glokom gibi sistemik yan etkileri topikal kullanım sonrasında ortaya çıkmadığı saptanmıştır.[123] Topikal steroid kullanımının en sık görülen yan etkileri burunda kuruluk ve minör burun kanamalarıdır. Topikal steroidlerin NP tedavisinde nazal belirtiler ve polip boyutları üzerindeki azaltıcı etkisi uzun dönem kullanımı ile sağlanabildiği yapılan plasebo kontrollü çalışmalar sonucunda bilinmektedir. Fakat topikal steroid kullanımının musin üretimi üzerine azaltıcı bir etkisi bulunmamaktadır.[124] Öncesinde eklenen oral steroidler ile polip boyutlarında küçülme sonrasında, topikal steroidler ile devam edilmesiyle steroidlerin paranazal sinüslere ve polip dokularına daha iyi nüfuz edebileceği saptanmıştır. Bu protokol ile yapılan 152 hastalık bir çalışmada 1 yıllık takip sonrasında başarı oranı %68,5 olarak bulunmuştur.[103,125,126]

Topikal olarak uygulanan steroidler ve yaş grupları Tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4: Topikal Steroid listesi[127]

Steroid	Yaş	Doz
Beklometazon dipropionat	> 6 yaş	2 X 100µg
Budesonid	> 6 yaş	1-2 X 100-200 µg
Flunisolid	> 5 yaş	2 X 100µg
	> 12 yaş	2 X 200 µg
Flutikazon propionat	> 4 yaş	1X 50 µg
	> 12 yaş	1 X 100µg
Mometazon furoat	> 6 yaş	1 X 100-200 µg
Triamsinolon asetonid	> 6 yaş	1 X 220 µg

Oral yolla veya depo formunda parenteral olarak kullanılabilen sistemik steroidler; diğer adıyla medikal polipektomi, NP tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır, fakat kullanım süresi yan etkileri nedeniyle kısıtlanmaktadır. Oral steroidlerin kullanımı; yılda 2 veya 3 kez 2-3 haftalık süreler şeklinde kullanılması önerilmektedir.[125] Van Camp ve Clement, NP’te sistemik steroid kullanımı ile toplamdaki başarı oranını %72 olarak bulmuşlardır.[35]

Steroidlerin NP tedavisinde nasıl etki gösterdiği tam olarak ortaya konamamıştır. Genel olarak antiinflamatuvar etkisi; etyopatogeneizde önemli olan birçok sitokinleri, kemokinleri, adezyon molekül ekspresyonunu ve medyatör sentezleyen enzimleri azaltarak etki gösterdiği bilinmektedir. Bu etkiler, steroidlerin hücre içi reseptörleri aracılığı ile genetik düzeyde meydana gelmektedir. İnflamatuvar ajanların genetik transkripsiyonunu azaltırken; antiinflamatuvar ajanların sentezini nükleer düzeyde arttırmaktadırlar. Steroidler ayrıca lenfosit ve eozinofil apoptozunu arttırarak inflamatuvar hücrelerin sayısını düşürmektedir.[128,129,130,131]

Antibiyotikler

Antibiyotiklerin NP tedavisinde kullanımı ilgili literatür genelde makrolid grubu üzerinedir. Makrolidlerin bu etkisinin antimikrobiyel özelliğinden çok, antiinflamatuvar karakterinden dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Makrolidlerin eozinofil ve nötrofil degranulasyonu ve fibroblastik aktiviteyi azalttığı invitro çalışmalar ile saptanmıştır.[103]

Ichimura ve ark. roksitromisin ile yaptıkları bir çalışmada, % 52 hastada polip boyutlarında küçülme olduğunu göstermişlerdir.[103]

Aspirin Desensitizasyonu

Samter triadı tedavisi, izole NP hastalarına göre daha zordur. Bu yüzden bu hastalarda aspirin desensitizasyonu uygulanmaktadır. Donald Stevenson grubu tarafından desensitizasyon protokolü geliştirilmiştir.[103]

Aspirin toleransı indüklenen bu hastalarda; aspirin provokasyonu sonrasında hala lökotrien yükselmesi oluşsa da, bu yanıt ilki kadar yüksek olmamaktadır. Aspirin desensitizasyonu kesildikten sonra 48-96 saat sonra hassasiyetin tekrar oluştuğu görülmüştür, bu yüzden hayat boyu desensitizasyon gereklidir. Desensitizasyonun sinüs cerrahisi sonrası yapılması daha uygun görülmüştür. Özellikle tekrarlayan cerrahilere rağmen ciddi polipleri mevcut olan ve medikal tedaviye dirençli astımlı hastalarda önerilmektedir. Literatürde 100 mg – 650 mg arası doz ile desensitizasyon yapılmaktadır. En sık yan etkisi bronkospazm ve rinit benzeri belirtilerdir.[103]

Antifungaller

Fungal antijenlere karşı oluşan inflamasyon, NP patogenezinde tam olarak ortaya konamasa da birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Fungal etyolojinin tam olarak ortaya konduğu hastalık AFRS'tir ve bu hastalıkta antifungal immünoterapi ile yinelemelerin ve mukozal ödemin azaldığı saptanmıştır. Fakat literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Dört haftalık amfoterisin B ile nazal irrigasyon sonucunda hastaların %39'unda endoskopik olarak poliplerin kaybolduğu saptanmıştır.[103] Fakat Ebbens ve Weschta yaptıkları çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalar sonucunda; antifungal nazal sprey ve lavajların 2-3 aylık periyodlarla kullanımı sonrasında semptomlarda ve endoskopi skorlarında bir azalmaya neden olmadığını bulmuşlardır.[103]

Diğer İlaçlar

Zileuton, zafırlukast ve montelukast gibi lökotrien antagonistleri astım tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat NP tedavisinde yeri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Parnes ve Chuma yaptıkları bir çalışmada, zileuton ve zafırlukast kullanımı ile NP'li hastaların %72'sinde klinik olarak düzelme saptanmışlardır.[103] Fakat literatürde plasebo kontrollü, randomize çalışmalar bulunmamaktadır.[103]

Acı biberde bulunan keskin bir madde olan kapsaisin; intranazal uygulaması ile genel olarak nazal polip hastalarında bir miktar başarı elde edilmiştir. Kapsaisinin nörokinin salgısını engelleyerek nörojenik inflamasyonu baskılaması sonucu etki gösterdiği sanılmaktadır.[103]

Antihistaminikler; NP hastalarında alerjik semptomları azaltsa da, polip boyutları üzerine etkileri gösterilememiştir. İn vitro yapılan çalışmalarda, antihistaminiklerin TNF- α ve GM-CSF salınımını inhibe ettikleri saptanmıştır.[132] Loratidin ile yapılan bir çalışmada; alerjik hastalardan alınan eozinofillerde, kemotaksisi ve serbest oksijen radikalleri üretimini azalttığı bulunmuştur. Fakat EKP salınımı üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.[132] Setrizin ile yapılan bir çalışmada, 45 hastada 3 aylık tedavi sonrası hapşırık ve rinore gibi belirtilerde azalma olduğu saptanmıştır. Alerjik zeminde ortaya çıkan NP dışında, antihistaminikler birincil tedavide endike değildir.[103]

Lisin-asetilsalisilik asit, in vitro olarak polip dokusundan alınan fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği saptanmıştır. Hem aspirin toleran, hem de aspirin hassas polipli hastalarda postoperatif kullanımı ile polip nüks oranında azalma olduğu bulunmuştur.[133] Bu etkinin; desensitizasyondan çok, antiinflamatuvar özelliğinden kaynaklandığı sanılmaktadır.[133]

Polip dokusu ödemli yapılar olduğundan, intranazal furosemid sonrasında lamina propria doğru su ve plazma absorpsiyonu oluşmakta, bunun da polip dokusunda küçülmeye yol açtığı saptanmıştır.[134]

Eozinofiller, NP etyopatogenezinde rol alan temel inflamatuvar hücre grubudur. Bu hücre grubunun toksik invazyonunun engellenmesi bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Astım hastaları ile yapılan bir çalışmada; intravenöz yolla verilen anti İL-5 antikor uygulaması sonrasında dolaşımdaki eozinofil sayısında %100, havayolundaki eozinofil sayısında ise %50 azalma olduğu tespit edilmiştir. Fakat astım ile ilişkili belirtilerde bir azalma saptanmamıştır.³⁵ Gevaert ve ark. benzer çalışmayı NP hastaları üzerinde yapmış ve sonuç olarak endoskopik ve belirti puanlarında anlamlı bir iyileşme bulamamıştır.[35]

2.3.6.2) Cerrahi Tedavi

Mosher (1929) cerrahiye bakış açısını; “Eğer etmoid kemik vücudun başka bir yerinde olsaydı, önemsiz, zararsız bir kemik hücreler topluluğu olurdu.” sözleriyle özetlemiştir.[135]

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi tanımı, ilk defa Kennedy tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır. Gelişmekte olan görüntüleme yöntemleri ve enstrumentasyon sayesinde; sağlıklı mukozanın maksimum korunabildiği, hastalıklı sinuslerin doğal ostiumlarına açılacak şekilde fonksiyonel cerrahiler uygulanmaya başlanmıştır.[135]

Kronik bir mukozal hastalık olan NP’te cerrahinin yeri; sadece medikal tedaviye dirençli durumlarda hastalığı kontrol altına almaktır. Cerrahinin zamanlaması hep bir tartışma konusudur. Önerilen, en az 1 aylık medikal tedavi denenmeden cerrahi uygulanmaması şeklindedir.[35]

Genel olarak NP hastalarının yaklaşık 1/3’ü cerrahi tedaviye ihtiyaç duymaktadır.[35]

Cerrahi sayesinde; sinüs açıklığını arttırarak, postoperatif kullanılan topikal ilaçların etkinliğinin artışı sağlanmaktadır. Yapılacak cerrahinin genişliği de, ayrı bir tartışma konusudur. Önerilen; tomografideki hastalığın yaygınlığına göre cerrahinin genişliği planlanması şeklindedir.[103]

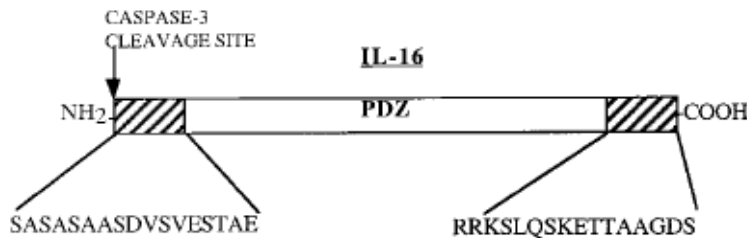
Genel olarak cerrahi yöntemler; intranazal polipektomi, intranazal etmoidektomi, transantral etmoidektomi, Caldwell-Luc ameliyatı, eksternal fronto-etmo-sfenoidektomi ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi başlıkları altına sınıflandırılabilir.[136]

2.4) İnterlökin-16

İlk kez 1982 yılında “T hücre kemoatraktan faktör” olarak, mitojen veya antijenle uyarılmış periferik insan kanı mononükleer hücrelerinden elde edilmiştir. İnsan T hücresi için kemoatraktan özellik taşıyan sitokinler içinde ilk bulunanlardan birisidir.[137,138,139]

2.4.1) Protein yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri

Lenfositlerde ve bronş epitel hücrelerinde; 631 aminoasitlik (67 kDa) bir öncül molekül (pro IL-16) olarak sentezlenmektedir. Antijenlerin CD4+ lenfositleri ve IL-9’un epitel hücrelerini uyarması sonucunda, serin rezidüleri enzimatik olarak kaspaz 3 tarafından bölünerek, 121 aminoasitlik karboksi terminali (20 kDa) şeklinde salgılanmaktadır.[139,140,141]



Şekil 1: İL-16 protein yapısı[142]

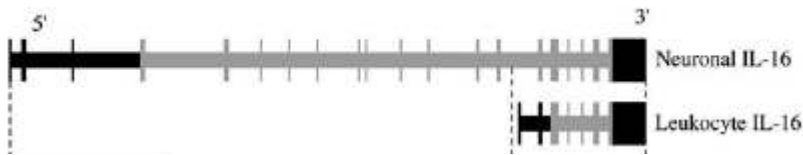
Karboksi terminali; biyoaktivitesinin ortaya çıkmasını sağlayan, CD4 lenfositlere bağlanan, hidrofilik aktif bölgesidir. Amino terminali ise; bu CD4-İL-16 etkileşimini sağlamlaştırmaktadır. Biyokimyasal olarak İL-16 bazik bir proteindir ve izoelektrik noktası 9,1'dir.[143]

Kurschner ve ark. İL-16'nın nöral biçimini tanımlamışlardır. Özellikle serebellum ve hipokampüsteki nöronlarda bulunan bu biçimde, 624 aminoasitlik karboksi terminal bulunmaktadır. Beyindeki işlevi tam bilinmemekle beraber, iyon kanalları arasındaki etkileşim üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir.[144]

Yapılan hayvan deneylerinde; birçok maymun türünde İL-16'nın benzer yapı ve fonksiyon gösterdiği bulunmuştur.[137] İnsana benzer olarak kemotaksis, lenfositik reaksiyon ve HIV replikasyon inhibisyonunda görev aldıkları saptanmıştır.[137]

2.4.2) Genetik Yapısı

İnterlökin 16 geni, tek kopya gen olup kromozomal lokalizasyonu 15q26.1-3'dur.[137,139,145]



Şekil 2: İnterlökin 16 geni[139]

Lenfoid pro İL-16 geni, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır.[141] Genin promoter bölgesinde TATA kutusu yoktur, onun yerine 2 adet CAAT kutusu benzeri motifler mevcuttur. Böylece T lenfositlerde öncül aktivite denetimi ko-aktivatör CREB ile GABD $\alpha\beta$ arasında kompleks sonucunda oluşmaktadır.[146]

T hücrelerinin tümü yeterli düzeyde pro İL-16 ihtiva etmektedir. İstirahatteki T hücresi

uyarıldığında; belirgin bir mRNA artışı olmamakta, yani yeni pro İL-16 sentezi olmamaktadır. Anlaşılmaktadır ki; biyoaktif İL-16 sentezi ve sekresyonunun regülasyonu posttranslasyonel kapkaz 3 enzimi seviyesinde gerçekleşmektedir.[147]

2.4.3) Sentezlediği Hücreler

İnterlökin 16 sentezleyen hücreler ve uyarılar Tablo 5’de belirtilmiştir.

