

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

25-HİDROKSİVİTAMİN-D3 (25-VD3) EKSİKLİĞİNİN
NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİT KLİNİĞİ

VE
HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif DİNÇER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ercan PINAR

İZMİR-2018

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

25-HİDROKSİVİTAMİN-D3 (25-VD3) EKSİKLİĞİNİN
NAZAL POLİPLİ KRONİK RİNOSİNÜZİT KLİNİĞİ

VE
HİSTOPATOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif DİNÇER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ercan PINAR

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 29.09.2017 /Karar No:96 proje numarası ile desteklenmiştir

İZMİR-2018

ÖNSÖZ

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimini bizimle paylaşmaktan çekinmeyen tüm asistanların eğitimi için özveriyle çalışan, asistanı olarak yetişmekten her zaman gurur duyduğum sayın hocalarım; Prof. Dr. Ercan Pınar, Prof. Dr. İbrahim Aladağ, Prof. Dr. İ. Semih Öncel, Doç. Dr. Murat Songu, Doç. Dr. Hale Aslan, Doç. Dr. Abdülkadir İmre'ye, Doç. Dr. Sedat Öztürkcan, Doç. Dr. Seçil Arslanoğlu ve her konuda yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm tüm değerli uzmanlarıma özellikle eğitimime büyük katkısı olduğunu düşündüğüm Op. Dr. Bekir Tatar, Op. Dr. Özge Eryiğit'e, en içten dileklerle teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistan arkadaşlarıma, tüm servis hemşirelerine ve servis personellerine teşekkür ederim.

Uzun ve meşakatli asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan ve bana cesaret veren sevgili eşim Cemal Dinçer'e ve ne zaman ihtiyacım olsa beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkür ederim .

Dr. Elif DİNÇER

İzmir, 2018

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	2
2.2 Histoloji ve Sitoloji	4
2.3 Kronik Rinosinüzit Tanımı.....	5
2.4 Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit Epidemiyolojisi.....	6
2.5 Etiyoloji.....	7
2.5.1 Alerji	7
2.5.2 Süperantijenler	7
2.5.3 Genetik.....	8
2.5.4 Enfeksiyon	9
2.5.5 Mukozal temas	10
2.5.6 Bernoulli fenomeni.....	11
2.5.7 İlişkili hastalıklar.....	11
2.5.8 Biyofilmler	13
2.6 Patogenez.....	13
2.6.1 İnterlökinler.....	13
2.6.2 Müsin üretiminde artış	14
2.6.3 Kemokinler.....	14
2.7 Enflamatuar Hücre İnfiltrasyonu.....	15
2.8 Tanı.....	16
2.8.1 Anamnez	16
2.8.2 Muayene.....	17
2.8.3 Bilgisayarlı tomografi	18
2.9 Tedavi.....	19

2.9.1	Medikal tedavi.....	19
2.9.2	Cerrahi tedavi	20
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1	Hastaların Belirlenmesi ve Materyallerin Toplanması.....	22
3.1.1	25 Hidroksi vitamin D3 düzeyinin değerlendirilmesi	23
3.2	Hastalık Şiddetinin Klinik Ölçümleri.....	23
3.2.1	Endoskopik muayene	25
3.2.2	Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinin değerlendirilmesi	25
3.3	Mukozal Eozinofili için Tanı Kriteri.....	27
4.	BULGULAR VE İSTATİKSEL METOT	28
4.1	İstatistiksel Metot	28
4.2	Bulgular	28
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇ.....	39
7.	Kaynakça	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

- AASH:** Aspirinle alevlenen solunum hastalığı
ABRS: Akut Bakteriyel Rinosinüzit
AFRS: Alerjik Fungal Rinosinüzit
AR: Alerjik rinit
AS: Aspirin Duyarlılığı
ARS: Akut Rinosinüzit
BT: Bilgisayarlı tomografi
CFTR:
CSS: Churg Strauss Sendromu
EKP: Eozinofilik Katyonik Protein
EKRS: Eozinofilik Kronik Rinosinüzit
ESC: Endoskopik Sinüs Cerrahisi
GOSS: Global Osteit Skor Skala
ICAM:
KF: Kistik Fibrozis
KRS-NP: Nazal polipli kronik rinosinüzit
KRS: Kronik rinosinüzit
LAS: İntranazal lizin asetil salisilik asit
LK: Lund-Keneddy
LM: Lund-Mackay
LT: Lökotrien
MBP: Major Bazik Protein
ME: Mukozal eozinofili
MES: Mukozal eozinofili sayısı
MLK: Modifiye Lund-Keneddy
MMP: Matriks Metalloproteinaz
MR: Manyetik rezonans
NARES: Alerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu
NP: Nazal polip
OMK: Ostemeatal kompleks
PNS BT: Paranasal Sinüs Bilgisayarlı Tomografi
PSD: Primer Siliyer Diskinezi
RS: Rinosinüzit
VCAM:
25-OH-VD3: 25 hidroksi vitamin D3
VD3: Vitamin D3

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Eozinofilik infiltrasyonun hakim olduğu nazal polipe ait histolojik kesit..... 4
- Şekil 2.** Eozinofil olan ve olmayan gruplarda endoskopi skoru 32
- Şekil 3.** Eozinofil olan ve olmayan gruplarda Lund MacKay BT skoru 33



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye Lund Kennedy Evreleme Sistemi (SKOR 0-12).....	18
Tablo 2. Lund –Mackay Evreleme Sistemi	18
Tablo 3. Modifiye Lund Kennedy Evreleme Sistemi (SKOR 0-12).....	25
Tablo 4. Lund –Mackay Evreleme Sistemi	26
Tablo 5. Global osteoitis skorlama.....	27
Tablo 6. Demografik özellikler	28
Tablo 7. Görüntüleme özellikleri	29
Tablo 8. Ek hastalık ve tedavi özellikleri	29
Tablo 9. Vitamin D düzeyi ile incelenen diğer değişkenlerin ilişkisi	30
Tablo 10. Eozinofili ile incelenen diğer değişkenlerin ilişkisi	31

ÖZET

Nazal polipler, nazal kavite mukozasında veya nazal sinüslerin mukozalarında ortaya çıkan benign lezyonlardır. Nazal poliplerin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Patofizyolojisi ile ilgili birçok teori anlatılmasına rağmen, nazal poliplerin immünolojik inflamatuvar süreçlerinin sebebi hala ayrıntısıyla tanımlanamamıştır. İmmün sistemin baskılandığı durumlar, lokal konak faktörleri, stafilokoküsper antijenler, mantar kolonizasyonu ile indüklenmiş eozinofilik inflamasyon, osteoitler, biyofilmler ve son yıllarda vitamin D3 eksikliği etiolojik nedenler arasında yer almıştır. Bu çalışmada Vitamin D3(VD3) eksikliğinin nazal polipli kronik rinosinüzit (KRS-NP) hastalarında kliniğın şiddeti üzerine etkisini araştırdık.

41 KRS-NP'li hasta ve kontrol grubu içinseptomplasti yapılan 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara, atopi, aspirinle alevlenen solunum yolu hastalığı (AASH), astım gibi demografik verileri ve ek hastalıkları kaydedildi. Tüm hastalardan preop 1 haftalık süre içerisinde serum VD3 düzeyi çalışılması için örnek alındı. Yine tüm KRS-NP hastalarına preop 1 ay içerisinde PNS BT çekildi. Tüm hastaların endoskopik fizik muayene bulgularını modifiye Lund Kennedy (MLK) skorumlama sistemi kullanılarak derecelendirildi. PNS BT görüntülerinde mukozal hastalığın şiddetini ölçmek için Lund MacKay (LM) skorumlama sistemi, osteitis derecesini belirlemek için ise global osteitis skorumlama sistemi kullanıldı. KRS-NP nedeni ile endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) uygulanan hastalardan intraoperatif histopatolojik inceleme için alınan örneklerde eozinofili varlığına bakıldı.

Eozinofili pozitif olan hastalarda endoskopi ve BT skoru eozinofili pozitif olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Eozinofili pozitifliği ile osteit skoru ve VD3 düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; VD3 düzeyi ile osteit skoru, eozinofili pozitifliği, endoskopi ve BT skoru arasında herhangi bir ilişki olmadığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: vitamin D3(VD3), nazal polipli kronik rinosinüzit (KRS-NP), Lund MacKay skorumlama (LM), modifiye Lund Kennedy skorumlama (MLK), eozinofili, global osteit skorumlama sistemi.

ABSTRACT

Nasal polyps are benign lesions that occur in the nasal cavity mucosa or in the mucous membranes of the nasal sinuses. The aetiology of nasal polyps is not exactly known. Despite the many theories about pathophysiology, the cause of nasal polyps is still unknown due to the immunological inflammatory processes. Localized host factors, staphylococci pertantigens, eosinophilic inflammation induced by fungal colonization, osteoides, biofilms and 25 vitamin D3 deficiencies in recent years have been among the etiologic causes of the immune system. In this study we investigated the effect of 25VD3 deficiency on the severity of the clinic in patients with nasal polyposis chronic rhinosinusitis.

Thirty-one patients who underwent septoplasty were included in the study for 41 CRSwNP patients and control group. Demographic data such as age, gender, smoking, atopy, aspirin-induced respiratory disease, asthma and additional diseases were recorded. From all patients within 1 week of preop were taken samples for studying serum VD3 level. Again, all CRSwNP patients had PNS CT within 1 month of preop. Endoscopic physical examination findings of all patients were graded using the modified Lund Kennedy scoring system. The Lund MacKay scoring system was used to measure the severity of mucosal disease in the PNS CT images and the global osteitis scoring system was used to determine the degree of osteitis. Eosinophilia was assessed in the samples taken for intraoperative histopathologic examination from patients who underwent FESS with CRSwNP.

Endoscopy and CT scoring were significantly higher in patients with eosinophilia than patients without eosinophilia ($p < 0.05$). There was no correlation between eosinophilia positivity and osteoid score and vit D level ($p > 0.05$).

As a result; we found that there was no relationship between Vit. D level osteide scoring, eosinophilia positivity, and endoscopy and CT scoring.

Keywords: vitamin D3(VD3), nasal polyp, chronic rhinosinusitis (CRSwNP), Lund MacKay score system (LM), modified Lund Kennedy score system (MLK), eosinophilia, global osteit score system.

1. GİRİŞ

Nazal polipler, nazal kavite mukozasında veya nazal sinüslerin mukozalarında gördüğümüz benign lezyonlardır. Nazal poliplerin etiyojisi tam olarak bilinmemekte ve etiopatolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda üzerinde çok çalışılan ve nazal polipozis gelişiminde de etkili olduğu düşünülen immünmodülatör, steroid yapıda bir hormon olarak da bilinen vitamin D3'ün eksikliği/yetersizliği bu etiyojik faktörlerden biridir.

Yaptığımız bu tez çalışmasında vitamin D3 düzeyleri ile nazal polipli kronik rinosinüzit kliniğinin şiddeti ve bu hastalarda nazal polip dokusunda eozinofili varlığı arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi hedefledik. Klinik şiddeti belirlerken ,hem modifiye Lund Kennedy Evreleme skorundan ,hem de PNS BT de nazal mukozal hastalığın şiddetini ve yaygınlığını derecelendirdiğimiz Lund-MacKay BT skorundan faydalandık. Ele alınan temel parametreler olan vitamin D3 düzeyi ve nazal poliplerde eozinofili varlığını ; hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ve asetil salisilik asit intoleransı, astım,alerjik rinit gibi ek hastalıkların varlığı ile de karşılaştırmayı ve aralarındaki ilişkiyi tespit etmeyi hedefledik.