Tablo 5: İnterlökin 16 sentezleyen hücreler[137,138,148]

Hücre	Uyaran
CD8+ T Hücresi	Histamin, Serotonin, Antijen, Mitojen
CD4+ T Hücresi	Mitojen, Antijen
Mast Hücresi	PMA, C5a
Eozinofil	GM- CSF
Dendritik Hücre	İL-4, GM- CSF
Epitel Hücresi	TGF- β , TNF- α
Serebellar Nöral Hücre	Bilinmiyor
Fibroblast	İL-1 β , TGF- β

Yapılan çalışmalarda, B lenfositlerde İL-16 mRNA saptanmış ve B hücrelerinin de İL-16 sentezlediğini tespit edilmiştir.[149]

2.4.4) İnterlökin 16 ile CD4 Arasındaki Hücresel Sinyal İlişkisi

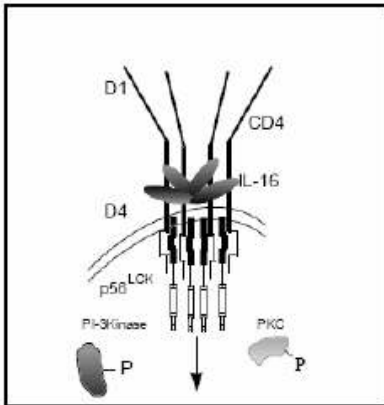
İnterlökin 16’nın biyoaktivitesini gösterebilmesi için, hücrelerin yüzeyindeki CD4’ü reseptör olarak kullanması gerekmektedir. CD4, 58 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteinidir. Ekstrasellüler parçası, 4 adet domain denen kısımdan oluşmaktadır. Kromatografik çalışmalar ve Western blot analizleri sonucunda; İL-16 ile rekombinant çözünmüş CD4 arasındaki fiziksel ilişki ortaya konmuştur. Ayrıca eozinofillerin antiCD4 antikor ile muamelesi sonucunda; hem astımlı hastalarda, hem de normal kişilerde İL-16 induklenmiş eozinofil

göçünün azaldığı tespit edilmiştir. Bu da İL-16'nın reseptör olarak CD4'ü kullandığının bir kanıtı olarak ortaya konmuştur.[82,143]

Peptit inhibisyon analizi ile özgül olarak İL-16'nın, CD4 reseptörünün D4 parçasına bağlandığı bulunmuştur. D4 parçasının proksimal ucundaki W³⁴⁵-S³⁵⁰ sekansı, İL-16 sinyal iletimi için spesifik olarak gerekli olduğu saptanmıştır.[150]

Karboksil ucundaki Arg¹⁰⁷-Arg-Lys-Ser¹⁰⁹ sekansı, biyoaktivite göstermesi için gerekli bir bölgedir. Bu bölgeye karşı oluşturulan antikorlar, İL-16'nın biyoaktivitesini tamamen inhibe etmektedir.[142]

Lenfositlerde, CD4 ile bağlanma sonucunda coreseptör olarak TCR/CD3 kompleksi de etkilemekte ve bu hücrelerde hareket artışı ve hücre döngü ilerlemesi oluşmaktadır. Fakat lenfoid olmayan eozinofil, monosit, dendritik hücrelerde TCR/CD3 kompleksi bulunmadığından hareket ve matriks proteinlerine doğru adezyon artışının nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir.[137]

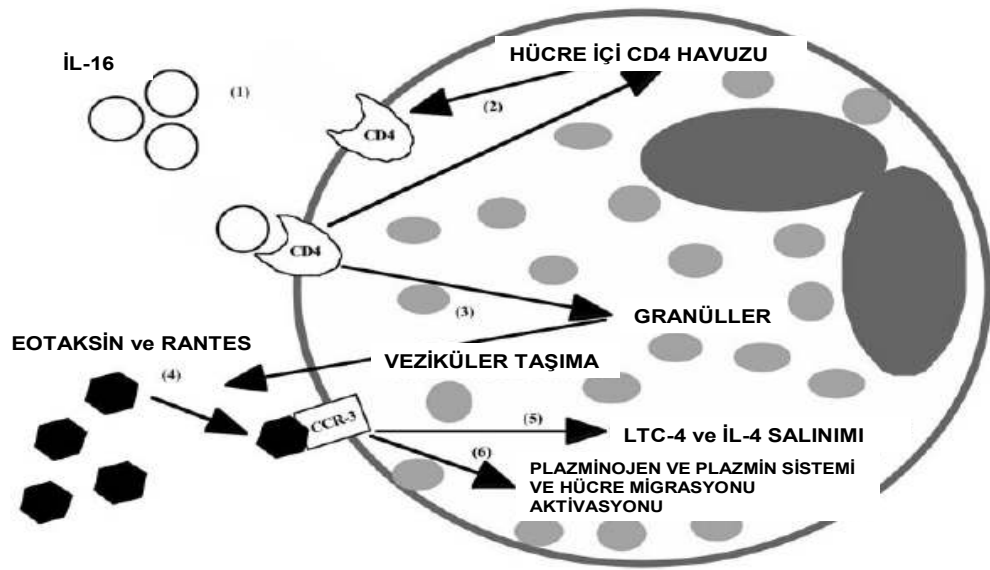


Şekil 3: İnterlökin 16- CD4 reseptör ilişkisi[151]

İnterlökin 16'nın biyoaktivitesini gösterebilmesi için hücresel CD4 yüzeyel ekspresyonu şarttır. Fakat İL-16'nın da aktif olabilmesi için multimerik biçimde olması gereklidir. [149]

Multimerik İL-16, CD4 reseptöründe çapraz bağlar oluşumuna neden olur ve birçok ikincil mesajcılar meydana gelir. Bunun sonucunda; hücre içi Ca^{++} ve inozitol (1,4,5) trifosfat (IP_3) artışı gerçekleşir.[152]

İnterlökin 16'nın, CD4+ hücrelerdeki migrasyonu arttırıcı etkisi Şekil 4'de özetlenmektedir.



Şekil 4: İnterlökin 16'nın hücresel etki mekanizması[82,153]

- 1) İnterlökin 16- CD4 bağlanması
- 2) Bağlanma sonucunda intrasellüler CD4 havuzunun hücre yüzeyindeki artışı
- 3) Bağlanma sonrası hücre granüllerindeki eotaksin ve RANTES salgılanması
- 4) Otokrin olarak eotaksin ve RANTES'in CCR-3 reseptörüne bağlanması
- 5) CD4+ hücrede LTC-4 ve İL-4 salgılanması
- 6) Plazminojen- plazmin sisteminde artış sonrasında hücre göçündeki artış

2.4.5) Fonksiyonları

CD4⁺ T lenfositler üzerine kemoatraktan özellik taşıyan İL-16, aynı zamanda birçok periferik bağışıklık sistemi hücreleri üzerine de etkilidir. Bu hücreler eozinofiller, monositler ve dendritik hücrelerdir ve bu hücrelerin hepsi CD4⁺'dir. Rekombinant İL-16 ile yapılan çalışmalar sonucunda, ED₅₀ değeri 10⁻¹¹M'dür. Bu kemoatraktan ve kemokinetik aktivite diğer kemokinlerden farklı olarak, hücre indüksiyonu için öncül bir etkinleştirme gerekli değildir. Hücre göçünde artış özelliği yanında, İL-2Rα ve İL-15'le birlikte büyüme faktörü olarak görev alır ve hücreleri G1 fazına sokarak hücre çoğalmasına yol açtığı saptanmıştır.[137,152]

İnterlökin 16'nın T hücreler üzerinde bimodal etkisi mevcuttur. İL-2R için hücre yüzeyi ekspresyonunu arttırarak büyüme faktörü olarak görev almakla birlikte, CD3-TCR kompleksini uyararak CD4⁺ T hücrelerinde fonksiyonel anergi yaratmaktadır.[154,155]

İn vivo olarak İL-16'nın, T hücreler üzerindeki etkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte bir hipotez olarak CD4 hücreleri üzerinde inflamatuvar olaylarda antijen bağımsız nonklonal hücre göçüne neden olduğu düşünülmektedir.[137] Fonksiyon gösteren kısım salgılanmış aktif İL-16 olsa da; ölçülebilen büyük kısmı hücre içinde pro İL-16 şeklinde bulunmaktadır. Maksimum mitojenik uyarı sonucunda bile hücre içindeki kısmının sadece %20-%25'i hücreden salgılanmaktadır. Bu hücre içindeki kalan pro-İL 16'nın da bazı otokrin etkiler gösterdiği ve hücre büyümesinde etkili oldukları düşünülmektedir.[137]

İnterlökin 16'nın eozinofil göçünü arttırıcı etkisi ve bazal membrandan geçişi plazminojen-plazmin sistemini aktive ederek gerçekleşmektedir.[137]

İnterlökin- 16'nın hücreler üzerindeki bazı etkileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: İnterlökin 16'nın hücreler üzerindeki etkisi[137,148]

Hücre Tipi	Hücre Yanıtı
T Lenfosit	Hücre Göçü ve Döngü Artışı, Geçici Anerji, GM-CSF ve İL-3 Sentezi, HIV Replikasyon İnhibisyonu
Eozinofil	Hücre Göçü Artışı, Adezyon Molekül Ekspresyonu
Monosit	Hücre Göçü Artışı, HLA-DR Ekspresyonu
Dendritik Hücre	Hücre Göçü Artışı, HIV Replikasyon İnhibisyonu
Nöral hücre	C-fos Aktivasyonu
Pro- B lenfosit	RAG-1 and RAG-2 Aktivasyonu, pro-B lenfosit Farklılaşması

2.4.6) İnflamasyondaki Rolü

İnflamatuar olaylarda; birçok organ spesifik salgılarda İL-16 tespit edilmiştir. Fakat bu inflammatuar olaylardaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. İn vitro yapılan testlerde, hücre migrasyonu indüklediği ve T hücre proliferasyonunu arttırdığı saptanmıştır.[137] Yapılan hayvan deneylerinde; astım gelişimi sonrasında anti-İL-16 monoklonal antikor kullanımı sonucunda, havayolu hiperreaktivitesinde ve IgE düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir.[137] T hücre reseptör stimülasyonunu inhibe ederek immunmodulator sitokin olarak görev aldığı düşünülmektedir.

İnterlökin 16'nın; astım, multipl skleroz, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve atopik dermatit (AD) gibi birçok inflammatuar hastalık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.[138,139,141,148,150,156,157]

Astım; aktive CD4 T lenfositler ve eozinofil birikimi ile karakterize kronik inflammatuar bir hastalıktır. CD4 T lenfositler; antijen sunum fazı, Th2 tipi sitokinlerin sentezi ve IgE sentezi

için kritik bir rol oynamaktadırlar.[155] Astımlı hastalardan alınan epitel hücreleri kültüre edilip histamin ile uyarıldığında, normal kişilerde görülmeyen İL-16 biyoaktivitesi tespit edilmiştir. Ayrıca astımlı hastalardan alınan bronkoalveolar sıvı antijenle uyarıldığında, normalde ve atopik astımı olmayan bireylerde görülmeyen İL-16 salgılanması görülmüştür. Astımdaki İL-16, mast hücreleri tarafından sentezlenen histamin uyarılması sonucunda epitel hücrelerinden salgılanmakta olduğu sanılmaktadır. İn vivo olarak İL-16'nın Th2 bağımlı immun yanıt üzerindeki rolü halen araştırma konusudur.[137] Astım ile ilgili yapılan bir hayvan deneyinde; İL-16'nın periton içine uygulanması sonucunda, havayolu hiperreaktivitesi ve bronkoalveolar sıvıdaki eozinofil sayısında azalma olduğu tespit edilmiş ve sonuç olarak İL-16'nın inflamasyona neden olmaktan çok, epitel hücrelerinden inflamasyonu inhibe etmek için bir yanıt olarak salgılandığı düşünülmektedir. Bunun sebebi olarak da; antijen ile indüklenmiş İL-5 gibi “Th2 tip sitokin sentezini azaltması” olduğu düşünülmektedir.[66,139] Alerjik rinitli hastalarda; polenlerle yapılan nazal provokasyon testleri sonrasında, İL-16 mRNA ve İL-16 boyalı hücrelerde artış olduğu tespit edilmiştir ve bu artışın mukozadaki CD4 hücre artışı ile paralel olduğu saptanmıştır. Benzer sonuçlar, bahar aylarında tedavi almamış AR'li hasta gruplarında, provakasyon yapılmadan bile ortaya çıkmaktadır.[154] Sistemik lupus eritematozus ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, otoantikorların doğal olmayan üretimi sonrasında T hücre fonksiyon bozukluğu olduğu tespit edilmiştir.[157] Bu bozukluğa İL-16 seviyesinin yüksek olmasının neden olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkinin genetik olmaktan çok, hastalık ciddiyeti ile orantılı olduğu saptanmıştır. Buna karşın; benzer romatolojik özelliklere sahip olan romatoid artrit; İL-16'nın antiinflamatuvar özellik gösterdiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.[157]

Granulomatöz inflamasyonda serotonin ve histamin medyatörler olarak görev almakla beraber granulo oluşması CD4+ T hücresi infiltrasyonu sonucunda oluşmaktadır.[137] Sarkoidozlu

hastalardan alınan granuloamların immünohistokimyasal analizi sonucunda,  L-16 ile yoğun olarak boyandıkları tespit edilmiştir.[137]

Hem sarkoidozda, hem de mikobakteriyum tuberkulozis enfeksiyonunda bronkoalveolar sıvı örneklerinde immünokimyasal olarak  L-16 ile boyanma tespit edilmiştir.[137]

 nflamatuvar barsak hastalıklarında; etkilenen kolon dokusunda, normal dokulara göre daha yüksek oranda  L-16 bulunmuştur. Yapılan hayvan deneylerinde anti- L-16 monoklonal antikoru kullanımı sonrasına kilo kaybı, mukozal ülserasyon ve myeloperoksidaz aktivitesi daha az olduğu tespit edilmiştir.[137]

T hücre bağımlı inflamasyon, özellikle renal transplantasyon sonrası rejeksiyonda önemli bir etkindir. Wang ve ark. fareler üzerinde yaptėı bir çalışmada; anti  L-16 monoklonal antikoru kullanarak transplantasyon sonrası gelişen reperfüzyon hasarında azalma ve serum kreatinin ve kan üre nitrojen değerlerinde düşme olduğunu belirtmişlerdir.[158] Böylece  L-16'nın inflamasyon bağımlı renal hasarlanmada önemli bir rol oynadıklarını tespit etmişlerdir.[159] Bassam ve ark.  L-16'nın  L-5 ve  L-13 üretimini inhibe ederek, ayrıca  FN-   indüksiyonu engelleyerek, immunsupresif etkisinin de bulunduğunu belirtmektedirler.[160]

Kronik obstrüktif akciğer hastalėının (KOA) patogenezinde CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Epitel hücresi ve CD8+ T hücrelerinden sentezlenen  L-16; CD4+ hücre kemotaksisine yol açmaktadır. Lokal   z nm ş  L-16 konsantrasyonun artışı, özellikle sigara içen KOA'lı hastalarda daha belirgindir. Bunun sonucu olarak sigara içen KOA'lı hastalarda CD4+/ CD8+ oranı daha yüksek olmaktadır.[161]

Atopik dermatit; IgE bağımlı alerjik reaksiyonlar ve IgE sentezi artışı ile karakterize, genetik yatkınlık sonucu oluşan kronik inflamatuvar deri hastalėıdır. Patogenezinde, lezyonlarda biriken CD4+ lenfositler kilit rol oynamaktadır. Akut lezyonlarında kronik olanlara nazaran, epidermis ve dermisteki hücrelerde  L-16 mRNA pozitif hücrelerde artış olduğu saptanmıştır.

Ayrıca AD'li pediatrik hasta grubunda, serum İL-16 seviyesi ile hastalık ciddiyeti arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Fakat periferik eozinofil sayısı, serum IgE ve LDH seviyesi ile serum İL-16 arasında bir ilişki saptanamıştır.[162]

2.4.7) HIV Enfeksiyonundaki Rolü

İnterlökin 16'nın diğer bir özelliği de, HIV enfeksiyonundaki baskılayıcı etkisidir. Viral enfeksiyonunun %40'ını 1-5 µg/mL konsantrasyonda baskıladığı gösterilmiştir.[163,164] Bu inhibitör etkinin, CD4'ten bağımsız olarak transkripsiyonel regulasyon düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Dendritik hücrelerle yapılan çalışmalarda; İL-16'nın hem virüsün hücre içine girişini, hem de viral çoğalmayı inhibe ettiği gösterilmiştir.[145,165]

HIV enfeksiyonlarında; antiviral etki gösteren İL-2 ile beraber İL-16'nın da kullanılması planlanmaktadır. İL-16'nın tedaviye eklenmesi ile İL-2 toksisitesinde azalma ve indüklenmiş apoptozis inhibisyonunu arttırması ön görülmektedir.[166] Ayrıca HIV-1 enfekte hastalarda antiviral tedavi amacıyla kullanılan indinavir sonrasında İL-16 seviyesinin dramatik olarak arttığı gösterilmiştir.[167]

3) GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran, hikayesinde ve endoskopik muayenesinde NP saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Astım, alerjik, inflamatuvar, granülomatöz hastalık hikayesi ve alerji testi pozitif olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca çalışma grubu; NP nedeniyle en az 8 hafta sistemik veya lokal medikal tedavi almamış hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise; astım, alerjik, inflamatuvar ve granülomatöz hastalık hikayesi olmayan, septum deviasyonu, konka bulloza ve alt konka hipertrofisi nedeniyle operasyon kararı alınan hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalardan doku eozinofilisi seviyesi için polip dokusu alınmıştır. Eozinofili için dokular formol içinde saklanmıştır. Ayrıca 10 ml kan alınarak, 5 dakika 3000 devir/dk +4°C’de santrifüj edilerek serum elde edilmiş ve sıvı nitrojen tankı içinde soğuk zincir oluşturularak -85°C’de saklanmıştır. Ayrıca kan örneklerinden periferik kan eozinofilisi için periferik yayma yapılmıştır. Çalışma hastalarında atopi varlığını sorgulamak için deri testi yapılmıştır.

Kontrol grubundaki hastalardan ise lokal anestezi uygulaması sonrasında alt konka mukozasından biyopsi yapılmıştır. Dokular eozinofili için formolde saklanmıştır. Ayrıca 10 cc kan alınarak 5 dakika 3000 devir/dk + 4°C’de santrifüj edilerek serum elde edilmiş ve sıvı nitrojen tankı içinde soğuk zincir oluşturularak -85°C’de saklanmıştır. Kontrol grubu kan örneklerinden periferik kan eozinofilisi için periferik yayma yapılmıştır.

Onyedı adet çalışma grubuna ve 10 adet kontrol grubuna ait nazal polip dokuları, 12 saatlik %10’luk formaldehit fiksasyonu sonrası rutin parafin takip işlemine bırakılmıştır. Takip sonrası, parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak, hemotoksilen-eozin boyası ile boyanmıştır. Her biyopside; 10 büyük büyütme alanı mevcut olmadığından, eozinofilik

infiltrasyonun en yoğun olduğu alanlar belirlenmiştir. Eozinofillerin en yoğun olduğu büyük büyütme alanındaki (x40) eozinofil sayısı belirlenmiştir. Büyük büyütme alanında 100'den fazla eozinofil saptanan hastalarda eozinofil sayısı 100 olarak kabul edilmiştir.

Alınan kan örneklerinden periferik yayma hazırlanmıştır. Lam üzerine kan örneği yayılarak kurutulmaya bırakılmıştır. Daha sonra lam üzeri Wright boyası ile boyanarak 2 dakika beklenmiştir. Sonrasında distile su ile yıkanarak 3 dakika kuruması beklenmiştir. Kuruyan lamların üzerine immersiyon yağı damlatılarak ışık mikroskopunda 100X büyütmede periferik yaymada eozinofil yüzdesi hesaplanmıştır.

Saklanan serum örneklerinde, serolojik çalışma (ELISA) ile interleukin 16 seviyeleri çalışılmıştır. Öncelikle dilüsyon yöntemi ile İL-16 standartları hazırlanmıştır. Daha sonra kontrol ve çalışma grubundaki serum örneklerinden 50 µl alınmış ve 50 µl standart diluent tampon ile karıştırılmıştır. Bu karışıma 100 µl biotin konjugat eklenerek, 3 saat oda sıcaklığında inkubasyona bırakılmıştır. Sonrasında bu karışıma 4 kez yıkama ve aspirasyon işlemi yapılmıştır. Takiben 100 µl streptavidin-HRP eklenerek 30 dakika oda sıcaklığında karanlık ortamda inkubasyona bırakılmıştır. 100 µl durdurma solusyonu eklenerek 450 nm'de absorbans değerleri hesaplanmış ve standart değerlere göre örneklerdeki İL-16 seviyesi pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.



Şekil 5: İnsan interlökin 16 ELİSA kiti (Biosource[®])

Çalışma grubundaki hastalarda görülen belirtiler ve NP'e bağlı yaşam kalitesi için belirti ciddiyeti skorumla değerlendirilmesi ile vizuel analog skorumla (VAS) yapılmıştır. Hastalara her bir belirti için 0 ile 7 arasında bir puan verilmesi istenmiştir. Puanlama sistemi Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Belirti ciddiyeti puanlaması değerlendirme anahtarı[12]

VAS	Belirti Ciddiyeti
1	Şikayet yok
2	
3	Hafif, katlanılabilir şikayet
4	
5	Orta derece, günlük yaşamı ve uykuyu bozan nitelikte katlanması zorlaşmış
6	
7	Günlük yaşamı ciddi derecede bozan sürekli tarzda şikayet

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 11.0 kullanılmıştır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki İL-16 ve doku eozinofilisi ilişkisini incelemek için Mann-Whitney U testi, çalışma grubundaki İL-16 seviyesinin, doku eozinofilisi ve hayat kalitesi VAS değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman'nın korelasyon testi kullanılmıştır.

4) BULGULAR

Çalışma grubunda 17, kontrol grubunda ise 10 hasta yer almıştır. Çalışma grubunda yer alan hastaların 10'u erkek (%58,8), 7'si (%41,2) kadındır. Kontrol grubunda yer alan hastaların ise 8'i (%80) erkek, 2'si (%20) kadındır. Çalışma grubunda yaş ortalaması 42,4 (yaş aralığı 20-64), kontrol grubunda ise 37,2'dir. (yaş aralığı 21-66) Bu bulgular Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8: Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Cinsiyet dağılımı (E/K)	10/7	8/2
Yaş ortalaması	42,4 (aralık 20-64)	37,2 (aralık 21-66)

Hastaların belirti süreleri incelendiğinde, ortalama belirti sürelerinin 70,5 ay (12 ay- 264 ay) olduğu bulunmuştur. Hastalarda görülen şikayetlerin dağılımı ve vizuel analog skorlaması (VAS) Tablo 9'da verilmiştir. En sık şikayet burun tıkanıklığıdır. (%94,1) Vizuel analog skorlamasına (VAS) göre belirtiler değerlendirildiğinde; VAS skorunun en yüksek olduğu semptom burun tıkanıklığı, (5,1) ikinci en sık olan ise koku alma bozukluğu (5) olduğu saptanmıştır.