Bunun yanısıra son yıllarda yapılan çalışmalarda osteit skoru da dirençli kronik rinosinüzit hastalarında, kliniğın şiddetini belirleyici parametrelerden birisi olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda eozinofilik KRS (EKRS) dirençli KRS'in subtiplerinden birisidir. EKRS'li hastalar dokularda yüksek eozinofil hâkimiyetine sahip olmakla birlikte, hastalığın seyri bu grup hastalarda daha şiddetlidir. KRS hastalarında eozinofilik müsinin olmasının hastaların revizyon cerrahi geçirmelerinde sorumlu tutulabileceği gösterildikten sonra doku eozinofilisiyle birlikte sistemik olarak serum eozinofilisinin; dirençli KRS hastalarında osteitik kemik gelişimine predispozan faktör olabileceği veya ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle biz de çalışmamızda ek olarak vitamin D3 düzeyi ve nazal polip dokusunda eozinofili varlığı ile osteit skoru arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Paranasal sinüslerin fizyolojik fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamış olup sinüslerin fonksiyonları hakkında birçok teori üretilmiştir (1). Havayolu sağlamak, kafatasının ağırlığını azaltmak, önemli yapıları (orbita,beyin gibi) dış travmaların etkisinden korumak (enerjiemilimi), solunum havasının akciğerlere uygun basınçta ve hacimde ulaşmasını sağlamak, solunum havasını filtre etmek, nemlendirmek ve ısıtmak, vokal rezonansa katkıda bulunmak, yüz iskeletinin gelişiminde rol oynamak, olfaktör sahanın alanını genişletmek olarak sıralanabilir (1).Epitelyal goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler sekretuar bir örtü oluştururlar. Seröz sıvıların iç katmanı havayolu yüzeyindeki elastik viskoz mukusun altını sarar. Bu perisilier sıvı, albümin, IgM, IgG, kompleman faktörlerinden zengindir. Laktoferrin, lizozim, sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve sekretuar IgA (s-IgA) seröz hücre ürünleridir. Mukus hücrelerinden salgılanan glikoproteinler de lokal antimikrobiyal savunma için önemlidirler. Bir üst solunum yolu infeksiyonu sırasında erken sekretuar cevaptan çoğunlukla ekstravaze olmuş plazma proteinleri ve inflamatuvar mediatörler sorumlu iken geç dönem cevabından glandular proteinler sorumludur. IgA ve IgG sekresyonlardaki ana immünglobulinlerdir. Plazma proteini IgG mukoza boyunca en çok da bazal membranda bulunur. Diğer taraftan IgA, çoğunlukla submukozal bezlere komşu plazma hücrelerince üretilir ve IgA'nın ana görevi havayolunda antijenlerine bağlanarak dokudan mikroorganizmaları uzaklaştırmaktır. Bunun aksine, IgG'nin görevi ise bakteriyel antijenlerle karşılaştığında inflamasyon oluşturmaktır (2).

Respiratuvar epitel üzerindeki silialar, mukus, solunan maddeler ve bakterilerin taşınması için yaklaşık 3-25 mm/dakika hızla çalışır ve bu yolla sinüsler steril olarak tutulmuş olur. Bunun dışında NO (nitrik oksit) olarak adlandırılan ve özellikle maksiller sinüs epitelinden üretilen bir madde silier vuruş hızını artırır ve bakteriostatik etki oluşturur. Nitrik oksit, alerjik rinitte artarken, kronik rinosinüzit ve Kartagener sendromunda azalır. Bunun dışında pek çok enflamatuvar madde silier motiliteyi etkilemektedir.

Bir sinüsün drenajı daima mukosilier aktivite tarafından o sinüsün doğal ostiumuna doğru olmaktadır. Maksiller sinüs sekresyonu da daima sinüsün doğal ostiumu yoluyla boşaltılır. Aksesuar ostium veya cerrahi olarak antral pencere açılmış olsa da sekresyon yine de doğal ostium yolu ile drene olur. Bu nedenle maksiller sinüsteki sekresyon sinüs tabanından başlar ve spiral hareket ile anterior, medial, posterior ve lateral duvarlar boyunca sinüsün süperomedialinde yer alan doğal ostiumuna doğru transport edilir.

Ostiumu geçen mukus orta meatusa ulaşmak için oldukça dar ve komplike başka yollardan geçer. Maksiller sinüs ostiumu etmoid infundibulumun 1/3 arka bölümünün tabanına açılır. Bu yapının medial duvarını unsinat proçes, lateral duvarını lamina paprisea oluşturmaktadır. İnfundibulum önceden de belirtildiği üzere hiatus semilunaris vasıtasıyla orta meatusa açılır (3).

Frontal sinüs aktif olarak iç kısım mukus transportunun olduğu tek sinüştür. Mukus interfrontalseptum boyunca yukarı, sonra frontal sinüs tavanı boyunca laterale, oradan da frontal sinüs tabanı boyunca mediale transport olur ve frontal sinüsü, ostiumun lateral yüzü boyunca terkeder. Ancak bir siklusta mukusun tümü sinüsten drene olamaz (4).

Nazal kavitenin lateral duvarında majör iki mukosilier transport yolu vardır. Bu yollardan ilki frontal sinüsün, maksiller sinüsün ve anterior etmoidlerin sekresyonunun etmoid infundibulumunda veya yakınında toplanarak buradan da unsinat proçesin serbest arka kenarı ve alt konkanın medial yüzü boyunca nazofarenkse doğru taşındığı yoldur. Bu noktada sekresyonlar östaki tüpü orifisinin anteriorundan ve inferiorundan geçer. İkinci yol ise posterior etmoidlerin ve sfenoid sinüslerin sekresyonlarını drene eden, sekresyonların nazofarenkste östaki tüpü orifisinin posterior ve süperiorundan geçtiği yoldur. Bazen orta konkanın posterior ucunda bu yoldan gelen bir miktar mukus ilk drenaj yoluna katılabilir (5).

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

Nazal konkaların ritmik konjesyon ve dekonjesyon dönemleri nazal siklus olarak adlandırılır. Nazal kavitenin bir tarafında konjesyon olurken, diğer tarafında dekonjesyon meydana gelir. Nazal siklusta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 2-6

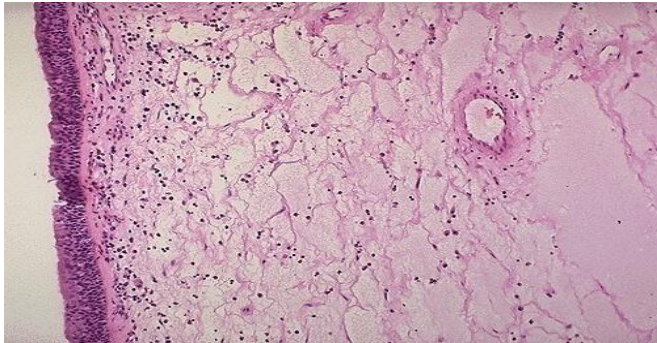
saatte bir yinelenir. Normal populasyonun %80'inde bu siklus sağlıklı ve aktif olarak çalışır (6).

2.2 Histoloji ve Sitoloji

Nazal polipler respiratuar epitelle çevrelenmiş ödemli bağ dokusu ve subepitelyal bölgede eozinofilik infiltrasyonun ön planda olduğu enflamasyonla karakterize patolojilerdir(7).

Sağlıklı bir sinüs mukozası için fonksiyonel bir ostium açıklığı gereklidir. Ostium obstrüksiyonu sonrasında sinüs kavitesi içinde bölgesel oksijen ve karbondioksit parsiyel gaz basınçlarında değişiklikler meydana gelir. Bunun neticesinde; plazma ve protein kaynaklı sıvının hücre dışı alana geçmesi ve mukozal eksudasyon sonucu lamina propria inflamatuvar mediatörler birikir. Bunun da epitelyum deskuamasyonu ve polip oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla polipler; kan damarlarındaki endotelial hücre aralarından süzülen plazmaya bağlı yoğun doku ödemi ile karakterizedir (8).Nazal polipozis histolojik özelliklerine göre eozinofilik ödematöz tip(%86), kronik inflamatuvar veya fibrotik tip (<%10), serömüsinöz bez tip (<%5), ve atipikstromal tip (<%1) olmak üzere 4 alt grupta incelenebilir(8).

En sık eozinofilik ödematöz tip ile kronik inflamatuvar veya fibrotik tip görülür. Eozinofilik ödematöz polipler; ödemli stroma ve buna eşlik eden serömüköz glandların hiperplazisi,çok sayıda eozinofil ve mast hücre sine kalınlaşmış bir bazal membrandan oluşmaktadır. Ayrıca nazal polipoziste inflamatuvar hücre gruplarından baskın olarak artan eozinofillerin yanısıra, mast hücrelerinin, plazma hücrelerinin ve CD4 T lenfositlerin de artmış olduğu gözlenmiştir(8,9).



Şekil 1.Eozinofilik infiltrasyonun hakim olduğu nazal polipe ait histolojik kesit

Nazal polip dokusunda eozinofil birikimi sonrasında bu hücreler tarafından; eozinofilik katyonik protein (EKP), eozinofil peroksidaz, eozinofil derive nörotoksin ve majör bazik protein (MBP) gibi sitotoksik ajanlar salgılanmaktadır. Bu proteinler sayesinde; epitel hasarı, anjiyogenez, stromal fibrozis, epitel ve glanduler hiperplazi meydana gelmektedir. Respiratuar epitelyum hücrelerin apikal kısmında oluşan epitel hasarı; sodyum absorpsiyonunda ve klor sekresyonunda artışa neden olmakta, bu sayede nazal polip dokusunun karakteristik özelliği olan ödem gelişmektedir(10,11). Bu hasar sonrasında bakteri yerleşmesi ve çoğalması için bir yol oluşmaktadır(9). Ayrıca eozinofiller; kalsiyum ve çinko bağımlı nötral proteazlardan olan matriks metalloproteinazlar (MMP) ve üreaz plazminojen aktivatörü salgılamaktadır. Üreaz plazminojen aktivatörü sonucu oluşan bir serin proteaz olan plazmin ve MMP; fibrin, fibrinojen ve laminin gibi ekstraselluler matriks elemanlarını sindirmekte ve bunun sonucu olarak bazal membran ve doku hasarına yol açmaktadır (10).

2.3 Kronik Rinosinüzit Tanımı

Rinosinüzit(RS) burun ve paranazal sinüslerin eş zamanlı olarak enflamatuar ve enfeksiyöz süreçlerden etkilenmesi sonucu oluşur(11). Geleneksel olarak rinosinüzitler semptomların süresine akut(4 haftadan kısa), subakut(4-12 hafta arası), kronik (12 haftadan uzun ve/veya akut alevlenmelerle beraber) olarak sınıflandırılmaktadırlar(12).

Meltzer ve ark. klinik araştırmalara rehberlik olması amacıyla farklı bir sınıflama sunmuşlardır. RS'leri akut bakteriyel varsayılan rinosinüzit, nazal polipin eşlik ettiği ve etmediği KRS ve klasik alerjik fungal rinosinüzit 4 kategoride sınıflandırmışlardır. Bu gelişmiş sınıflama sistemi daha ayrıntılı alt grupların oluşturmasından dolayı yeni tedavi ve ilaç araştırmalarının gelişmesine olanak sağlamaktadır. Genel olarak KRS ise nazal polipli(NP) ve NP'siz alt gruplara ayrılmaktadır. KRS'de NP varlığı uzun süreli medikal tedaviye ve başarılı bir cerrahiye rağmen tedaviye cevap vermeyen dirençli tekrarlayan hastalığın varlığını göstermektedir(13).