Tablo 9: Çalışma grubundaki hastaların semptom sıklığı ve VAS oranları

Şikayetler	Hasta Sayısı	(%)	VAS ortalaması
Burun Tıkanıklığı	16	% 94,1	5,1
Koku Alma Bozukluğu	15	% 88,2	5
Yorgunluk	15	% 88,2	4
Burun Akıntısı	14	% 82,3	4,6
Geniz Akıntısı	14	% 82,3	3,7
Baş Ağrısı	10	% 58,8	2,9
Yüzde Ağrı Hissi	10	% 58,8	2,9
Öksürük	9	% 52,9	2,3
Kulakta Dolgunluk	7	% 41,1	2,2
Ağız Kokusu	7	% 41,1	2,2
Ateş	5	% 29,4	1,9
Diş Ağrısı	2	% 11,7	1,3

Nazal polipozis hastalığına bağlı yaşam kalitesi VAS ile değerlendirilmiştir. Ortalama yaşam kalitesi VAS değeri 4, 29 (1- 7) olarak bulunmuştur.

Hastaların almış oldukları tedaviler, medikal ve cerrahi olarak iki grupta incelenmiştir. Daha önce medikal tedavi almış olan hastaların sayısı 16'dır. (%94,1) Medikal tedavi almış olan hastaların 5'i iki kez, (%31) 2'si (%12) üç kez medikal tedavi almıştır. Daha önce NP tanısıyla cerrahi geçiren hasta sayısı 6'dır. (%35,3) Cerrahi geçiren hastaların 2'si (%33,3) iki kez cerrahi operasyon geçirmiştir.

Hastaların 2'sinde (%11,8) hikayelerinden aspirin alerjisi olduğu saptanmıştır.

Hastaların 6'sı (%35,3) aktif olarak sigara kullanmaktadır. Ortalama sigara kullanımı 25,1 paket/yıl'dır.(2,5 paket/yıl-60 paket/yıl)

Tablo 10: Çalışma grubundaki sigara içme oranları

Çalışma Grubu	
Sigara İçenler	6 (%35,3)
Sigara İçmeyenler	11 (%64,7)
Total	17 (%100)

Sistemik hastalık varlığı 4 hastada (%23,5) mevcuttur. İki hastada hipertansiyon, 1 hastada koroner arter hastalığı ve 1 hastada hipertiroidi saptanmıştır.

Çalışma grubundaki hastalardan yapılan periferik yaymalarda, kan eozinofilisi değerlendirilmiştir. Ortalama periferik kan eozinofili yüzdesi %4,5 (%0-%10) olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki ortalama periferik kan eozinofili yüzdesi %2 (%0-%6) olarak saptanmıştır.

Çalışma grubundaki hastalardan alınan polip dokularında ve kontrol grubundaki hastalardan alınan mukozal örneklerde doku eozinofilisi araştırılmıştır. Çalışma grubundaki ortalama doku eozinofili oranı 52,9 (0-100) kontrol grubundaki ortalama doku eozinofili oranı ise 1 (0-3) olarak bulunmuştur. Çalışma grubu doku eozinofilisi oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır.($p<0,0001$) Ayrıca çalışma grubundaki hastaların doku eozinofili oranları, hayat kalitesi VAS değerleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak doku eozinofilisi artmış olan hastalarda anlamlı olarak hayat kalitesi VAS değerinin de arttığı gözlenmiştir.($p<0.002$)

Tablo 11: Periferik kan eozinofili oranları

Periferik Kan Eozinofili Oranları	
Çalışma Grubu	%4,5 (%0- %10)
Kontrol Grubu	%2 (%0- %6)

Tablo 12: Doku eozinofili oranları

Doku Eozinofili Oranları	
Çalışma Grubu	52,9 (0- 100)
Kontrol Grubu	1 (0-3)

Çalışma grubu ve kontrol grubunda serum İL-16 düzeyi çalışılmıştır. Çalışma grubundaki ortalama serum İL-16 düzeyi 447,9 pg/ml (250 pg/ml-780 pg/ml) olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki ortalama serum İL-16 düzeyi 260,2 pg/ml (216 pg/ml- 334 pg/ml) olarak bulunmuştur. Çalışma grubu hastalarında kontrol grubuna oranla serum İL-16 seviyesinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. ($p<0,0001$)

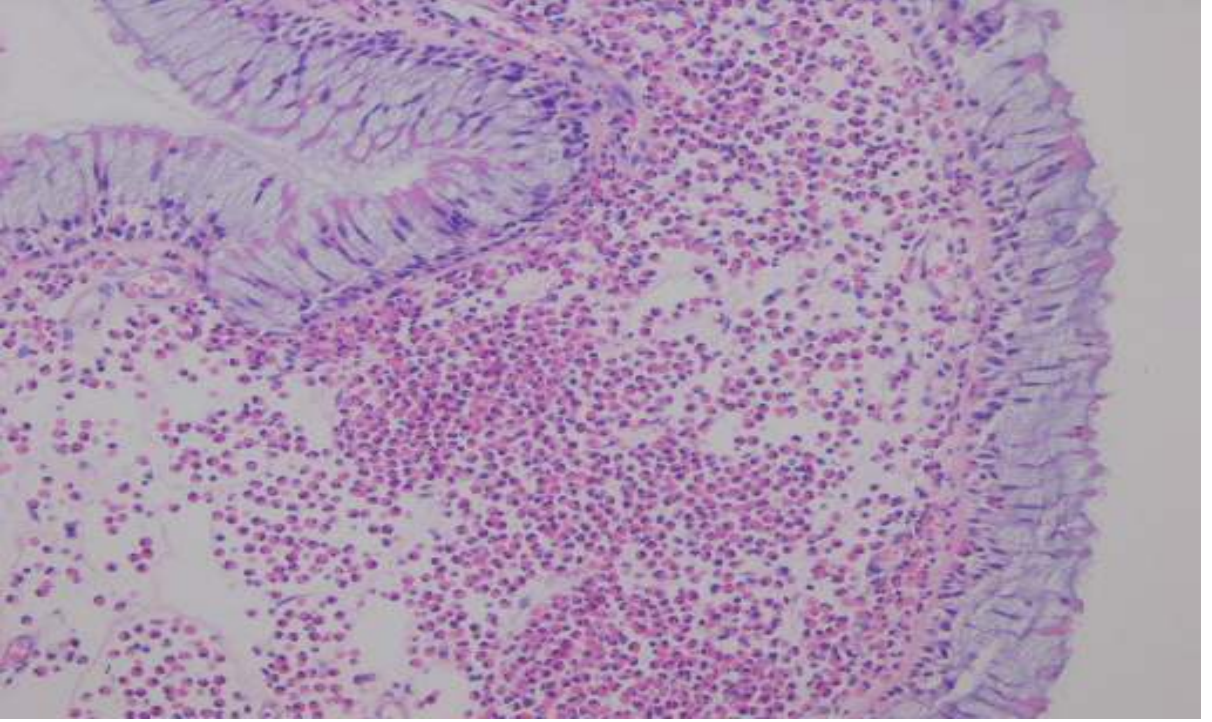
Ayrıca çalışma grubunda serum İL-16 düzeyi ile doku eozinofili oranı ve yaşam kalitesi VAS değeri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak serum İL-16 düzeyinin artışı ile doku eozinofilisi ve yaşam kalitesi VAS değeri arasında bir ilişki saptanmıştır. Fakat ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p<0,127$)

Tablo 13: Çalışma grubu serum İL-16 seviyesi ve doku eozinofili oranları

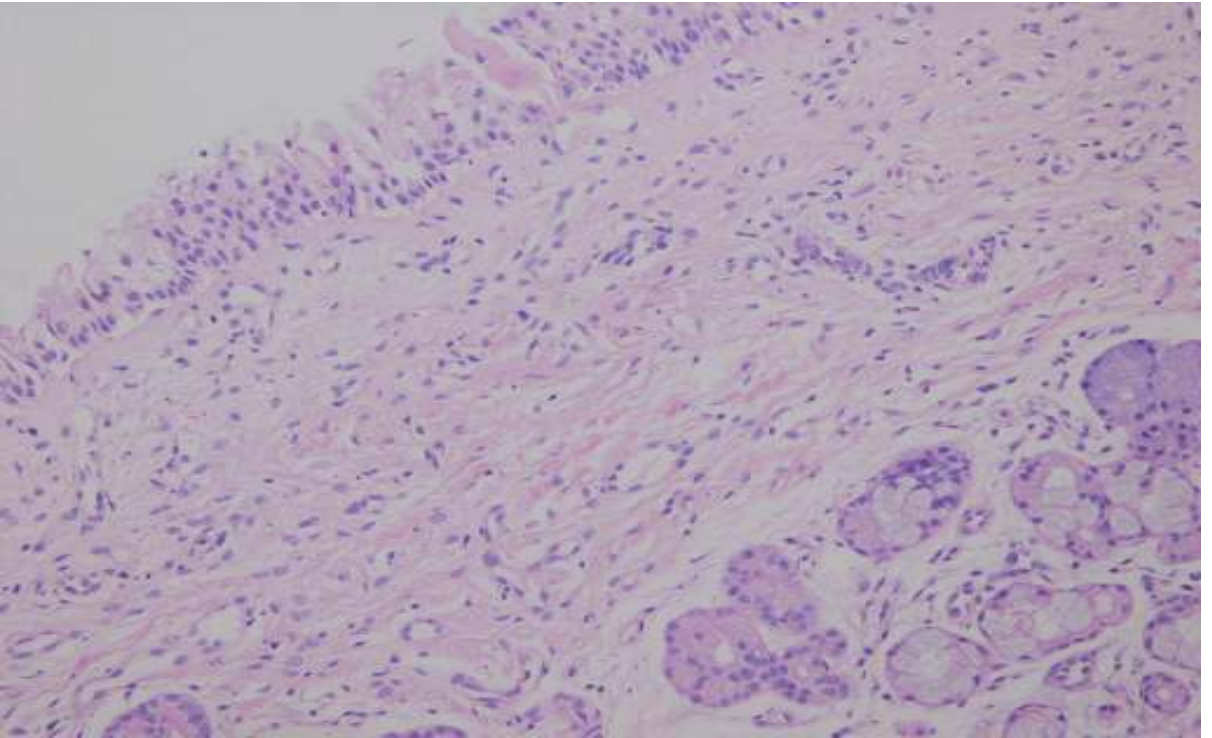
Çalışma Grubu	Serum İL-16 Düzeyi	Doku Eozinofil Oranı	Yaşam Kalitesi VAS
Hasta no: 1	556	55	7
Hasta no: 2	332	70	6
Hasta no: 3	264	75	7
Hasta no: 4	504	60	4
Hasta no: 5	644	100	5
Hasta no: 6	338	0	2
Hasta no: 7	780	90	5
Hasta no: 8	448	100	6
Hasta no: 9	372	10	3
Hasta no: 10	356	10	2
Hasta no: 11	476	3	3
Hasta no: 12	368	6	1
Hasta no: 13	560	100	4
Hasta no: 14	648	80	5
Hasta no: 15	406	35	4
Hasta no: 16	250	6	3
Hasta no: 17	312	100	6

Tablo 14: Kontrol grubu serum İL-16 seviyesi ve doku eozinofili oranları

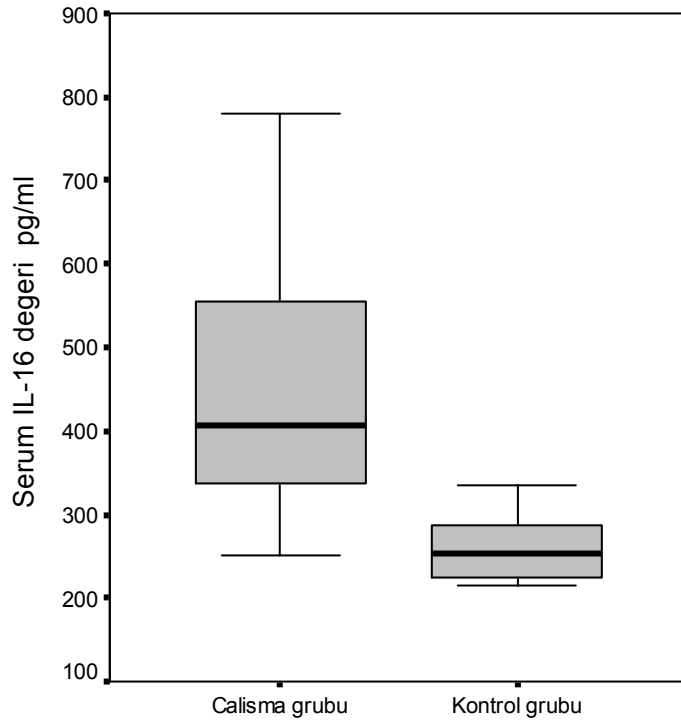
Kontrol Grubu	Serum İL-16 Düzeyi	Doku Eozinofili Oranı
Hasta no: 1	288	1
Hasta no: 2	308	2
Hasta no: 3	334	0
Hasta no: 4	216	0
Hasta no: 5	224	0
Hasta no: 6	244	0
Hasta no: 7	268	3
Hasta no: 8	238	0
Hasta no: 9	262	3
Hasta no: 10	220	1