KRS'de mukozal eozinofili(ME) varlığı da bir enflamatuar marker olarak sıklıkla rapor edilir. Mukozal eozinofili varlığı NP'lerde cerrahi sonrası rekürrenslerden sorumlu tutulmaktadır(14).

KRS bu nedenle histolojik olarak eozinofilik, nötrofilik veya karma olarak da sınıflandırılabilir. NP'siz KRS nadiren eozinofilik olmasına rağmen NP'li KRS vakalarının %80'den fazlasından aktive olmuş eozinofillerle karakterizedir. NP- KRS nazal polipli eozinofilik KRS (EKRS-NP) ve eozinofilik olmayan genellikle nötrofilik veya non-eozinofilik KRS-NP olarak ayrılır(15).

2.4 Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit Epidemiyolojisi

NP tek bir hastalık grubu değildir. Astıma ek olarak kistik fibrozis (KF), primer Siliyer diskinezi (PSD), Churg-Strauss Sendromu (CSS) gibi diğer respiratuar hastalıklarla ve alerjik fungal rinosinüzit (AFRS), alerjik rinit (AR), alerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu (NARES) gibi rinolojik hastalıklarla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir(16).

Geniş NP'ler anterior rinoskopi ile görülebilirken, nazal endoskopi daha küçük NP'lerin teşhisinde gereklidir. Bu sebeple, NP'i olduğu iddia edilen hastaların tümünde polip nazal endoskopi, NP prevalans tahmininin doğru şekilde yapılabilmesi için bir ön koşuldur(17).

Epidemiyolojik araştırmalar ışığında, klinik olarak sessiz seyreden NP veya prelinik vakalar ile semptomatik NP arasında bir ayırım yapılabileceği öngörülmüştü. Asemptomatik polipler geçici veya sürekli olabilir ve bu nedenle klinik muayene yapılan kadar teşhis edilemeyebilirler. Öte yandan, semptomatik hale gelen polipler de anterior rinoskopi sırasında gözden kaçabilmeleri sebebiyle ve/veya hastalar doktora başvurmadıkları için teşhis edilemeyebilirler. Aslında, NP'li KRS'li hastaların 1/3'ü sinonazal semptomları için tıbbi yardım almamaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında, nazal polip hastalarının prevalans hesaplamaları için nazal endoskopik muayene mutlaka gerekli olmakla birlikte toplumda hesaplanan NP sıklığı % 1-4 arası değişmektedir(16).

Nazal polip, genel olarak her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, en sık yaşamın 4. ve 5. dekadlarında görülür(11). Erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmekle birlikte, 20 yaş altında nadirdir(18). Erkek kadın oranı 2-4:1 şeklindedir(19). NP sıklığı yaşla birlikte artış gösterir, nazal polipin klinik olarak ortaya çıkması sıklıkla 20 yaşından sonra, 60 yaşından sonra ise çok nadir görülür(19). On yaşından küçük çocuklarda KF ile ilişkili olan NP

haricinde,nazal polipozis erişkinlerde daha sık görülmektedir. Çocuklarda NP insidansının %0,1 civarında olduğu tespit edilmiştir(20). Atopik olmayan astımlı ve rinitli kişilerde insidansı, atopik olanlara göre daha yüksektir(16). Yapılan postmortem çalışmalarda NP görülme sıklığı basit nazal muayenede %2,ayrıntılı nazal endoskopik muayenesinde ise %42 olarak gözlenmiştir(19). Nazal polipozis izole olarak görülebildiği gibi diğer bazı hastalıklarla beraber de görülebilir(21).

2.5 Etiyoloji

Nazal polip gelişimi ile ilgili olarak geçmişten bugüne kadar ortaya pek çok teori atılmış ancak henüz tam anlamıyla kabul görmüş ve kesinlik kazanmış bir teori bulunmamaktadır. Nazal poliplerin etiyojisinde pek çok faktör gösterilmiştir.

Bunların bazıları iç (intrinsik) bazıları ise dış (ekstrinsik) etkenlerdir. Bu etkenlerin de hiçbiri tek başına polip oluşumuna neden olmamaktadır. Bu etkenlerin farklı kombinasyonları büyük olasılıkla beraber çalışmakta ve bu karmaşık olaylara sebep olmaktadır. Nazal polip etiyojisinde rol oynadığına inanılan faktörler şunlardır:

2.5.1 Alerji

Polip dokusunda yüksek eozinofil konsantrasyonlarının saptanması nedeniyle uzun yıllardan beri nazal polipler alerji ile ilişkilendirilmiştir(22).Eozinofili varlığı, mast hücre degranülasyonu ve yüksek Ig E düzeyleri NP oluşumunda alerjik mekanizmaların rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında birçok yayında, alerji insidansının ve pozitif deri testinin NP hastalarında daha yüksek olmadığı gösterilmiştir(23, 24).Nazal polipli hastaların büyük bir kısmında alerjik rinit semptomları saptanmış olup,bu hastalarda yapılan çalışmalarda, alerji prevalansı %10 ile %64 arasında değişmektedir (25). Alerjisi olan hastalarda ise nazal polip insidansı % 5'ten az olarak saptanmıştır(25).

2.5.2 Süperantijenler

Süperantijen terimi; ilk kez 1989 yılında White ve arkadaşları tarafından, insan ve diğer memelilerde CD4+, CD8+ ve bazen de T lenfositlerde yüksek dereceli

potent uyarıma yol açan bir grup viral ve bakteriyel protein yapılı toksin ve mitojen için kullanılmıştır (26).

Süperantijenler immün sistemi hedef alan mikrobiyal kaynaklı toksinler olup, masif poliklonal T-hücre proliferasyonuna neden olurlar. Bunlar çok güçlü T-hücre mitojenleri olup 0,1 pg/mL'den küçük konsantrasyonlarda dahi ani gelişen kontrolsüz proinflamatuvar sitokinsalgılanmasına neden olabilirler (27).

Süperantijenlerin insanda hastalık yapabilme kabiliyetini sağlayan faktörler ise hücre yüzey adezinleri, antifagositik faktörler ve salınan ekzotoksinlerdir. Bunlar mikroorganizmaya besin sağlamak ve insanda immün sistem fonksiyonunu baskılamaktadır. Staphylococcus aureus süperantijen olarak 19 çeşit ekzotoksin salgılar(28). Bunlardan en çok bilinenleri stafilokok enterotoksin B ve toksik sok sendrom toksini-1 gibi toksinlerdir (28). Salgılanan bu süperantijenler sayesinde IL-4, IL-5, IL-13, IFN-gama üretiminde artış gerçekleşir ve bu mediatörlerin NP'de eozinofilik enflamasyona neden olduğu belirtilmiştir(29).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nazal polip spesmenlerinde Staphylococcus aureus üremesi ve %60'lara varan oranlarda stafilokok toksinlerinin varlığının gösterilmesi, NP gelişiminde süperantijenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir(38-41).

2.5.3 Genetik

Maloney ve Oliver HLA-A1B8 pozitifliği ile NP ve astım birlikteliği arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (38).Yine başka bir çalışmada Human LeukocyteAntigen (HLA) A1 ve B8 doku antijenleri ile NP varlığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir(30).Fenotipi bilinmemekle birlikte, 7. kromozomda gen defekti olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda G551D mutasyon sıklığı beklenenden yüksek olarak bulunmuştur (31).

NP'te IL-22 seviyeleri düşük olarak gözlenmiştir(32). IL-22 sitokinleri düşük molekül ağırlıklı bir protein grubu olan S-100 ailesi duyarlıdır.

S-100 normalde miyoepitelyal hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreleri ve dentritik hücrelerde bulunmaktadır. Nazal poliplerde S-100 gen ailesinde de azalma gözlenmiştir (33).

NP’te SPINK-5 (Serine protease inhibitör Kazal-type 5) gen ekspresyonunun da azaldığı gözlenmiştir(34). Bu gen serin proteaz inhibitörlerini kodlamaktadır. SPINK-5 gen ekspresyonu azaldığında, epitelyal hücreler arası sıkı bağlantıların azalmasına bağlı olarak mikroorganizmalara karşı olan koruma fonksiyonları azalmaktadır(35).

TNF ailesinden olan BAFF (B-cellactivatingfactor) protein düzeyinin de NP hastalarında artmış olduğu gözlenmiştir (36). BAFF proteini, B hücre immünesini kontrol etmektedir. Ayrıca BAFF proteini T hücre stimülasyonunu arttırmakta sonuçta artan immünoglobulin seviyeleri (özellikle IgA) ile eozinofil degranülasyonu artmakta ve inflamasyon gelişmektedir (37).

2.5.4 Enfeksiyon

Nazal polipli hastalara sıklıkla KRS ya da rinit tablosu eşlik etmektedir. Bu hastalardan elde edilen kültürlerde en sık izole edilen mikroorganizmalar Staphylococcus Aureus, Streptokoklar ve Hemophilus İnfluenza’dır.

Poliplerin büyük bir çoğunluğunda aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile eozinofilden çok nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında bir ilişkisi vardır; bununla beraber steril kalan olgular da çoktur(38).

VirüsEnfeksiyonları: Virüslerin NP’e neden olabileceği ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Adenovirus, Epstein-Barr virus, herpes simpleks ve human papilloma virüs üzerinde durulan viral ajanlardır. Viral enfeksiyonun inflamasyona yol açtığı ve virüsün sinüste kalması ile antijenik uyarı sonucunda NP gelişebileceği ön görülmüştür(39).Virüslerin dokuda bulunmaması, viral tutulumun nazal polip oluşum aşamasının erken bir döneminde gerçekleşmesine bağlanmış, bu durumun hipotezlerini desteklediği sonucuna varmışlardır(39).

Bakteri Enfeksiyonları:Paranasal sinüsler; normal şartlar altında steril kabul edilmesine rağmen, nazal kavite ve nazofarenks normal flora elemanları ile kolonizedir (40).Erişkinlerde Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes, Corynebacterium difteroides, alfa ve gama streptokok gibi bakteriyal ajanlar normal flora elemanlarını oluşturmaktadır(41).

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 (42).

Bu durumda eozinofillerden çok nötrofil infiltrasyonu görülmesi beklenmektedir. Tavşanlarda deneysel maksiller sinüzit oluşturulmasıyla hem granülasyon tipi polipler hem de ödematöz tip polipler gözlenmiştir. Bu çalışmalarda sinüs ostiumu tılandıktan sonra sinüsler S.pneumonia tip 3, Bacteriodes fragilis veya S.aerius ile inoküle edilmiştir. Granülasyon tipi polipler derin inflamatuvar bölgede, ödematöz tip polipler ise yüzeysel inflamatuvar bölgede gözlenmiştir. İndükleyen ajandan bağımsız bütün sinüzit gruplarında polip gözlenmiş fakat belirli bir mikroorganizma bulunmasıyla direkt bir ilişkisi gözlenmemiştir (43).

Mantar Enfeksiyonları: İnhalasyon yolu ile alınan fungal ajanlar, sinonazal mukus tarafından yakalanır ve eozinofillerin solunum mukozasından lümeneye doğru yer değiştirmesine neden olur. Eozinofiller saprofit olarak bulunan fungusları sarıp saldırır ve degranülasyon yoluyla parçalanır. Bu olay sonucunda eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkar ve bu toksik proteinler de fungusu parçalayarak mukozada hasara neden olmaktadır (44).Yapılan çalışmalarda mantarların solunum yolunda IgE aracılığı ile alerjik cevap oluşturdukları ortaya konmuştur (45). Fakat diğer inhalan alerjenler aksine fungal antijenler tip III ve tip IV immün reaksiyona yol açmaktadır(46). Nazal polip hastalarının, %45'inde mold ekstraktlarına,sadece %11'lik kısmında mold ekstraktlarına karşı pozitif deri testi sonucu tespit edilmiştir(47).