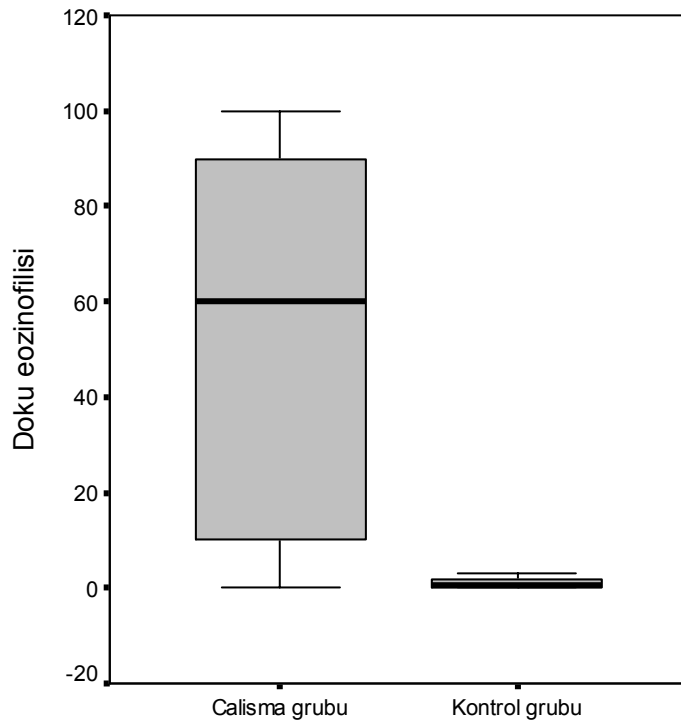
Şekil 6: Çalışma grubu hasta no:17 polip dokusundaki yoğun eozinofili



Şekil 7: Kontrol grubu hasta no:3 normal nazal kavite epiteli



Şekil 8: Çalışma ve kontrol grubu arasındaki serum İL-16 ilişkisi



Şekil 9: Çalışma ve kontrol grubu arasındaki doku eozinofili ilişkisi

5) TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik rinosinüzit; belirtilerin 12 haftadan uzun sürdüğü, paranasal sinüs ve nazal kavite mukozasının inflamatuvar bir hastalığıdır.[168,169] Bu hastalık; endoskopik bulgulara göre polipli, polipsiz tip olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir.[12] Polip ile seyreden KRS'in, diğer adıyla nazal polipozisin; toplumda görülme sıklığı %4 civarındadır.[170] Her yıl ABD'de 185 000, İngiltere'de 37 000 kişi NP ile ilişkili şikayetler nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır.[170] Kronik rinosinüzit vakalarında polip varlığı, tedaviye dirençli olguların ve cerrahi sonrası nükslerin oluşmasında anlamlı bir etken olduğu öne sürülmektedir.[171,172]

Nazal polipozisli olgularda en sık görülen ve yaşam kalitesini en çok düşüren belirtiler; burun tıkanıklığı ve koku alma bozukluğudur.[173] Burun solunumu ve koku alma gibi oldukça önem arzeden fonksiyonlar; nazal polipoziste görülen kitle etkisi ve mukozal ödem nedeniyle bozulmaktadır.[173] Bizim çalışmamızda VAS değeri en yüksek bulunan belirtiler, literatüre uygun olarak burun tıkanıklığı (VAS: 5,1) ve koku almada azalmadır. (VAS: 5)

Literatür incelendiğinde, nazal polipozisli olguların ortalama belirti süresi yaklaşık 108 aydır.[174] Bizim çalışmamızda hastaların ortalama belirti sürelerinin 70,5 ay (12 ay- 264 ay) olduğu tespit edilmiştir. Belirti süresinin bu kadar uzun olmasının nedeni; NP hastalığının ataklar halinde olması, sağlık hizmetine ulaşma güçlüğü veya tam tanı konulmadan rahatlama sağlayıcı geçici tedaviler verilmesi olduğu düşünülmektedir. Nazal polipozis olgularında yaklaşık %30 oranında nüksle karşılaşmaktadır.[175] Ayrıca NP olguların yaklaşık 1/3'ünde cerrahi tedavi gereksinimi duyulmaktadır.[176] Bu çalışmaya dahil edilen olgularında 6'sında (%35,3) nazal polipozise yönelik cerrahi öykü vardır ve 16 hasta (%94) daha önce nazal polipozis nedeniyle medikal tedavi almıştır.

Nazal polipozis hemen her yaşta görülebilen bir hastalıktır, yaşla beraber insidansı artmakta ve 4. dekatta görülme sıklığı tepe yapmaktadır.[176] Bizim çalışmamıza dahil edilen 17 olgunun yaş ortalaması 42,4'tür. (20-64) Literatürde erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür.[176] De Castro ve ark.(2006) erkek/kadın oranını 2,2 olarak bulmuşlardır.[176] Bizim çalışmamızda da erkeklerde daha sık görülmüş ve erkek/kadın oranı 1,4 olarak hesaplanmış olup literatür ile uyumludur. Epidemiyolojik verilerden anlaşılmaktadır ki; bu hastalık nökslerle seyreden, 40 yaş ve üzeri yaş grubunun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve yaş artışı ile sıklığı artmaktadır.

Nazal polipozis patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da; genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, anatomik varyasyonlar, alerji, bölgesel immunolojik dengesizlikler ve histolojik faktörler rol oynamaktadır.[168] Son yıllarda inflamatuvar medyatörlerin salınımı ve hücresel özelliklerin ortaya konması ile NP patogenezinin aydınlatılmasında önemli adımlar atılmıştır. Nazal polipozisteki inflamasyonun temel özelliği doku eozinofilisinin varlığı ve ilişkili inflamatuvar medyatörlerin salınımıdır.[168]

Eozinofiller; alerjik inflamasyon, astım ve parazitlere karşı gelişen immun reaksiyonlara bağlı gelişen hastalıklarda görev alan granülositik lökositlerdir.[177] İnflamasyonda; İL-16 ve RANTES gibi iki önemli medyatör salgılayarak, hem kendisini hem de CD4+ lenfositlerin göçünden ve immun yanıtının yükseltilmesinden sorumludurlar.[177]

Yapılan çalışmalarda, doku eozinofilisi ile hastalığın şiddeti arasında paralellik olduğu öne sürülmektedir.[178] Hastalığın yaygınlığının paranazal tomografi kullanılarak değerlendirildiği bu çalışmalarda; yaygınlık arttıkça doku eozinofilisinin arttığı belirtilmektedir.[178] Literatür incelendiğinde; doku eozinofilisinin genellikle dokuda sayısal olarak eozinofil oranı veya aktive olmuş eozinofil yüzdesi olarak iki farklı yöntem

kullanılarak yapıldığı gözlenmiştir.[179] Bizim çalışmamızda doku eozinofilisi sayısal olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki hastalarda; doku eozinofilisi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır. Doku eozinofil aktivasyonunun araştırıldığı bir çalışmada; mukozal oksijenizasyon tekniği ile polip dokusundan alınan parçalar, konka mukozasından alınan parçalarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; polip dokusundan alınan eozinofillerde, konka mukozasından alınanlara göre EKP salınımının anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür. Bu sonuç; polip dokusundaki eozinofil aktivasyonundaki artışı desteklemekte, ayrıca nazal kavitedeki sağlıklı mukozada ise bir değişikliğin olmadığını göstermektedir.[178]

Patogeneizde diğer bir önemli husus ise; eozinofillerin doku hasarına, inflamasyona ve polip oluşumuna nasıl yol açtığıdır. Eozinofil göçü, birçok inflamatuvar sitokin tarafından tetiklenmektedir. Bu sitokinler; eozinofillerden özellikle EKP ve nötrofil elastaz gibi toksik medyatör salınımına neden olmakta, bu da doku hasarına sebebiyet vermektedir. İnflamatuvar hücreler arasındaki bu karmaşık ilişki halen tam olarak ortaya konamamıştır.[74,180] Bizim çalışmamızda; periferik kandaki eozinofil yüzdesi gözden geçirildiğinde, çalışma grubundaki olguların eozinofil oranı %4,5 (%0- %10) olarak bulunmuştur. Bu da eozinofili olarak kabul edilmektedir.(normal kan eozinofil oranı %2-4)[181] Sonuç olarak nazal polipozisli olgulardan oluşan çalışma grubundaki hastalarda, kan eozinofilisinde artış olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında; NP hastalığında eozinofillerin önemi bir kez daha açığa konmuştur.

Sitokinler; bağışıklık yanıtı oluşumunda sinyal taşıyan moleküller olarak görev alan hücre içi mesaj ileten medyatörlerdir. Bağışıklık sisteminde ortaya çıkan hücrelerin aktivasyonu, degranulasyonu ve farklılaşmasından sorumludurlar.[129]

Nazal polipoziste var olan bu doku eozinofilisi, sitokinlerin rol oynadığı immunolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Periferik kandaki eozinofilinin ve inflamatuvar medyatörlerin artışı, paranazal sinüs ve nazal kavitedeki inflamasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Literatürde; NP ve doku eozinofilisi ile ilişkili sitokinler; İL-1,3,4,5,6,8,11,16, GM-CSF, RANTES, eotaksin TGF- β ve TNF- α 'dır.[74,75,76,77,78,79,80]

Doku eozinofilisinin idamesinde İL-5 önemli bir faktördür. Eozinofiller üzerinde otokrin etkiler göstermektedir ve yapılan çalışmalarda, doku hasarından sorumlu olan EKP ile arasında bir korelasyon olduğu belirtilmektedir.[182] Benzer şekilde; İL-16 ile EKP arasında da böyle bir ilişkinin olabileceği düşünülmektedir.

Lenfosit kemoatraktan molekülü olarak bilinen İL-16; CD8 ve CD4 lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri ve bronş epitel hücreleri tarafından stimülasyon sonucunda salgılanmaktadır ve bu sitokin CD4 molekülünün doğal çözünebilen ligandı olup T hücresi, monosit ve eozinofiller gibi CD 4+ hücrelerde kemotaksisi arttırmaktadır.[138] İnterlökin 16; CD4+ hücre kemotaksisini, o hücredeki CD4 ekspresyonunu arttırarak, hücrenin aktif hale gelmesine ve plazminojen plazmin sistemini de aktive ederek eozinofillerin dolaşımdan ekstrasellüler matrikse geçmelerini sağlamaktadır.[183,184]

İnterlökin 16 ile ilişkili hastalıklar; alerjik rinit, astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, atopik dermatit, SLE, RA, Graves hastalığı, Whipple hastalığı, geçikmiş tip aşırı hassasiyet reaksiyonları, HIV enfeksiyonu, multipl skleroz, fokal serebral infarktlardır. Bu hastalıklarla yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda; İL-16'nın nötralizasyonu ile inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma ve klinik düzeltilmeler olduğu saptanmıştır.[183,185]

Reich ve ark. (2003) İL-16'nın alerjik kontakt dermatitte patogeneizde önemli bir rol oynayan langerhans hücrelerinde artmış olduğu ve allerjen hassasiyeti ile İL-16 gen polimorfizmi

arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır.[138] Benzer özellikler taşıyan nazal polipozis olgularında da genetik faktörler etyopatogeneze önemli bir rol oynamaktadır.[137,139] Nazal polipozis hastalarında da İL-16 gen polimorfizmi çalışılabilir ve genetik yatkınlık ortaya konabilir. Böylece gelecekte gen terapilerinin daha yaygın kullanılması ile NP tedavisi için yeni tedavi seçenekleri geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Bellomo ve ark. (2007) bazı hematolojik hastalıklarda serum İL-16 düzeyinin artmış olduğu belirtmişler ve bu artışın gelecekte tedavi planı yapılırken prognozta bir öneme sahip olabileceği sonucuna varmışlardır.[183]

Lu ve ark. (2007) gebelikte 2. trimesterde, serum İL-16 düzeyi artışı ile preeklamsi gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.[186]

Lard ve ark. (2002) SLE’de hastalık ciddiyeti ile ilişkili olarak İL-16 seviyelerin yükseldiğini bulmuşlardır.[157]