2.5.5 Mukozal temas

Polipler, nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişmektedir (48). Özellikle etmoid sinüslerin dar bölgelerindeki mukozada herhangi bir nedenle gelişen ödem, karşı mukozayla temas edip polip gelişimine zemin oluşturur(49). Mukozal hasarın da eklenmesi ile beraber, sinüs drenajında bozulma ve siliyer fonksiyonun engellenmesi; kolaylıkla bakteriyel invazyona ve sinüzite yol açar. Sinüzit oluşumu ile venöz staz ve mukozal ödem daha da artarak poliplerin daha fazla büyümesine neden olur(50-52).

2.5.6 Bernoulli fenomeni

Havanın dar bir bölgeden geçerken basıncının azalması sonucu hava akımının geçtiği bölgedeki mukozanın lümenine doğru çekilmesi olarak tanımlanır. Poliplerin özellikle osteomeatal kompleks çevresinden ve etmoidden kaynaklanması, ekspiryumda ve inspiryumda azalan burun boşluğu basıncının, en fazla bu anatomik bölgeleri etkilediğinin göstergesi olarak kabul edilebilir(1, 21,49).Ancak, burun kesitlerinin farklı bölgelerinde farklı alana sahip olmaları ve hava akımını etkileyen değişik kuvvetlerin söz konusu olması nedeniyle, burun içi basıncın ve hava akımının hızının devamlı değişkenlik gösterdiğini ve Bernoulli Fenomeninin NP oluşumunda etkin olmadığını düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (31).

2.5.7 İlişkili hastalıklar

NP ile ilişkili hastalıklar Samter triadı, Kistik fibrozis (KF),CSS, PSD sendromu, Young sendromu ve NARES'dur.

Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı): ASA triadı olarak da bilinir; NP, astım ve asetil salisilik asit intoleransının oluşturduğu bir sendromdur. İlk olarak Widal ve ark. tarafından 1922 yılında tanımlanmıştır(53).Bu triad NP hastalarının %11'inde vardır.Patogenezinde siklooksijenazın aspirin ve diğer inhibitörlerce inhibisyonu sonucu araşidonikasit metabolizmasının lipooksijenaz yoluna yönleneşmesi, prostoglandin E2'nin azalarak lökotrien üretiminin artması sonucu aspirin sensitivitesinin oluştuğı düşünölmektedir.Hem lökotrienlerin enflamatuar etkisi hem de PGE2'nin antienflamatuar etkisinin azalması sonucunda tüm mukozal yüzeylerde reaktivasyon meydana gelir. Bu reaktivasyonda en önemli enflamatuar hücre grubu ise eozinofiller ve mast hücreleridir(54).

Aspirin duyarlılığı (AS) olan hastalarda, %35-96 oranında NP görölmektedir. Sadece NP olan hastalarda ise %2 oranında AS gözlenmiştir. Nazal polipli hastalarda astım gelişme oranı %20-40 arasında değişmektedir(55).

Samter triadı; genellikle 30-40 yaşlarda ortaya çıkar ve hastaların %15'i AS bulunduğundan habersizdir. Tedavide hastalığın durumuna göre topikal veya sistemik steroid kullanılmaktadır(55).

Churg-Strauss Sendromu: CSS granüloamatöz alerjik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Atopi, astım ve eozinofili ile seyreden sistemik nekrotizan vaskülit şeklinde karakterizedir. Bir çalışmada CSS hastalarının % 69'unun ilk başvurularında nazal şikayetlerinin bulunduğu,%34'ünde ise NP'in olduğu belirtilmiştir(56).

Kistik Fibrozis: Otozomal resesif geçişli, 7. kromozomdaki "cystic fibrosis transmembraneconductance regulator" (CFTR) adlı bir proteinin genindeki mutasyon sonucu gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Bu gendeki mutasyon sonucunda, klor kanallarında işlev bozukluğu meydana gelmektedir(55, 57).Klor kanalı işlev bozukluğu sonucu; salgı bezleri ve solunum epitelindeki hücrelerde işlev bozukluğu oluşmakta ve mukus viskozitesinde artma, buna ikincil mukosilyer aktivitede bozulma ve sonuç olarak da sinüs ostium tıkanıklığı meydana gelmektedir (58, 59).

Hastaların terinde klorür seviyesinin anormal olarak artması, akciğer ve paranasal sinüs enfeksiyonları, NP, pankreas yetmezliği,erkek infertilitesi ve dişi fertilitatesinin azalması tipik klinik özelliklerdir (60).Çocuklardaki KF'de NP %10 oranında; yetişkinlerde ise %20–48oranında rapor edilmiştir(60).Raman ve ark.yaptıkları bir çalışmada kronik sinüzit hastalarında KF mutasyonu taşıyıcılığının normal popülasyondan daha fazla olduğunu göstermişlerdir (61).

Young Sendromu:1970 yılında Young tarafından tanımlanan;tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, obstruktif azospermi ve NP ile karakterize bir sendromdur. Solunum yolu hastalığı tanımı bronşiektazi ile ilişkili olabilen şiddetli kronik sinüziti kapsamaktadır. KF'den, terde klor testi ve pankreas fonksiyonlarının normal olması ile ayrılır. Sillia yapısı normaldir. Azospermi epididimis tıkanıklığı sonucu görülür. Hastalarda spermatogenez normaldir. Erkek kaynaklı kısırlığın %7,4'ünün nedenidir(18, 62).

Primer siliyer diskinezi sendromu: Hastalığın oluşmasındaki ana neden mikrotübül yapısındaki dynein eksikliğine bağlı sillerin işlev bozukluğudur(63).PSD sendromuna sahip hastalarda hayatlarının ilk gününden itibaren nazal sekresyonlar bulunur ve bu hastaların %40'ında kronik sinüzit ve NP'e sebep olur. Çocukların neredeyse tamamında kronik ya da tekrarlayıcı kulak problemleri vardır.Otozomal resesif geçişli bir bozukluktur(63).

Alerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu (NARES): NARES hastalarından alınan öyküde alerjik belirtiler bulunmamakla beraber, deri testleri ile serum IgE seviyeleri normal saptanmaktadır. Fakat nazal sekresyonlarda oldukça fazla sayıda eozinofil bulunur. NARES hastalarının %29'unda NP saptanmıştır.

2.5.8 Biyofilmler

Biyofilm, bir yüzeye tutunarak, organize yapılar halinde bir arada yaşayan ve birbirleri ile kooperatif bir şekilde iletişim kurabilen bakterilerin oluşturduğu kompleks bir oluşumdur. Bakteriler, polisakkarid, nükleikasitler ve proteinlerin oluşturduğu ve ekstraselüler polimerik madde adı verilen matriks içine gömülüdür. Bakteriyel biyofilmler inatçı sinüs hastalığında muhtemel kolaylaştırıcı faktörler arasında düşünülmektedir. Birçok patojenik bakteri NP'lerin yüzeyinde koloniler kurarak biyofilmler oluşturabilir(64). Biyofilmler NP'deki primer etiyolojik ajanlar değildir, fakat inflamasyonu belirgin şekilde arttıran yardımcılarıdır. Klinik olarak, biyofilmlerin bulunduğu NP vakaları ile hastalığın şiddetli formları ve daha kötü postoperatif sonuçlar arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir(65).

2.6 Patogenez

NP etyopatogenezi henüz aydınlatılamamış olup, multifaktöriyel bir hastalık oluşunda birçok mekanizma rol oynamaktadır(66). Nazal poliplerle ilişkilendirilmiş sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon moleküllerini sırayla özetleyecek olursak (7, 67, 68):

2.6.1 İnterlökinler

IL-4: NP oluşumuna neden olan enflamatuar olaylar sırasında IL-4'ün önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir(69).Eozinofiller, bazofiller, Th2 hücreler, mast hücreleri ve natural killer hücreleri tarafından IL-4 salgılanırken, IL-4 de TGF-beta salgılanmasına neden olmaktadır(70). TGF-beta'nında fibroblast çoğalması sonucu NP oluşumundaki basamaklardan biri olan submukozal stroma proliferasyonunu sağladığı düşünülmektedir (69, 71). IL-4 aynı zamanda eotaksin ve VCAM-1 salgılayıp ortama proenflamatuar hücrelerin göçünü hızlandırmaktadır (69).

IL-5: Çoğunlukla Th2 hücreler, mast hücreler, az oranda eozinofiller tarafından salgılanan IL-5 eozinofilik enflamatuvar süreçte oldukça etkilidir ve NP gelişiminde üzerinde en çok durulan kimyasal mediatörlerden biridir. Eozinofiller üzerinde özel IL-5 reseptörleri olan tek insan lökositleridir. Ve IL-5 NP'te eozinofillerin yaşam sürelerini uzatılmasında rol oynamaktadır(72). Bununla birlikte, lokal artış gösteren IL-5'in sistemik etki ile kemik iliğinde eozinofil üretimini tetiklediği düşünülmektedir(73, 74).

IL-8: IL-8, güçlü bir kemotaktik ajan olup T-lenfosit aktivasyonunu sağlar(71).NP'teki inflamatuvar süreçten sorumlu ajanlardan biri olarak IL-8'de görülmektedir.Kontrol gruplarına göre polipli dokularda IL-8'in çok daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir(11).

Matriks Metalloproteinazlar: Matriks metalloproteinazlar (MMP) endopeptidaz ailesinin bir üyesi olup, kollajen, laminin, elastin gibi bağ dokusu elemanlarının tümünü yıkabilirler. MMP-2 ve MMP-9'un polip dokusunda fazla miktarlarda bulunduğu ve polip dokusuna eozinofillerin ve mast hücrelerinin göçüne neden olduğu ileri sürülmüştür. MMP'ların astımda damar geçirgenliği artışı, ödem, hücre göçü, yeniden şekillendirme ve fibrozis yaparak etki ettiği bilinmektedir. NP patogenezinde de aynı mekanizmalarla etkili olabileceği öne sürülmektedir (75).

2.6.2 Müsin üretiminde artış

NP'de polip dokusunda müsin üretimi artmaktadır bu nedenle goblet hücrelerinden daha fazla mukus salgılanımı olmakta bu da patolojinin devam etmesine uygun bir ortam sağlamaktadır. Yayınlarda eozinofilik katyon proteinin de mukus sekresyonunu artırdığı bildirilmiştir (76).

2.6.3 Kemokinler

Kemokinler sitokinlere göre hedef hücrelerin daha spesifik aktivatörleri olup kemokinler selektif hücre migrasyonunda önemli rol oynamaktadır. Değişik hücre tipleri için spesifik kemokin olmasa da, eotaksinler (eotaksin 1,2,3) olarak bilinen bir grup C-C kemokin sadece CCR3(C-C kemokin reseptör tip3) tipi C-C kemokin reseptör yoluyla özellikle eozinofilleri aktive eder (77). RANTES ise CCR-1,-3,-5

yoluyla monositleri, T lenfositleri, eozinofilik ve bazofilik granülositleri etkiler (78). Eotaxin ve RANTES gibi epitelyal CC-kemokin ürünlerinin disregülasyonu, eozinofil kemotaksisinin artmasından sorumludur (79).

RANTES (regulated upon activation, normally T-cell expressed and secreted): IL-1 β ve TNF- α tarafından uyarılması sonucunda havayolu epitel hücrelerinden salgılanan, enflamatuar hücre göçünden sorumlu bir sitokindir (80).Yapılan in vitro çalışmalarda; kronik enflamasyona zemin hazırlayan eozinofil göçünü ve aktivasyonunu, transendotelyal migrasyonunu, radikal oksijen ürünlerinin salınımını ve EKP salgılanmasını arttırdığı saptanmıştır (69).

Eotaksin: IL-4, IL-1 β ve TNF- α stimülasyonu sonucu endotel, epitel hücreler ve fibroblastlar tarafından salgılanan eotaksin; bir C-C kemokindir ve NP dokusuna eozinofillerin toplanmasını sağlayan güçlü bir mediyatördür. Nazal polip dokusunda eotaksin mRNA düzeyleri belirgin oranda yüksek bulunmuştur(81, 82).

2.7 Enflamatuar Hücre İnfiltrasyonu

Eozinofiller, nazal poliplerdeki infiltrasyonda en önemli hücrelerdir(69, 81, 83, 84).Bunun yanısıra nazal polipoziste, lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücre infiltrasyonu da görülmektedir(85, 86). Nazal polipoziste eozinofil gelişiminde, IL-5'in oldukça önemli bir rolü vardır. IL-5 kemik iliğinde eozinofil üretimini, göçünü ve endotele yapışmasını; IL-4ve IL-4'ün ve diğer bazı araçların etkisiyle sentezi artan VCAM-1 ise eozinofillerin hedef organdaki vasküler endotele VLA-4 ve p-selectin reseptörleri yardımıyla tutunmasını sağlamaktadır(85, 87). ICAM-1, VCAM-1, IL-4, IL-5, IL-8 ve eotaksin eozinofili gelişmesinde gerekli olan diğer maddelerdir(85, 87). Nazal polipoziste hücre infiltrasyonunda plazma hücreleri de görülmekte olup NP'de görülen plazma hücrelerinin IgE değil, IgA sentezledikleri tespit edilmiştir. Bu nedenle NP gelişiminde, IgE aracılı hipersensitivite gerekli ya da önemli olmayabilir. Nazal polip dokusunda belirgin ve yaygın mast hücre degranülasyonu izlenmektedir. Polip dokusundaki serbest histamin konsantrasyonu da tüm diğer dokulardan yüksektir ve polip dokusundaki ödemde serbest histamin miktarı ölçülebilir düzeydedir(1).

2.8 Tanı

NP tanısı; anamnez, fizik muayene, endoskopik ve radyolojik incelemeler ile konulmaktadır (88).

2.8.1 Anamnez

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

Genel olarak nazal poliplerde görülen semptom ve bulgular şöyle sıralanabilir:

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

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

Postnazal Akıntı: Sekresyon anteriorda olabileceği gibi ve posteriorda da görülebilir.

Koku Alma Bozukluğu: Hava dolaşımının olfaktuar hücrelerin bulunduğu bölgeyle temasının olmaması veya çok az olması nedeniyle nazal polipozisli hastaları az koku almaktan yakınabilirler. Sorun, ilaç veya cerrahi tedaviyle solunan havanın olfaktuar hücrelerle temasının sağlanmasıyla ortadan kalkar. Koku almanın tat alma duyusuna katkısı nedeniyle koku alma bozukluğuyla birlikte tat alma bozukluğu da bulunabilir (89).

2.8.2 Muayene

Nazal polip; anterior rinoskopik muayenede düzgün yüzeyli, soluk renkte şeffaf ve yuvarlak bir kitle olarak görülmektedir. Genellikle birden çok sayıdadır ve bilateral olarak görülmektedir. Tanıda kullanılan en değerli yöntem nazal endoskopidir. Endoskopik nazal muayene ile başlangıç dönemindeki orta meatusa sınırlı polipler dahi kolayca saptanabilmektedir.

Endoskopik Skorlama Sistemleri: Sinonazal kavitedeki endoskopik bulgular için skorlama sistemleri hastalıklarla ilgili gerek medikal gerekse cerrahi tedavi sonuçlarını objektif olarak ölçmek için literatürde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

1995 yılında KRS hastaları için Lund ve Kennedy'inin başı çektiği 'Evreleme ve Tedavi Grubu' tarafından Lund-Kennedy endoskopi skorlama sistemi önerilmiştir. Bu skorlama sisteminde temel olarak nazal kavitedeki sineşi durumu, kabuklanma, mukozal ödem, nazal polip varlığı ve sekresyon derecesi skorlanmıştır. Bu skorlama sistemi günümüze kadar rinoloji çalışmalarında en çok kullanılan ve referans gösterilen skorlama sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kadar sık kullanılmasına rağmen çalışmalarda rapor edilmiş hasta ölçümleriyle kötü korelasyonlar bildirilmiş olup halen tam olarak onaylanmamıştır. Ayrıca LK skorlama sistemi ESC geçiren hastaların bulguları için tasarlanmıştır. Total LK skorunun %40'ını oluşturarak kabuklanma ve sineşi durumu primer olarak postoperatif durumlarla ilgili parametrelerdir. Bu durumla ilgili ameliyat edilmemiş hastalarda bu skorlama sisteminin diğer ölçülmüş parametrelerle korelasyon ilişkisinin zayıf olabileceğini gösteren bazı hipotezler mevcuttur.

Bu nedenle bu skorlama sisteminden sineşi ve kabuklanma durumunun çıkarılmasıyla oluşturulmuş Modifiye Lund-Kennedy (MLK) skorlama sisteminin (Tablo 1) hasta ile ilgili parametrelerle korelasyonunun ve güvenilirliğinin daha iyi olabileceği bildirilmiştir. Buna ek olarak bu skorlama sisteminin LK sistemine yakınlığını koruyan ve cerrahi durumuna bakılmaksızın uygulanabilir sistem olabileceği bildirilmiştir (90).

Tablo 1.Modifiye Lund Kennedy Evreleme Sistemi (SKOR 0-12)

	0	1	2
Nazal Mukozalödem	yok	Minimal	gross
Sekresyonvarlığı	yok	seröz	mukopürülan
Polipvarlığı	yok	Mea seviyesinde	Nazal kavitede

2.8.3 Bilgisayarlı tomografi

Paranasal sinüs BT görüntüleme, şu anda paranasal sinüslerin ve komşu yapıların değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (88).Paranasal sinüsler ve çevre dokulardaki hastalığın yayılımının doğru değerlendirilmesini sağlar(84, 91).

MRG'nin BT'ye göre avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün çok daha iyi olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle bakteriyel ve fungal sinüzit ayırımı ile enflamasyon ve tümör ayırımında BT'ye üstünlük sağlar (92).

Nazal polibin tedavi öncesi ve sonrası seyrinin değerlendirilebilmesi ve standardizasyon sağlanması için hem radyolojik hem de endoskopik skorlamalar geliştirilmiştir (93, 94).Lund-Mackay evreleme sistemi ise en yaygın olarak kullanılan radyolojik evreleme yöntemidir (Tablo 2)(94).

0 = normal, 1 = parsiyelopasifikasyon, 2 = total opasifikasyon;

(**) Ostiomeatal kompleks için: 0 = açık, 2 = kapalı

SKOR (0-24)

Tablo 2.Lund –Mackay Evreleme Sistem

Etkilenen Sinüs	Sol	Sağ
Maksiler	0-1-2*	0-1-2*
Anterior Ethmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Posterior Ethmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoidal	0-1-2*	0-1-2*
Frontal	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal Kompleks	0 veya 2 **	0 veya 2 **

2.9 Tedavi

NP tedavisinin amacı; polipleri ortadan kaldırmak veya azaltmak, rinit semptomlarını azaltmak, burun tıkanıklığını gidermek, koku duyusunun tekrar kazanımını sağlamak ve nüksleri önlemektir (95).Günümüz olanaklarına göre tedavide en gerçekçi amaç düşük morbidite ile hasta içinen uzun asemptomatik süreyi sağlamaktır.

Nazal polipozis tedavisinde medikal tedavi, cerrahi tedavi veya kombine yaklaşımlar denenebilir. Birçok yazar öncelikle kortikosteroid tedavisini önermektedir(83, 96-98). KS'lerin yan etkilerinin fazla olması ve çok sık nüks ile karşılaşılması bu preparatların güvenli kullanımı tartışmalı hale getirmiştir. Vento ve ark. yaptıkları bir çalışmada 41 nazal polipli hastanın 20 yıllık takibi sonunda,%85'inde hala hastalık mevcut iken, 8 tanesi ise 11 kez farklı operasyon geçirmek zorunda kalmıştır (99).

2.9.1 Medikal tedavi

Kortikosteroidler: Nazal poliplerde eozinofilik enflamasyon ve buna bağlı doku değişiklikleri görüldüğü için sistemik ve topikal kortikosteroid (KS) kullanımı tedavide ilk sırada yer almaktadır. Topikal veya sistemik formda kullanılabilirler. Topikal KS'ler cerrahi dışı tedavinin temelini oluştururlar. Primer tedavi amaçlı kullanımları yanında ameliyat sonrası nüksleri önlemek için de kullanılabilirler. Ayrıca topikal KS'ler postoperatif rekürrensi ve revizyon cerrahisi gereksinimini azaltmaktadır(84, 99).

Yaygın olarak kullanılan topikal ajanlar flutikazon propiyonat, mometazon furoat, betametazon, triamsinolon asetonid, budesonid, beklametazon bipropiyonat ve flunisoliddir. Damla veya sprey şeklinde kullanılabilen bu ajanlardan, damla formlarının daha etkili olduğu düşünülmektedir (83).

Sistemik steroid tedavisi, hem nazal polipozisi büyük oranda küçültür hem de koku alımında azalma şikayetini ciddi oranda azaltır (85).Depo enjeksiyonlar ve oral olmak üzere iki şekilde sistemik steroid tedavi uygulaması mevcuttur. KS'in

kullanımına dair net bir görüş birliği yoktur. Bachert ve ark. göre 32 mg metilprednisolon 5 günde bir azaltılarak 8 mg'a düşürülmeli ve tedavi süresi üç hafta olmalıdır. Bu protokol eğer kontraendikasyon yoksa aynı hastada yılda dört kez uygulanabilir (96). Sistemik steroid tedavisinin uzun dönem uygulanamama ve tedavi kesildikten sonra nazal polipozis nüksü gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca sistemik steroid kullanımının diabetes mellitus, glokom, miyopati, avasküler kemik nekrozu, cilt atrofisi, yara iyileşmesinde gecikme, hipertrikozis, akne, perioral dermatit, Cushing benzeri görünüm, duyu durum değişikliği ve psikoz gibi psikiyatri hastalıkları, arteriyel hipertansiyon, gastrik ülser ve artmış enfeksiyon riski gibi yan etkileri vardır.

Steroid Dışı Tedavi:Yapılan çalışmalarda lökotrien modölatörleri, anti IL-5, anti IgE, intranasal furosemid, intranasal kapsaisin, intranasal lizin asetat gibi uygulamaların faydalı oldukları gösterilmiş olmakla birlikte bu ilaçların NP tedavisinde yerleri tartışmalıdır. NP olgularında, antibakteriyel etki yanında antiinflamatuvar etkileri nedeniyle düşük doz ve uzun süreli makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımları bildirilmiştir. Bu tedavilerin havayolu epitelinde IL-8 üretimini önemli oranda inhibe ettikleri saptanmıştır (86).