Karaki ve ark. (2005) alerjik rinitte; İL-16 düzeyini incelemişler ve sonuç olarak serumda ve dokuda İL-16 düzeyinin anlamlı olarak artmış olduğunu saptamışlardır.[184]

Wang ve ark. (2008) yaptıkları hayvan çalışmasında, transplantasyon sonrasında oluşan renal iskemi-reperfüzyon hasarlarında, İL-16’nın önemli bir rol oynadığını ve İL-16 inaktivasyonu ile bu hasarda azalma olduğunu tespit etmişlerdir.[158]

Taha ve ark.(2001) astımda yaptıkları balgam analizleri sonucunda, İL-16 ekspresyonunda anlamlı bir artış saptamışlardır. Ayrıca balgam eozinofilisindeki artışın da hastalık ciddiyeti ile paralel olduğu bilinmektedir. Böylece invazif olmayan bir tetkik ile hastalık ciddiyeti ve tedaviye yanıtın kontrol edilebilmesi amaçlanmaktadır.[87] Benzer yaklaşım; NP hastalarının mukus örneklerinde uygulanabilir ve hastalık ciddiyeti ve tedavi yanıtı ortaya konabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda; İL-16 ile ilişkili hastalık hikayesi bulunmayan, en az 8 hafta nazal polipozis nedeniyle herhangi bir lokal veya sistemik medikal tedavi ve immunsupresif başka bir ilaç kullanmamış hastalarda, serumda İL-16 seviyesi doku ve kan eozinofil sayısı incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubundaki NP'li olgularda, serum İL-16 seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Kronik eozinofilik rinosinüzitli 10 olguyu kapsayan Lackner ve ark. (2007) çalışmasında ise; serum İL16 düzeyi artmış olduğu, ancak kontrol grubuna ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadığı belirtilmiştir. Yazarlar; bunu, İL-16'nın eozinofil aktivasyonundaki etkisinin sistemik olmadığını, dokuda yani lokal olarak etkilediğini öne sürmüşlerdir.[187] Bizim çalışmamız ile ilk defa nazal polipozis olgularında, serum İL-16 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İki çalışma arasındaki bu farklılığın; çalışmaya dahil edilen olgulardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kronik eozinofilik rinosinüzitli hasta grubunun ne kadarının nazal polipozis vakası olduğu belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda 17 olgunun hepsi nazal polipozisli hastalardan oluşmaktadır. Ayrıca bu çalışmadaki hasta sayısının (n: 10) bizim çalışmamızdan az olması bu sonucu doğrulamış olabilir.

Çalışma grubundaki hastaların doku eozinofilisinin derecesi ile serum İL- 16 seviyesi arasında ki ilişki incelendiğinde; serum İL-16 seviyesi arttıkça doku eozinofilisi oranının arttığı saptanmış, ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.($p<0,127$) Lackner ve ark. (2007) ise; doku İL-16 düzeyi ile doku eozinofilisi karşılaştırmışlar, doku İL-16 düzeyi ile doku eozinofilisi arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Yazarlar bu sonuca dayanarak, eozinofil aktivasyonunun İL-16 aracılığı ile sistemik olarak değil, bölgesel olarak gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir.[187] Bizim çalışmamız sonucunda ise; doku eozinofilisi ile

serum İL-16 seviyesi arasında da ilişki bulunamaması, eozinofil tespitinde kullandığımız tekniğe bağlanabilir. Min ve ark. yaptıkları bir çalışmada; polip dokusundaki aktive eozinofil yüzdesinin eozinofil sayısına göre NP patogenezinde daha anlamlı olduğunu belirtmektedir.[179] Bizim çalışmamızda ise; eozinofili sayısal olarak tespit edilmiştir, bundan dolayı doku eozinofilisi ile İL-16 düzeyleri arasında ilişki bulunamadığı düşünülmektedir. Gelecekte; İL-16'nın eozinofiller üzerinde, diğer sitokinlerle olan ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılması sonucunda, NP'teki bu karmaşık immunolojik mekanizmaların daha net ortaya konabileceği düşünülmektedir.

Literatürde; doku eozinofilisinin derecesi ile NP hastalığının yaygınlığı arasında ilişki olduğunu gösteren, Behnecke ve arkadaşlarının (2008) 30 NP'li hasta üzerindeki yaptıkları bir çalışmada, kronik rinosinüzitte polip varlığının ve yaygınlığının, hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği ve nüksleri arttırdığı saptanmıştır.[178]

Çalışmaya dahil edilen NP'li olguların yaşam kalitelerini değerlendirdiğimizde; (hastalık belirti ciddiyeti puanlama sistemi) nazal polipozisli olgularda yaşam kalitelerinin bozulduğu gözlenmiştir. Vizuel analog skoru ile yaptığımız bu değerlendirmeden elde edilen veriler; İL-16 ve doku eozinofilisi ile karşılaştırdığımızda, serum İL-16 ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, doku eozinofilisi ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.($p<0,002$) Nazal polipozisli olgularda; doku eozinofilisi arttıkça yaşam kalitesinin düştüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak; histolojik bir gösterge olan eozinofili oranı, klinik bir gösterge olan yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Nazal polipozisli hastalarda; ilk başvuru anında yapılacak ayrıntılı belirti ve yaşam kalitesi VAS değerlendirmesi ile hastalık yaygınlığı ve uygulanacak tedavi hakkında görüntüleme işlemi yapılmadan da dolaylı yoldan bilgi elde edilebileceği düşünülmüştür.

Günümüzdeki etkin tedavi seçeneklerinin yetersizliği ve NP ile birlikte görülen alerji, astım ve AS gibi komorbid kronik durumların eklenmesi, bu hastalığın gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir.[35] Nazal polipoziste; modern cerrahi tekniklerin ve medikal tedavilerin gelişmesine karşın, nüks oranı halen yüksektir.[175] Voegels ve ark. (2005) tedavi sonrası İL-1,3,5 seviyelerini karşılaştırmış ve nüks saptananlarda daha yüksek olduğunu tespit etmiştir.[175]

Cerrahi tedavilerin bu hastalıkta çözüm sağlamayacağı açıktır, yeni geliştirilecek medikal tedavi yöntemleri ile NP hastalarının cerrahi tedavi gereksiniminin azaltılması planlanmaktadır.

Nazal polipoziste cerrahi tedavi başarısını etkileyen faktörler: belirti skorunun yüksek olması, cerrahi öncesi kullanılan steroid miktarı, ortalama belirti süresinin uzun olması ve paranazal sinüs tomografilerinde tutulumun yaygın olmasıdır.[174] Literatürde tedavi yanıtları ile patogeneizde rol oynayan inflamatuvar medyatör arasında bir ilişki olup olmadığı ve bu medyatörlere karşı geliştirecek yeni tedavi modaliteleri araştırılmaya başlanmıştır. Buna ek olarak; NP medikal tedavisinde sıklıkla kullanılan steroidlere alternatif daha hassas, daha az yan etkiye sahip yeni ilaçlar geliştirebileceği düşünülmektedir. NP’te sitokinleri araştıran çalışmaların da temel amacı budur. Literatürde İL-16 ve tedavi ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde; Masuda ve ark.(2003) atopik dermatitte takrolimus kullanımı ile, periferik T hücrelerinde İL-16 salınımında azalma olduğunu bulmuşlardır.[162] Zhang ve ark.(2008) yaptıkları çalışmalarda; ratlarda oluşturulan deneysel otoimmün nöritte, minosiklin kullanımı ve deneysel travmatik beyin hasarında FTY720 kullanımı ile İL-16 arasındaki ilişkileri değerlendirmişlerdir. Her iki çalışmada da bu maddelerin kullanımı ile İL-16 seviyesinin azaldığı ve klinik düzelmeler olduğunu bulunmuştur.[185,188] Nazal polipozis

tedavisinde; İL-16 ile ilişkisi hakkında yapılacak çalışmalar sonucunda, alternatif tedaviler olarak bu ajanlar önerilmektedir.

Sonuç olarak; NP etyopatogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamış, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezde doku eozinofilisi önemli bir rol oynamaktadır. İnflamasyonda rol oynayan sitokinler, çeşitli mekanizmalarla eozinofil göçü ve aktivasyonundan sorumludur. İnterlökin 16'nın birçok eozinofilik inflamatuvar hastalıkta rolü yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmada, İL-16 ile NP arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatürde, İL-16 ile NP'li olgular arasındaki tedavi yanıtı veya nüks ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcut değildir. Gelecekte yapılacak yeni çalışmalar sayesinde, NP etyopatogenezindeki İL-16'nın önemi daha net bir şekilde ortaya konması umut edilmektedir. Bu sayede İL-16'ya karşı geliştirilebilecek yeni tedavi şekilleri ile NP'nin medikal tedavisinde daha etkin ve alternatif yöntemler bulunabileceğine inanılmaktadır.

6) ÖZET

Nazal polipozis; tomografik ve endoskopik değerlendirmeler ile tanısı konulan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın karmaşık doğası ve etyopatogenezin sınırlı anlaşılmış olması, doğru bir şekilde tedavisini güçleştirmekte ve bu yüzden nüksler sıklıkla görülmektedir.

Nazal polipozis histopatolojisinde en önemli faktör doku eozinofilisidir. Doku eozinofilisinin patogenezi, kompleks immünolojik mekanizmalarla açıklanılmaya çalışılmışsa da günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Literatürdeki birçok inflamatuvar hastalıkla ilişkisi saptanmış olan interlökin 16; hem eozinofillerin kemotaksisinden, hem de inflamasyonda diğer hücreler ile etkileşimden sorumlu önemli bir medyatördür. Literatürde İL-16 ve nazal polipozis ilişkisini gösteren sadece bir çalışma bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı; NP’li olgulardaki serum İL-16 düzeyinin araştırılarak, doku eozinofilisi ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.

Astım, alerjik, inflamatuvar, granülomatöz hastalık hikayesi bulunmayan ve en az 8 hafta sistemik veya lokal medikal tedavi almamış 17 nazal polipozis hastası bu çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise astım, alerjik, inflamatuvar ve granülomatöz hastalık hikayesi olmayan septum deviasyonu, konka bulloza ve/veya alt konka hipertrofisi nedeniyle nazal cerrahi planlanan 10 hasta tarafından oluşturulmuştur.

Sonuç olarak; nazal polipozis hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak serum İL-16 seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca nazal polipozisteki doku eozinofilisi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak doku eozinofilisi ile serum İL-16 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Nazal polipozis etyopatogenezinde, karmaşık immünolojik mekanizmalar içinde yer alan inflamatuvar sitokinlere ilave olarak İL-16’nın da önemli bir rolü olduğu kanısına varılmıştır.

7) SUMMARY

Nasal polyposis is a chronic inflammatory disease which is diagnosed with endoscopic and tomographic evaluations. Because of the complex nature and the limited understanding of its etiopathogenesis makes this disease difficult to treat precisely, so that recurrence is seen oftenly. Tissue eosinophilia is the most important factor in the histopathology of the nasal polyposis. Although the pathogenesis of the tissue eosinophilia has been tried to explain by complex immunological mechanisms, to date it is not clarified entirely.

Interleucin 16, which its relationship with several inflammatory diseases has been documented in the literature, is an important mediator that is responsible of not only for the eosinophil chemotaxis but also the interaction with other cells in inflammation. Only one study exists regarding the relationship between nasal polyposis and IL-16 in literature. The aim of this study is to manifest its relationship with tissue eosinophilia and quality of life by investigating the serum interleucin 16 levels in the nasal polyposis cases.

Seventeen nasal polyposis patients were included in this study that had been neither given systemic or topical medication at least 8 weeks, nor had a history of asthma, allergic, inflammatory and granulomatous diseases. The control group was also consisted of ten patients, undergoing nasal surgery because of septal deviation, concha bullosa and/or inferior turbinate hipertrophy, but without history of asthma, allergic, inflammatory and granulomatous diseases.

In conclusion, the significant elevation of serum IL-16 level in nasal polyposis patients according to control group is demonstrated. Moreover it is pointed that there is a significant increment in tissue eosinophilia level in nasal polyposis in comparison with control group. However, it is detected that there is no significant relationship between tissue eosinophilia and serum interleucin 16 level. It is suggested that in addition to several inflammatory cytokines in the complex immunologic mechanisms of the nasal polyposis etiopathogenesis, IL-16 is also playing an important role.