2.9.2 Cerrahi tedavi

ESC ,KRS ve NP tedavisi için 1960'lı yıllarda Messerklinger ve Wigand tarafından tanımlanmıştır; 1970'li yıllarda Stammberger tarafından Avrupa'da, Kennedy tarafından ise Kuzey Amerika'da popülerize edilmiştir (87). Endoskopik sinüs cerrahisi teknikleri Messerklinger ve Wigand tarafından tanımlanan temel tekniklerden geliştirilmiştir. Her iki teknikle de total sfenoetmoidektomi, frontal sinüzotomi ve orta meatal antrostomi yapmak mümkündür.

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

bağlı olarak izole etmoidektomiden total sfenoetmoidektomiye kadar değişkenlik gösterebilir. Onun metodu 1985'de Kennedy tarafından fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahi (FESS) olarak tarif edildi (100, 101).

Wigand Tekniği: Bu teknik posterior anterior doğrultuda uygulanır. Ameliyata orta konkanın posterior kısmının rezeksiyonu ile başlanır. Posterior etmoid hücrelerin açılmasından sonra sfenoid sinüs ostiumu tanınır ve sfenoid sinüs ön duvarı açılır. Kafa tabanı tanındıktan sonra disseksiyon posteroanterior yönde ilerletilerek disseksiyon tamamlanır. Daha sonra infundibulotomi yapılarak maksiller sinüs ostiumu genişletilir. Eğer gerekirse frontal sinüzotomi yapılarak operasyon sonlandırılır(1, 100).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastaların Belirlenmesi ve Materyallerin Toplanması

Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde 2017-2018 yılları arasında burun tıkanıklığı şikayeti ile başvuran ve muayene ve tetkikleri sonucunda nazal polipozis tanısı alan 26 erkek, 15 kadın, toplam 41 hastada gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak da 2017-2018 yılları arasında kliniğimizde DSN nedeni ile septoplasti olan 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma randomize kontrol gruplu, prospektif çalışma olarak planlandı. Hastaların yaşları 18-67 arasında olup, ortalama yaş 43.1 ± 13.4 idi.

Çalışmaya 18 yaş üstü, unilateral ya da bilateral nazal polipozisi olan, eşlik eden kronik rinosinüzit dışında patolojisi olmayan, önceden ortalama 2-3 ay topikal steroid ve/veya sistemik steroid tedavisi almış ancak polipozisi tedaviye yanıtız olan ve daha önce fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi geçirmemiş hastalar dahil edildi. Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.(29.09.2017 /Karar No:96)

Hastaların ameliyattan önce demografik ve tıbbi öyküsü alındı, kaydedildi ve tüm hastalardan preoperatif bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aspirin intoleransı, astım, alerjik rinit (prick testi) sorgulandı. Preoperatif hastalığın nazal kavitede yayılım derecesini ölçmek için Modifiye Lund–Kennedy (MLK) evreleme sistemi kullanıldı. Hastaların preoperatif son bir ay içerisinde çekilmiş olan PNS BT'leri 1,3-mm'lik kesitlerde aksiyal, koronal ve sagittal multiplanar rekonstrüksiyonla elde edilmiş görüntüler incelenerek, Lund-MacKay(LM) Skorlama sistemi kullanılarak hastalığın radyolojik şiddeti skorlandı. Ek olarak Global Osteit Score Scala (GOSS) skorlama sistemi kullanılarak osteit skoru skorlandı(102). Hastaların hepsine genel anestezi altında ESC uygulandı. Peroperatif olarak nazal polipozis dokusundan alınan biyopsi materyalleri postoperatif dönemde eozinofili varlığı açısından değerlendirildi.

Hastaların vitamin D3 düzeyi ile aşağıdaki parametreler arasındaki ilişki hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı.

1-Modifiye Lund -Kennedy endoskopi skoru ile arasındaki ilişki

2-Lund MacKay PNS BT skoru

3-Osteit skoru

4-Eozinofili pozitifliği arasındaki ilişki

5-Vitamin D3 düzeyi ile hastaların demografik özellikleri

6-Hastaların demografik özellikleri hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.1.1 25 Hidroksi vitamin D3 düzeyinin değerlendirilmesi

Örneklerin toplanması:

Hastalardan, antikoagülanlı düz kan alma tüplerine alınan kan örnekleri kan alımından sonra 20 dakika bekletildi ve santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serumları ayrılarak her bir hasta için işaretlenmiş olan eparandor serum saklama tüplerine alındı. Tüm kanların toplanmasına kadar geçecek olan sürede serum örnekleri çalışma gününe kadar -20 derecede saklandı.

Çalışmaya alınan tüm örnekler, çalışma gününde -20 dereceden çıkarılarak buzdolabında +4 derecede çözündürüldü, alt üst edilerek homojen hale gelmesi sağlandı ve örnekler için işaretlenmiş olan çalışma küvetlerine alındı.

Vitamin D çalışma metodu:

Tüm serum örneklerinde D vitamini formu olarak, 25 Hidroksi D vitamini elektrokemilüminesans bağlanma yöntemine dayanan ölçüm prensibine dayanan bir yöntemle (Roche,) Cobas e -411 marka otomatik immünoanalizör ile (Roche) ölçülmüştür.

Elecsys vitamin D testinde 25 hidroksi D3 vitamini ve 25 Hidroksi D2 vitaminini bağlamak için yakalama proteini olarak Rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı bir protein kullanılmaktadır.

Bu yöntemde 24-25 hidroksi D vitamini ile çapraz reaktivite spesifik olan bir monoklonal antikor ile bloke edilir.

Test örneğinin ön işlem reaktifi ile 20 dakika inkübasyonu sonrası bağlanmış olan 25 Hidroksi D vitamini, vitamin D bağlayıcı proteinden salınır. Ortama Rutenyum ile

işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı protein eklenir. Numunedeki 25 hidroksi D vitamini ile rutenyumla işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı protein arasında bir kompleks oluşur. 24,25 dihidroksi D vitaminine bağlanabilecek olan işaretlenmiş spesifik bir antikor ortamdaki 24,25 dihidroksi D vitaminini bağlamış ve araştırılmakta olan D vitaminine çapraz raktiviteyi inhibe etmiş olur.

Streptavidin kaplı mikropartiküller ve biotin işaretli 25 hidroksi D vitamininin eklenmesinin ardından bağlanmamış, rutenyumlanmış ve işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı proteinler dolu hale gelir. Rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein ve biotinlenmiş 25 hidroksi D vitamininden oluşan bir kompleks oluşur ve biotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığı ile katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakaladıkları ölçüm hücresi içine hapsedilir. Bağlanmamış olan maddeler yıkama solüsyonu ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonu indükler bu da bir foto çoğaltıcı ile ölçülür.

Sonuçlar iki noktalı bir kalibrasyon eğrisi ile cihaza özgü oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ile değerlendirilir.

Testin ölçüm aralığı 3-100 ng/ml' dir. Bir numune için toplam süresi 27 dakika olan yarışmalı ölçüm prensibi ile çalışılır.

Değerlendirme sonucuna göre 25 hidroksi D vitamin düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) olarak kabul edildi

3.2 Hastalık Şiddetinin Klinik Ölçümleri

3.2.1 Endoskopik muayene

Tüm hastalara %3'lük adrenalin ve %4'lük pantokainli pamuklarla nazal kavitenin topikal anestezisi sağlandıktan sonra nazal endoskop ile endoskopik muayeneleri yapıldı ve tanıları kondu. Tedavi öncesinde ve sonrasında hastalığın takibi açısından standardizasyon sağlamak için endoskopik olarak burun içi yayılım derecesini belirlemede kullanılan dereceleme sistemi Modifiye Lund Kennedy Evreleme Sistemi (Tablo 3) kullanıldı.

Tablo 3.Modifiye Lund Kennedy Evreleme Sistemi (SKOR 0-12)

	0	1	2
NazalMukozalödem	yok	Minimal	gross
Sekresyonvarlığı	yok	seröz	mukopürülan
Polipvarlığı	yok	Measeviyesinde	Nazalkavitede yaygın

3.2.2.Paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisinin değerlendirilmesi

Tüm hastalara preoperative yol gösterici olması, tanı ve evreleme amacıyla paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi elde edildi. Paranasal sinüslere yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi 128 kesitli Somatom Definition AS (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) marka cihazla yapıldı. BT çekim parametreleri şu şekildeydi: Kesit kalınlığı 0,6mm, Pitch:0,55, kVp:120, mAs:180, gantry rotasyon süresi:1,0 sn. Ham görüntüler üzerinden sert damağa paralel 0,5mm kalınlıkta aksiyel kesitler, sert damağa dik 2mm kalınlıkta koronal ve sagittal kesitler elde edildi. Osteitis aksiyel ve koronal kesitlerden değerlendirildi, global osteitis skorlama

çoğunlukla aksiyel kesitlerden, osteomeatal ünitelerin değerlendirilmesi ve Lund-Mackay evrelemesi genel olarak koronal kesitlerden yapıldı.

Lund Mackay evrelemesi Tablo 4’te verildi. Buna göre maksiller, anterior ve posterior ethmoid, sfenoid, frontal sinusler ve osteomeatal kompleksin açık-normal, kısmi veya tam tıkalı-opasifiye olmasına göre sırasıyla 0, 1 ve 2 skorlar verildi. Her hasta için 0 ile 24 arasında değişen skorlar bulundu (103). Skorlama 5 yıllık tecrübeye sahip 1 kulak burun boğaz hekimi tarafından olarak yapıldı.

Tablo 4. Lund –Mackay Evreleme Sistemi

Etkilenen Sinüs	Sol	Sağ
Maksiler sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Anterior Ethmoid sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Posterior Ethmoid sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoid sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Frontal sinüs	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal Kompleks	0 veya 2 **	0 veya 2 **

* 0:normal-açık, 1:parsiyel tıkalı-opasifiye, 2:tam tıkalı-opasifiye

** Osteomeatal kompleks için: 0:açık, 2:kapalı, Toplam skor: 0-24

Osteitis ilk olarak Lee ve arkadaşlarınca, BT’de neoosteogenezisi göstermede, sinüs duvar kalınlığı kriteri esas alınarak tariflenmiştir (104). Global osteitis skorlama ise osteitisin yaygınlığını göstermek için, 2010’da Georgalas ve arkadaşlarınca ortaya atılmıştır (105). Bizim çalışmamızda, global osteitis skorlaması Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5.Global osteoitis skrolama

Evre	Tanımlama
Evre 0	Sinüs duvarında kalınlaşma ve skleroz yok
Evre 1	Sinüs duvarının %50'den azında, 3mm ve altında kalınlaşma
Evre 2	Sinüs duvarının %50'den azında, 3-5mm arasında kalınlaşma
Evre 3	Sinüs duvarının %50'den azında, 5mm üzeri kalınlaşma veya Sinüs duvarının %50'den fazlasında, 3mm ve altında kalınlaşma
Evre 4	Sinüs duvarının %50'den fazlasında, 3-5mm arasında kalınlaşma
Evre 5	Sinüs duvarının %50'den fazlasında, 5mm üzeri kalınlaşma

Skrolama 5 yıllık tecrübeye sahip 1 radyoloji uzmanı ve 1 kulak burun boğaz hekimi tarafından, birbirinden bağımsız olarak yapıldı. Bu sayede okuyucular arası uyum hesaplandı. Skoru farklı olan olgular, iki okuyucu tarafından ortak mutabakatla yeniden değerlendirildi ve sonuç skor elde edildi.