8) KAYNAKLAR

- 1- Van Cauwenberge P. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin N Am* 24: 1–17, 2004
- 2- Bolger WE. Paranasal sinüslerin anatomisi: Sinüs Hastalıkları. 1. baskı. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J. (ed). Özkarakaş H, Yıldırım N. (çev. ed) Nobel Tıp Kitabevleri 2003, S: 1-11
- 3- Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: Messerklinger technique. Philadelphia, PA: BC Decker; 1991
- 4- Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev* 51: 5–19, 2001
- 5- Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR. Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104(Suppl 167): 7-19, 1995
- 6- Bolger WE, Kennedy DW. Atelectasis of the Maksiler sinus. *J Respir Dis* 13: 1448-50, 1992
- 7- Ballenger JJ, Snow Jr JB. Anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Ballenger's otorhinolaryngology, head and neck surgery. Toronto: BC Decker; 2003. s 547– 60
- 8- Karcı B, Günhan O. Paranasal sinüslerin ve lateral nazal duvarın cerrahi anatomisi: Endoskopik sinüs cerrahisi. 1. baskı. İzmir, 1999, S: 1-13
- 9- Kennedy DW. Sinus surgery: a century of controversy. *Laryngoscope* 107: 1-5, 1997
- 10- Lindberg S, Cevrin A, Runer T. Nitric oxide production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 117: 113-7 1997
- 11- Johanson P, Kumlien J. Blood flow in the rabbit maxillary sinus mucosa during experimentally induced acute sinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 106: 299-305, 1988
- 12- Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Supplement to the Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114:155-212, 2004
- 13- Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders . *J Allergy Clin Immunol* 103: 408–14, 1999
- 14- Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 1-7, 1997
- 15- Stankiewicz J, Chow J. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:623-627, 2002
- 16- Rudack C. Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis – need for further classification? *Inflamm. res.* 53: 111–117, 2004

- 17- Pawankar R. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis *Immunol Allergy Clin N Am* 24: 75–85, 2004
- 18- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:104-9, 1995
- 19- Yalçın Ş, Keleş E. Nazal polipoziste tanı ve ayırıcı tanı: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F. (ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 41-56
- 20- Bernstein JM. Nazal polipler: Sinüs Hastalıkları. 1. baskı. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J. (ed). Özkarakaş H, Yıldırım N. (çev. ed) Nobel Tıp Kitabevleri 2003, S: 69-75
- 21- Drake-Lee AB. Nazal polyps. *Hospital Medicine* 65:264-267, 2004
- 22- Drake-Lee AB. Nazal polyps. In: Scott-Brown's Otolaryngology vol. 4 (6th ed.). Mackay IS, Bull TR (rhinology eds.); Kerr AG (general ed.). Oxford. Butterworth & Heinemann. s. 4/10/1-4/10/16, 1997
- 23- Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109: 871-876, 2000
- 24- Brain DJ. Historical background. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds.). Providence, RI: OceanSide Publications, , s. 7–15, 1997
- 25- Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 79(3): 435–445, 1969
- 26- Pahor AL, Kimura A. History of removal of nasal polyps. *A Folha Medica (Brazil)* 102: 183–186, 1991
- 27- Koç A, Erginoğlu U, Karaaslan O. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113: 414-417, 2004
- 28- Weir N. History of medicine: Otorhinolaryngology. *Postgrad Med J* 76: 65-69, 2000
- 29- Pawankar R. Nasal polyposis: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 3: 1–6, 2003
- 30- Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 117: 1-9, 2003
- 31- Johansson L, Bramerson A, Holmberg J, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 124: 77-81, 2004
- 32- Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 55 (Suppl 2):79–83, 2000
- 33- Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: An endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 114: 710–719, 2004

- 34- Stierna P, Jannert M, editors. Current opinions on the pathogenesis of sinusitis. The importance of the local inflammatory response and ostial patency. Proceedings of a workshop; 1993 Aug 27; Lund, Sweden. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 515:1-64, 1994
- 35- Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 62: 348–358, 2007
- 36- Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Tech Ass* 17: 1-78, 2003
- 37- Chensue S, Ward P. Inflammation. In: Damjanov I, Linder J, editors. *Anderson's pathology* 10th ed. St Louis: Mosby; 1996
- 38- Collins T. Acute and chronic inflammation. In: Cotran R, Kumar V, Collins T, editors. *Robbins' pathologic basis of disease*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999
- 39- Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 330:25-30, 1994
- 40- Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hittch DA, Rossman CM. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridisation. *J Otolaryngol* 20: 404–407, 1991
- 41- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 23:1209-25, 1996
- 42- Brook I, Yocum P, Shah K. Aerobic and anaerobic bacteriology of concurrent chronic otitis media with effusion and chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:174-6, 2000
- 43- Finegold SM, Flynn MJ, Rose FV, Jousimies-Somer H, Jakielaszek C, McTeague M. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxillary sinusitis in adults. *Clin Infect Dis* 35: 428-33, 2002
- 44- Mostafa BE, El Fiky L, Salam FA. Simple clinical staging system for the prediction of recurrence of nasal polypi. *Auris Nasus Larynx* 26: 165-168, 1999
- 45- Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, Stracci F, Simoncelli C, Bistoni F, Romani L. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun* 72: 7275–7281, 2004
- 46- Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 8:1503-10, 1996
- 47- Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 37: 301-326, 2004
- 48- Tripathi A, Conley DB, Gramer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, Yarnold PA, Zeifer B, Kern RC. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope* 114: 1822–1826, 2004
- 49- Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperthrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 67: 181-188, 2001

- 50- Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 13: 39-44, 2005
- 51- Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, van Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 60: 71-79, 2005
- 52- Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*: 61: 1280–1289, 2006
- 53- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews* 15:167-193, 2002
- 54- Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 414-417, 2005
- 55- Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J. Clin. Microbiol.* 37:1771-1776, 1999
- 56- Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115:578-582, 2005
- 57- Mitchell TG. Overview of basic medical mycology. *Otolaryngol Clin North Am* 33: 237–50, 2000
- 58- Schell WA. Unusual fungal pathogens in fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 33: 367–74, 2000
- 59- Burge HA. Airborne allergenic fungi: classification, nomenclature and distribution. *Immunol Allergy Clin North Am* 9:307–12, 1989
- 60- Downs SH, Mitkakis TZ, Marks GB. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 455–9, 2001
- 61- Bent J, Kuhn F. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111(5): 580–8, 1994
- 62- Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 108:1485–96, 1998
- 63- Mabry R, Manning S. Radioallergosorbent microscreen and total immunoglobulin E in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113(6):721–3, 1995
- 64- Mabry RL, Marple BF, Folker RJ. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 119: 648–51, 1998
- 65- Luong A, Marple B. The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 38: 1203-13, 2005

- 66- Litte FF, De Bie J, Van Oosterhout A, Kornfeld H, Center DM, Cruikshank WW. Immunomodulatory effect of Interleukin-16 on allergic airway inflammation. *Chest* 123: 431–432, 2003
- 67- Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 54: 242-8, 1999
- 68- Holzmann D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol* 15:387-90, 2001
- 69- Kennedy DW, Wright ED, Goldberg AN. Objective and subjective outcomes in surgery for chronic sinusitis. *Laryngoscope* 110: 29-31, 2000
- 70- Bachert C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis and sinusitis. In: Adkinson N, Yunginger , Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons E, editors. *Allergy: principles and practice*. 6th ed. St Louis: Mosby; 2003
- 71- Miman MC. Alerji ve nazal polipozis: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F. (ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 57-60
- 72- Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB(Eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed., New York: Lange Medical Books/McGraw Hill 148- 167, 2001
- 73- Li JY, Fang SY. Allergic profiles in unilateral nasal polyps of bilateral chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 22(2): 111-4, 2008
- 74- Min Yag-Gi, Lee Kang- Soo. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J. Korean Med. Sci.* 15: 255-9, 2000
- 75- Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 115: 684-686, 2005
- 76- Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, Sagara Y, Fukuiwa T, Kurono Y. IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology*. 45(3): 235-41, 2007
- 77- Steinke JW, Crouse CD, Bradley D. Characterization of Interleukin-4–Stimulated Nasal Polyp Fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 30: 212–219, 2004
- 78- Nonaka M, Pawankar A, Fukumoto N, Ogihara A. Induction of eotaxin production by interleukin-4, interleukin-13 and lipopolysaccharide by nasal fibroblasts. *Clin Exp Allergy* 34: 804–811, 2004
- 79- Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E; Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 110: 1056–1062, 2000
- 80- Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct

- demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 158: 3902-8, 1997
- 81- 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* 107: 607-14, 2001
 - 82- Ferland C, Flamand N, Davoine F, Chakir J, Laviolette M. IL-16 activates plasminogen-plasmin system and promotes human eosinophil migration into extracellular matrix via CCR3-chemokine-mediated signaling and by modulating CD4 eosinophil expression. *The Journal of Immunology* 173: 4417–4424, 2004
 - 83- Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 28:1145-52, 1998
 - 84- Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 535-541, 1997
 - 85- Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, Maune S. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol.* 140(3): 205-14, 2006
 - 86- Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol.* 119(7): 816-20, 1999
 - 87- Taha RA, Laberge S, Hamid Q, Olivenstein R. Increased Expression of the Chemoattractant Cytokines Eotaxin, Monocyte Chemoattractant Protein-4, and Interleukin-16 in Induced Sputum in Asthmatic Patients. *Chest* 120: 595–601, 2001
 - 88- Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai.* 88(12):1966-72, 2005
 - 89- 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.* 94(5): 428-31, 2000
 - 90- Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 112: 738-45, 2002
 - 91- Fang SY, Jin YT. Application of endoscopic sinus surgery to primary atrophic rhinitis? A clinical trial. *Rhinology* 36:122-7, 1998
 - 92- Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 106:416-21, 1995
 - 93- Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta*

- Otolaryngol 110: 450-8, 1990
- 94- Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 91: 616-22, 1993
 - 95- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 14: 279-90, 2000
 - 96- Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 102: 953-60, 1998
 - 97- Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN- γ , RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263: 282–289, 2006
 - 98- Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Oto-Laryngologica* 127: 521-526, 2007
 - 99- Rudack C, Bachert C, Stoll W. Effect of prednisolone on cytokine synthesis in nasal polyps. *Journal of interferon and cytokine research* 19:1031–1035, 1999
 - 100- Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, Springett MJ, Gleich GJ, Kita H. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 116: 362-9, 2005
 - 101- Bhandari A, Takeuchi K, Suzuki S, Harada T, Hayashi S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Majima Y. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 124: 1165-1170, 2004
 - 102- Petecchia L, Serpero L, Silvestri M, Sabatini F, Scarso L, Rossi GA. The histamine-induced enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by nasal polyp-derived fibroblasts is inhibited by levocetirizine. *Am J Rhinol* 20(5): 445- 9, 2006
 - 103- Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngol Clin N Am* 37: 327–337, 2004
 - 104- Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 3: 588–593, 1990
 - 105- Kaytaz A. Astım, aspirin intoleransı ve nazal polipozis: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F. (ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 61-68
 - 106- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245: 1073–80, 1989
 - 107- Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis

- of nasal polyps in cystic fibrosis. *AJDC* 136: 1067–1070, 1982
- 108- Messaoud T, Verlingue C, Denamur E, Pascaud O, Quere I, Fattoum S, Elion J, Ferec C. Distribution of CFTR mutations in CF patients of Tunisian origin: Identification of two novel mutations. *Eur J Hum Genet* 4: 20–24, 1996
 - 109- Deane PMG, Schwartz RH. Nasal polyps in cystic fibrosis. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds.). Providence, RI: OceanSide Publications. 1997. 137–46
 - 110- Hui Y, Gaffney R, Crysdale W. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252: 191–196, 1995
 - 111- Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol* 30: 481–489, 2000
 - 112- Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 109: E13, 2002
 - 113- Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11: 41–44, 2003
 - 114- Cutting GR. Rinosinüzitlerin genetiği: Sinüs Hastalıkları. 1. baskı. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J. (ed). Özkarakaş H, Yıldırım N. (çev. ed) Nobel Tıp Kitapevleri 2003, S: 29-34
 - 115- Yalçın Ş, Keleş E. Nazal polipoziste tanı ve ayırıcı tanı: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F. (ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 41-56
 - 116- Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause C, Schuller DE (eds.). Mosby-Year Book, Inc, 1993, 713–722
 - 117- Olsen KD, Neel HB III, DeRemee RA, Weiland LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg* 88: 85–9, 1980
 - 118- Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Surgery of the paranasal sinuses. Blitzer A, Lawson W, Friedman WH (eds.). Philadelphia. WB Saunders, 1991, 41–49
 - 119- Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 17: 231–236, 1996
 - 120- Benninger MS. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 1-32, 2003
 - 121- Levine HL. Patients with headache and visual disturbance: a differentiation between migraine and sinonasal headache. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 234-5, 2000
 - 122- Eskiizmir G, Ünlü H. Nazal polipoziste medikal tedavinin rolü: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F. (ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 121-130

- 123- Mehle ME. Are nasal steroids safe? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11: 201–205, 2003
- 124- Burgel PR, Cardell LO, Ueki IF, Nadel JA. Intranasal steroids decrease eosinophils but not mucin expression in nasal polyps. *Eur Respir J* 24: 594–600, 2004
- 125- Benítez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, Picado C, Mullol J. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 116: 770–775, 2006
- 126- Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, Vanzielegem M, Dolovich J. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allerg Clin Immunol* 86: 946–953, 1990
- 127- Grzincich GL, Capra L, Cammarata MG, Spaggiari C, Pisi G. Effectiveness of intranasal corticosteroids. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 75: 22-25, 2004
- 128- Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: An update. *Curr Opin All Clin Immunol* 5: 31-35, 2005
- 129- Woodworth BA, Joseph K, Kaplan PA, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein- 4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 585-9, 2004
- 130- Bolard F, Gosset P, Lamblin C, Bergoin C, Tonnel AB, Wallaert B. Cell and cytokine profiles in nasal secretions from patients with nasal polyposis: effects of topical steroids and surgical treatment. *Allergy* 56: 333-338, 2001
- 131- Lund VJ. Maximal Medical Therapy for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 38: 1301–1310, 2005
- 132- Mullol J, Roca-Ferrer J, Alobidw I, Pujols L, Valeroz A, Xaubet A, Bernal-Sprekelsenw M, Picado C. Effect of desloratadine on epithelial cell granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion and eosinophil survival. *Clinical and Experimental Allergy* 36): 52–58, 2006
- 133- Bruzzese N, Sica G, Iacopino F, Paludetti G, Schiavino D, Nucera E. Growth inhibition of fibroblasts from nasal polyps and normal skin by lysine acetylsalicylate. *Allergy* 53(4): 431–4, 1998
- 134- Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(6): 656–9, 2003
- 135- Kennedy DW. Endoscopic Sinus Surgery. A review. *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 30, no. 4, 1997
- 136- Sütay S. Nazal polipoziste cerrahi tedavi: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F. (ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 131-138

- 137- Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Interleukin-16. *J. Leukoc. Biol.* 67: 757–766; 2000
- 138- Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, Neumann C, Schnuch A. Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol* 112:1191-4, 2003
- 139- Burkart KM, Barton SC, Holloway JW, Yang IA, Cakebread JA, Cruikshank WW, Little F, Jin X, Farrer LA, Clough JB, Keith TP, Holgate S, Center DM, O'Connor GT. Association of asthma with a functional promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol* 117: 86-91, 2006
- 140- Zhang Y, Center DM, Cruikshank WW, Kornfeld H. Processing and activation of interleukin 16 by caspase 3. *J. Biol. Chem.* 273: 1144, 1998
- 141- Nakayama EE, Wasi C, Ajisawa A, Iwamoto A, Shioda T. A new polymorphism in the promoter region of the human interleukin-16 (IL-16) gene. *Genes and Immunity* 1: 293–294, 2000
- 142- Nicoll J, Cruikshank WW, Brazer W, Liu Y, Center DM, Kornfeld H. Identification of domains in IL-16 critical for biological activity. *The Journal of Immunology* 163: 1827–1832, 1999
- 143- Cruikshank WW, Center D M, Nisar N, Natke B, Theodore AC, Kornfeld H. Molecular and functional analysis of a lymphocyte chemoattractant factor: association of biologic function with CD4 expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 5109–5113, 1991
- 144- Kurschner C, Yuzaki M. Neuronal interleukin-16 (NIL-16): A dual function PDZ domain protein. *J. Neurosci* 19: 7770–7780, 1999
- 145- Kim HS. Assignment of human interleukin 16 (IL16) to chromosome 15q26.3 by radiation hybrid mapping *Cytogenet Cell Genet* 84: 93, 1999
- 146- Bannert N, Avots A, Baier M, Serfling E, Kurth R. GA-binding protein factors, in concert with the coactivator CREB binding protein/ p300, control the induction of the interleukin 16 promoter in T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1541–1546, 1996
- 147- Wu DMH, Zhang Y, Parada NA, Kornfeld H, Nicoll J, Center DM, Cruikshank WW. Processing and release of interleukin-16 from CD41 but not CD81 T cells is activation dependent. *J. Immunol* 162: 1699, 1999
- 148- Kaser A, Dunzendorfer S, Offner FA, Ludwiczek O, Enrich B, Koch RO, Cruikshank WW, Wiedermann CJ, Tilg H. B Lymphocyte-Derived IL-16 Attracts Dendritic Cells and Th Cells. *The Journal of Immunology* 165: 2474–2480, 2000
- 149- Wen Y, Shao JZ, Xiang LX, Fang W. Cloning, characterization and expression analysis of two *Tetraodon nigroviridis* interleukin-16 isoform genes. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B* 144 159–166, 2006

- 150- Liu Y, Cruikshank WW, O'Loughlin T, O'Reilly P, Center DM, Kornfeld H. Identification of a CD4 domain required for IL-16 binding and lymphocyte activation. *J. Biol. Chem* 274: 23387–23395, 1999
- 151- Center DM, Kornfeld H, Cruikshank WW. Interleukin 16 and its function as a CD4 ligand. *Immunol. Today* 17: 476-480, 1996
- 152- Liu C, Mills J, Dixon K, Vennarini J, Cunningham M, Vecchio AD, Das A, Glass W. IL-16 signaling specifically induces STAT6 activation through CD4. *Cytokine* 38: 145–150, 2007
- 153- Bandeira-Melo C, Sugiyama K, Woods LJ, Phoofolo M, Center DM, Cruikshank WW, Weller PF. IL-16 Promotes Leukotriene C4 and IL-4 Release from Human Eosinophils via CD4- and Autocrine CCR3-Chemokine-Mediated Signaling. *The Journal of Immunology* 168: 4756–4763, 2002
- 154- Pullerits T, Linden A, Malmhall C, Lotvall J. Effect of seasonal allergen exposure on mucosal IL-16 and CD4+ cells in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 56: 871–877, 2001
- 155- Laberge S, Pinsonneault S, Varga EM, Till SJ, Nouri-Aria K, Jacobson M, Cruikshank WW, Center DM, Hamid Q, Durham SR. Increased expression of IL-16 immunoreactivity in bronchial mucosa after segmental allergen challenge in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106: 293-301, 2000
- 156- Cruikshank WW, Long A, Tarpy R, Kornfeld H, Carroll MP, Teran L, Holgate S, Center DM. Early identification of IL-16 (lymphocyte chemoattractant factor) and macrophage inflammatory protein 1a (MIP1a) in bronchoalveolar lavage fluid of antigen challenged asthmatics. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* 13: 738–747, 1995
- 157- Lard LR, Roep BO, Verburgh CA, Zwinderman AH, Huizinga TWJ. Elevated IL-16 levels in patients with systemic lupus erythematosus are associated with disease severity but not with genetic susceptibility to lupus. *Lupus* 11: 181–185, 2002
- 158- Wang S, Diao H, Guan Q, Cruikshank WW, Delovitch TL, Jevnikar AM, Du C. Decreased renal ischemia-reperfusion injury by IL-16 inactivation. *Kidney Int.* 73(3): 318-26, 2008
- 159- Wang S, Diao H, Guan Q, Cruikshank WW, Delovitch TL, Jevnikar AM, Du C. Decreased renal ischemia-reperfusion injury by IL-16 inactivation. *Kidney Int.* 73(3): 318-26, 2008
- 160- El Bassam S, Pinsonneault S, Kornfeld H, Ren F, Menezes J, Laberge S. Interleukin-16 inhibits interleukin-13 production by allergen-stimulated blood mononuclear cells.

Immunology. 117: 89–96, 2005

- 161- Andersson A. Impact of tobacco smoke on interleukin-16 protein in human airways, lymphoid tissue and T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 138: 75–82, 2004
- 162- Masuda K, Katoh N, Okuda F, Kishimoto S. Increased Levels of Serum Interleukin-16 in Adult Type Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 83: 249–253, 2003
- 163- Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 378: 563, 1995
- 164- Mackiewicz C, Levy J, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center D. Role of IL-16 in HIV replication. *Nature* 383: 488–489, 1996
- 165- Truong MJ, Darcissac ECA, Hermann E, Dewulf J, Capron, A, Bahr GM. Interleukin-16 inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry and replication in macrophages and in dendritic cells. *J. Virol.* 73: 7008–7013, 1999
- 166- Adachi Y, Oyaizu N, Than S, McCloskey TW, Pahwa S. RIL-2 rescues in vitro lymphocyte apoptosis in patients with HIV infection: correlation with its ability to block culture-induced down-modulation of Bcl-2. *J. Immunol.* 157: 4184–4190, 1996
- 167- Bisset LR, Rothen M, Joller-Jemelka I, Dubs RW, Grob PJ, Opravil M. Change in circulating levels of the chemokines macrophage inflammatory proteins 1 alpha and 11 beta, RANTES, onocyte chemotactic protein-1 and interleukin-16 following treatment of severely immunodeficient HIV-infected individuals with indinavir. *AIDS* 11: 485–491, 1997
- 168- Staikūnienė J, Vaitkus S, Japertienė LM, Ryškienė S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 44(4):257-265, 2008
- 169- Thomas M, Yawn B, Price D, Fokkens W. EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis, and management of rhinosinusitis and nasal polyps- a suumary. *Primary Care Respiratory Journal* 17 (2): 79-89, 2008
- 170- Browne JP, Hopkins C, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V, Brown P, Copley L, van der Meulen J. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope* 116: 297–302, 2006
- 171- Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 117: 2233–2238, 2007
- 172- Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 117: 1834–1838, 2007

- 173- Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 60: 452–458, 2005
- 174- Bonfils P. Evaluation of the combined medical and surgical treatment in nasal polyposis. I: Functional results. *Acta Oto-Laryngologica* 127: 436-446, 2007
- 175- Voegels LR, Padua FGM. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*;132: 613-616, 2005
- 176- De Castro MCM, Assunção E, De Castro MM, Araújo RN, Guimarães RE, Nunes FB. Effect of mitomocin C in eosinophilic nasal polyposis, in vivo: concentration of IL5 and GM-CSF, RT-PCR. *Rev Bras Otorrinolaringol* 72(1): 38-42, 2006
- 177- Lim KG, Wan HC, Bozza PT, Resnick MB, Wong DTW, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM, Weller PF. Human eosinophils elaborate the lymphocyte chemoattractants IL-16 (Lymphocyte Chemoattractant Factor) and RANTES. *The Journal of Immunology* 156: 2566-2570, 1996
- 178- Behnecke A, Mayr S, Schick B, Iro H, Raithel M. Evaluation of ECP release from intact tissue biopsies from patients with nasal polyps. *Inflamm. res.* 57 (1): 65–66, 2008
- 179- Min YG, Kim YJ, Yun YS. Distribution of eosinophil granule proteins in nasal mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 58(2):82-86, 1996
- 180- Busaba NY, Sin HJ, Salman SD. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. *J Laryngol Otol.* 10: 1-5, 2008
- 181- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology* (Lange USA) 1995. 218-233
- 182- Grendelmeier PS, Altnauer F, Fischer B, Bizer C, Straumann A, Menz G, Blaser K, Wüthrich B, Simon HU. Eosinophils express functional IL-13 in eosinophilic inflammatory diseases. *The Journal of Immunology* 169: 1021–1027, 2002
- 183- Bellomo G, Allegra A, Alonci A, Quartarone E, Pizzoleo MA, Cincotta M, Del Fabro V, Guglielmo S, Musolino C. Serum levels of interleukin-16 in lymphoid malignancies. *Leukemia and Lymphoma* 48(6): 1225 – 1227, 2007
- 184- Karaki M, Dobashi H, Kobayashi R, Tokuda M, Ishida T, Mori N. Expression of interleukin-16 in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 138: 67–72, 2005
- 185- Zhang ZY, Zhang Z, Fauser U, Schluesener HJ. Expression of interleukin-16 in sciatic nerves, spinal roots and spinal cords of experimental autoimmune neuritis rats. *Brain Pathology* 1-9, 2008

- 186- Lu S, Wang H, Sun Y, Huang H, Dong M. Serum IL-16, not IL-15, was elevated in early second trimester of pregnancy in women who subsequently developed preeclampsia. *Clinica Chimica Acta* 383:175–177, 2007
- 187- Lackner A, Raggam RB, Stammberger H, Beham A, Braun H, Kleinhapp B, Buzina W, Kittinger C, Reinisch S, Berghold A, Freudenschuss K, Barth S, Marth E. The role of interleukin-16 in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 887–893, 2007
- 188- Zhang Z, Fauser U, Schluesener HJ. Early attenuation of lesional interleukin-16 up-regulation by dexamethasone and FTY720 in experimental traumatic brain injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 34: 330–339, 2008