3.3 Mukozal Eozinofili için Tanı Kriteri

İncelemeye alınacak doku ESC operasyonu sırasında nazal kavite ya da orta meadaki polibe dokulardan alındı. Örnekleri hazırlamak için standart patoloji laboratuvar teknikleri kullanıldı. Patoloji örnekleri Standard %10'luk formolde tespit edildi. En az 12-24 saat fiske edildi. Patolog tarafından uygun zamanda histolojik kesitler elde edildi. Hastanın parafin bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Kesitlerin rutin hemotoksilen eosin ile boyandı. Hemotoksilen eosin kesitlerde her hasta için mukozal eozinofili sayısı kaydedildi.

Mukozal eozinofili sayısında (1 büyük büyütmede 10 ve üzerindeki değerler + kabul edildi, 10'nun altındaki değerler – kabul edildi)

4. BULGULAR VE İSTATİKSEL METOT

4.1 İstatistiksel Metot

"Tüm analizler SPSS17 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum, kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi, iki nümerik değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile araştırıldı. İki bağımsız ortalama veya medyan Mann Whitney U Testi, ikiden fazla bağımsız medyan Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.

4.2 Bulgular

Tablo 6. Demografik özellikler

	Hasta (n=41)	Kontrol (n=31)	p
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	15 (%36.6)	3 (%9.7)	0.009 ^a
Erkek	26 (%63.4)	28 (%90.3)	
Yaş (Ortalama±SS)	43.1±13.4	35.0±14.1	0.017 ^b
Sigara (n, %)			
Kullanmıyor	26 (%63.4)	18 (%58.1)	0.645 ^a
Kullanıyor	15 (%36.6)	13 (%41.9)	
Vitamin D (Ortalama±SS)	10.2±7.0	12.2±9.2	0.224 ^b
Vitamin D (n, %)			
≤20ng/ml	37 (%90.2)	28 (%90.3)	0.589 ^a
21-29ng/ml	3 (%7.3)	1 (%3.2)	
≥30ng/ml	1 (%2.4)	2 (%6.5)	

a: Ki-kare Testi; b: Mann Whitney U Testi

Demografik verileri incelediğimizde yaş ortalaması hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.017$). Diğer değişkenler açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 7.Görüntüleme özellikleri

	Hasta (n=41)	Kontrol (n=12)	p
Endoskopiskoru (Medyan, Min-Maks)	6 (1-18)	0 (0-0)	<0.001 ^b
Lund MacKay CT skoru (Medyan, Min-Maks)	10 (1-24)	0 (0-2)	<0.001 ^b
Osteidskoru (Medyan, Min-Maks)	4 (0-29)	0 (0-1)	<0.001 ^b
Osteid derecesi (n, %)			
Anlamlı değil	27 (%65.9)	12 (%100)	
Minimal	11 (%26.8)	0 (%0)	0.056 ^a
Orta	3 (%7.3)	0 (%0)	

a: Ki-kare Testi; b: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunun modifiye Lund-Kennedy endoskopi skoru, Lund MacKay BT skoru, osteid skoru kontrol grubunun modifiye Lund-Kennedy endoskopi skoru, Lund MacKay BT ve osteid skorundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Ancak osteit derecesi açısından kontrol ve hasta grupları arasında farklılık saptanmadı ($p=0.056$). Ancak bu değer anlamlılığa yakındı.

Tablo 8.Ek hastalık ve tedavi özellikleri

	n (%)
Astım (n, %)	
Yok	37 (%90.2)
Var	4 (%9.8)
Alerjik rinit (n, %)	
Yok	30 (%73.2)
Var	11 (%26.8)
NSAII intoleransı (n, %)	
Yok	39 (%95.1)
Var	2 (%4.9)
Topikal steroid (n, %)	
Yok	3 (%7.3)
Var	38 (%92.7)
Sistemik steroid (n, %)	
Yok	36 (%87.8)
Var	5 (%12.2)

Tablo 9. Vitamin D düzeyi ile incelenen diğer değişkenlerin ilişkisi

	Vitamin D Düzeyi	P
Cinsiyet (Ortalama±SS)		
Kadın	8.0±5.8	0.062 ^b
Erkek	11.4±7.4	
Yaş (Spearman r)	-0.158	0.323 ^c
Sigara (Ortalama±SS)		
Kullanmıyor	9.8±6.4	0.636 ^b
Kullanıyor	10.8±8.0	
Astım (Ortalama±SS)		
Yok	10.4±7.2	0.626 ^b
Var	7.6±3.2	
Alerjikrinit (Ortalama±SS)		
Yok	9.9±6.7	0.391 ^b
Var	11.0±8.0	
NSAII intoleransı (Ortalama±SS)		
Yok	10.3±7.1	0.927 ^b
Var	8.1±2.1	
Topikal steroid (Ortalama±SS)		
Yok	3.7±0.7	0.003 ^b
Var	10.7±7	
Sistemik steroid (Ortalama±SS)		
Yok	10.5±7.3	0.685 ^b
Var	7.7±3.7	
Eosinophil (Ortalama±SS)		
Yok	11.3±9.6	0.599 ^b
Var	9.9±6.5	
Endoskopiskoru (Spearman r)	0.009	0.958 ^c
Lund MacKay CT skoru (Spearman r)	0.207	0.194 ^c
Osteidskoru (Spearman r)	-0.201	0.206 ^c
Osteidderecesi (Ortalama±SS)		
Anlamlıdeğil	10.9±7.3	0.515 ^d
Minimal	8.0±4.2	
Orta	11.7±12.2	

b: Mann Whitney U Testi; c: Spearman KorelasyonTesti; d: Kruskal Wallis Testi

Cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı (astım, ASA duyarlılığı, alerjik rinit) ve eozinofili varlığı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı.

Topikal steroid kullanımı olan hastaların Vitamin D ortalaması topikal steroid kullanımı olmayan hastaların Vitamin D ortalamasından anlamlı olarak yüksek

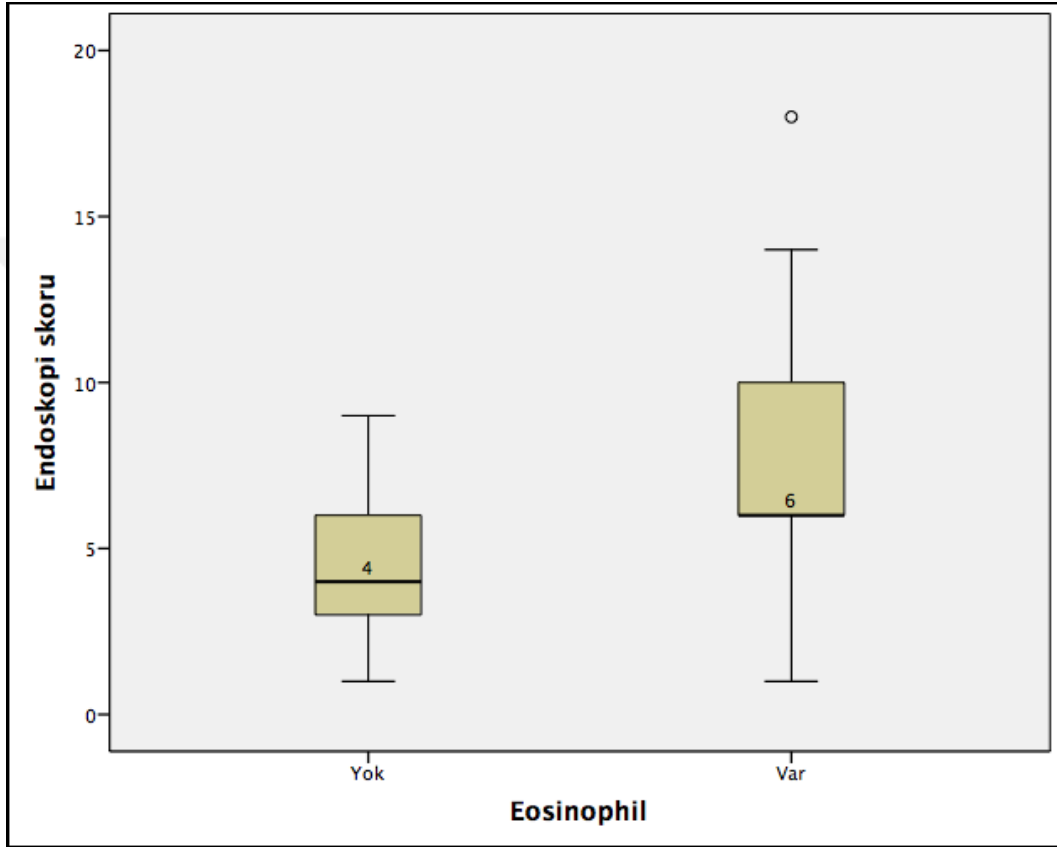
bulunurken (p=0.003); sistemik steroid kullanımı ile Vitamin D ortalaması arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Modifiye Lund Kennedy Endoskopi skoru,Lund MacKay BT skoru, osteit skoru ve derecesi ile Vitamin D3 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

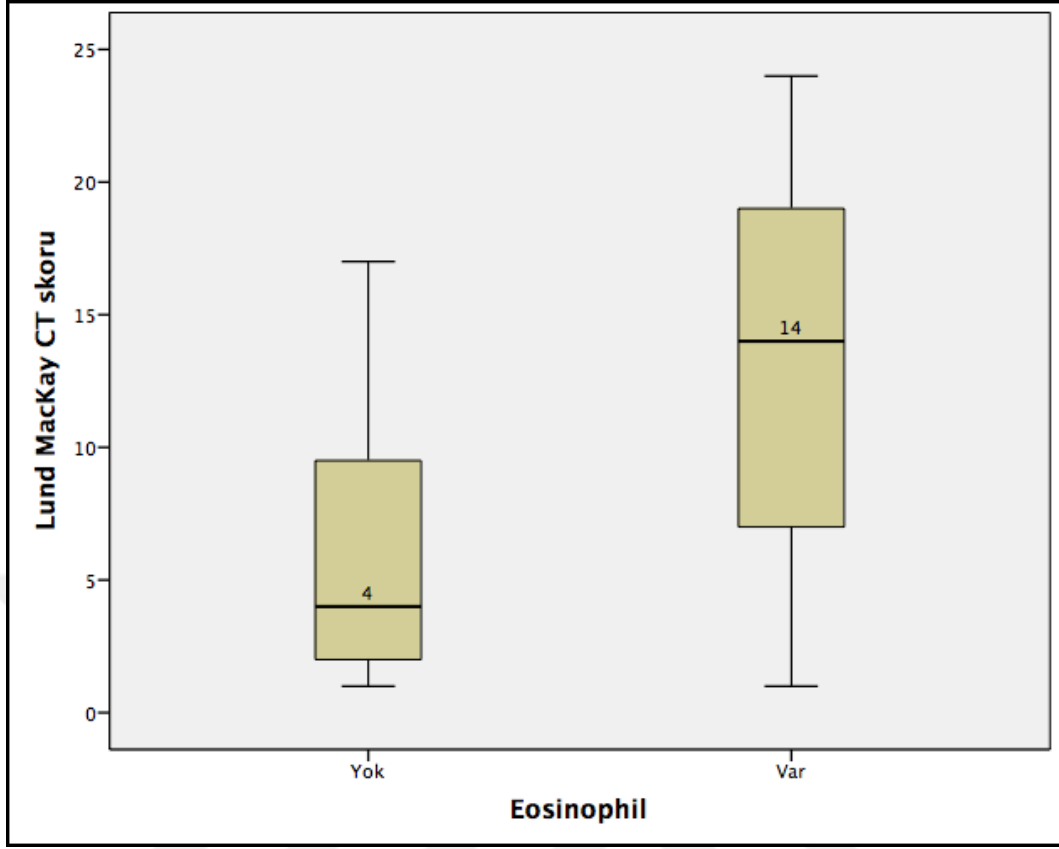
Tablo 10.Eozinofili ile incelenen diğer değişkenlerin ilişkisi

	Eosinophil		p
	Yok	Var	
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	4 (%57.1)	11 (%32.4)	0.390 ^a
Erkek	3 (%48.9)	23 (%67.6)	
Yaş (Ortalama±SS)	41.7±11.2	43.3±13.9	0.722 ^b
Sigara (n, %)			
Kullanmıyor	3 (%48.9)	23 (%67.6)	0.390 ^a
Kullanıyor	4 (%57.1)	11 (%32.4)	
Astım (n,%)			
Yok	7 (%100)	30 (%88.2)	>0.999 ^a
Var	0 (%0)	4 (%11.8)	
Alerjikrinit (n,%)			
Yok	7 (%100)	23 (%67.6)	0.160 ^a
Var	0 (%0)	11 (%32.4)	
NSAII intoleransı (n,%)			
Yok	7 (%100)	32 (%94.1)	>0.999 ^a
Var	0 (%0)	2 (%5.9)	
Topikal steroid (n,%)			
Yok	1 (%14.3)	2 (%5.9)	0.439 ^a
Var	6 (%85.7)	32 (%94.1)	
Sistemik steroid (n,%)			
Yok	6 (%85.7)	30 (%88.2)	>0.999 ^a
Var	1 (%14.3)	4 (%11.8)	
Endoskopiskoru (Medyan, Min-Maks)	4 (1-9)	6 (1-18)	0.045 ^b
Lund MacKay CT skoru (Medyan, Min-Maks)	4 (1-17)	14 (1-24)	0.017 ^b
Osteidskoru (Medyan, Min-Maks)	3 (0-13)	4 (0-29)	0.444 ^b
Osteidderecesi (n, %)			
Anlamlıdeğil	5 (%71.4)	22 (%64.7)	>0.999 ^a
Minimal	2 (%28.6)	9 (%26.5)	
Orta	0 (%0)	3 (%8.8)	

Endoskopi skoru ve Lund MacKay BT skoru eozinofili olmayan grupta eozinofili olan grubun endoskopi skoru ve Lund MacKay BT skorundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.045$) ($p=0.017$).Diğer bakılan parametrelerde anlamlılık tespit edilmedi.



Şekil 2.Eozinofil olan ve olmayan gruplarda endoskopi skoru



Şekil 3. Eosinophil olan ve olmayan gruplarda Lund MacKay BT skoru

5. TARTIŞMA

Nazal polip (NP), toplumda görülme sıklığı yaşla birlikte artan ve medikal ve/veya cerrahi tedaviye rağmen rekürrens riski yüksek olan kronik bir hastalıktır. Nazal polipozise bağlı sinüs hastalıklarının prognostik faktörleri, patofizyolojisi ve etiyojisi konusunda birçok çalışma olmasına rağmen kesin veriler az, tartışmalı konular çoktur. Etiyolojik faktörlerin çokluğu ve prognozun bu faktörlere göre değişken olması nedeniyle tedavi sonuçlarının yorumu zorlaşmaktadır.

Etiyopatogenez nedenleri arasında alerji, anatomik varyasyonların osteomeatal komplekste obstrüksiyona yol açması sonucu doku hipoksisi, enfeksiyonlar, lokal immün yanıtta değişiklikler ve genetik yatkınlık sayılabilir. Genetik etiyojisi, yeterli cerrahi tedaviye rağmen hızlı bir şekilde tekrarlayan vakalarda ön plana çıkmaktadır (106).

Nazal polipozis genel popülasyonda görülme sıklığı %1-4 oranındadır. Tüm yaş grupları ve her iki cinsten de görülebilir ancak en sık 4 ve 5. Dekatlarda görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda bronşiyal astım ve aspirin intoleransı ile ilgisi sırasıyla %31-40 ve %6 oranında tespit edilmiştir(107).Klossek ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 46.7±17,9 yıl olarak saptamışlardır ancak görülme sıklığı açısından kadın erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (108).

Bizim çalışmamızda da nazal polipozisli kronik rinosünizit hastalarının yaş ortalaması 43.1±13.4, kontrol grubunun yaş ortalaması 35.0±14.1 bulundu. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.017).Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımları homojen bulunmadı (p=0.009).

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

Larsen ve Tos yaptıkları çalışmada nazal polipli hastalarda alerji görülme oranını %25, astım görülme oranını %21 olarak tespit etmişlerdir(50).Asero ve Bottazzi ise yaptıkları çalışmada nazal polipli hastalarda astım görülme oranını %20 olarak saptamışlardır(109).Farklı çalışmalarda nazal polipozisde, alerji insidansının %10, %54 ve %64 oranında olduğu bildirilmiştir. Kern ve Schenck (110), alerjisi olan hastaların %25,6'sında nazal polip tespit etmiş ve alerjisi olmayan kontrol grubunda bu oranın %3,9 olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ek hastalık varlığını değerlendirdiğimizde, astım37(%90.2) hastada yokken, 4(%9.8)hastada vardı. Alerjik rinit 30(%73.2) hastada yokken, 11(%26.8)hastada vardı.NSAII intoleransı 39(%95.1) hastada yokken, 2(%4.9) hastada vardı.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 125 nazal polip hastasının sigara içme oranı %16,8 ile, toplumdaki sigara içme oranından daha düşük tespit edilmiş. Sigara içen hastalarda burun tıkanıklığı skoru daha düşük olarak saptanmış (111).Bizim çalışmamızda hasta grubunda 26 (%63.4) hasta sigara kullanmazken 15 (%36.6) hasta kullanıyordu. Kontrol grubunda 18 (%58.1) denek sigara kullanmazken 13 (%41.9) denek kullanıyordu. Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanımını açısından farklılık saptanamadı (p=0.645).

İdiopatik NP, belirgin eozinofili ile karakterize olan (E-NP) ve eozinofili olmayan (NE-NP) nazal polip olarak iki gruba ayrılabilir. Bu ayrımın geçerliliğini destekleyen bulgular; nazal poliplerde gland hiperplazi, yoğun kollajen birikimi ve mononükleer hücre birikiminin görülmesidir (97).

Avrupa ve Amerika popülasyonunda NP'li KRS histopatolojisinde ağırlıklı hücre grubu olarak eozinofil belirlenmiş, nötrofilin ise daha az görülen mononükleer hücreler olduğu tespit edilmiştir. Ancak yapılan değişik çalışmalar sonucunda nazal polip histopatolojisinde bölgesel farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Asya popülasyonunda nötrofilik inflamasyonun fazla olduğu, eozinofilinin ise daha az olduğu sonucuna varılmıştır (112). Ülkemizde nazal polip hastalarındaki histopatolojik özellikleri gösteren çalışma sayısı yeterli düzeyde olmadığından, çalışmamız kapsamında nazal polip dokusundan alınan histopatolojik örneklerde eozinofili varlığını da araştırdık. Hopkins ve ark.(98), geniş bir hasta grubu ile yaptıkları çalışmada, 1840 KRS hastasını değerlendirmiştir. 992 NP'li KRS

hastasında Lund-Mackay skor ortalaması 13,6 olarak saptanmış, 848 NP'siz KRS hastasında ise 7,0 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da eozinofili olan grubun Modifiye Lund Kennedy ve Lund-MacKay BT skoru, eozinofilisi olmayan grubun Modifiye Lund Kennedy ve Lund-MacKay BT skorundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.045).

Vitamin D3 çok sayıda konakçı bağışıklık hücresinin düzenlenmesinde rol oynayan güçlü immünmodulator steroid yapıda bir hormondur. Kronik sinüzitte olduğu gibi, kronik bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak immünitesinde önemli bir rol oynayabilir. VD3'ün uzun zamandır kalsiyum metabolizması üzerine olan etkileri bilinmekle beraber son yıllarda artan kanıtlar bu liposoluble molekülün çeşitli enflamatuvar hadiselerde ve konak immun yanıtında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. VD3 direkt monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve T hücreleri üzerinde etki ederek enflamatuvar süreçte major bir rol oynamaktadır.

VD3 ciltte fotokatalizör yolu ile yeniden üretilir ve karaciğerde 25 hidroksilasyona uğrar. Böbreklerde 1-alfa hidroksilasyon ile 1,25 VD3 oluşur.

VD3'ün bu aktif formu KRS'de antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir(107). Biz de çalışmamızda VD3 ün nazal polipli kronik rinosinüzit hastalık şiddeti üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

VD3 eksikliği dünya çapında bir sorundur. Güneş kremi kullanımının artması, dışarıda geçirilen zamanın azalması, obezitenin oranının yükselmesi, kuzey enlemlerinde artan popülasyonun bu duruma katkıda bulunan faktörler olduğu düşünülmektedir. VD3'ün KRS-NP'deki rolü yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır.

Sansoni ve ark. yaptıkları bir çalışmada KRS-NP hastalarda VD3 düşük plazma düzeylerinin yüksek RANTES, bFGF ile ilişkili olduğunu bulmuşlar ancak aynı ilişkiyi NP eşlik etmediği KRS 'de saptayamamışlar. Aynı zamanda KRS-NP'li hastalarda, NP eşlik etmediği KRS hastalara göre VD3 seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir(113). Nazal polip fibroblastlarının proliferasyonu VD3 analogu tokalsitol ilavesiyle kuvvetli şekilde inhibe edilmiş ve bu inhibisyon topikal steroid budesonid ilavesi ile güçlendirilmiş. Ayrıca VD3 bu hücrelerde RANTES ve IL-1b ile indüklenen eotaksin üretimini inhibe edebileceği bu çalışmada öne sürülmüştür. Buradan yola çıkılarak KRS-NP'li hastalarda VD3'ün göreceli düşük seviyeleri, polip oluşumu ve enflamasyonu destekleyen nazal polip fibroblastlarının proliferasyonuna

katkıda bulunabilir(113). Mc Carty ve arkadaşları KRS-NP hastalarında VD3 düzeyinin düşük olduğunu ve ayrıca VD3'ün nazal poliplerde fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu da antiinflamuar etkiyi doğrulamaktadır(114).Diğer yapılan çalışmalar da VD3'ün yüksek terapötik dozlarda kullanıldığında nazal poliplerin boyutunu küçültmede,nazal mukozayı restore etme konusunda etkinliğini desteklemektedir.Bu bulgular nazal polipozisde cerrahiye kadar ya da cerrahiye reddeden hastalar ve rekürren olgular için daha etkili ve spesifik tedavi olasılıklarını arttırmaktadır(115, 116).Öte yandan Apuhan ve ark. yaptıkları çalışmada serum VD3 ve KRS-NP arasında herhangi bir ilişki kanıtlanamamıştır (117).Biz de çalışmamızda KRS-NP'li hasta grubu ve kontrol grubu arasında VD3 açısından farklılık saptamadık (p=0.589).

Mulligan ve ark. yaptıkları bir çalışmada KRS-NP ve alerjik fungal rinosinüzitli hastalarda,kontrol grubuyla karşılaştırıldığında VD3 eksikliği kaydedilirken, NP olmayan KRS'de bu eksiklik tespit edilmemiş (118).

Schlosser ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada da KRS-NP 70 hasta retrospektif olarak analiz edilmiş ve hastaların > %85 VD3 yetersizliği / eksikliği saptanmış(119). İlginç bir şekilde PNS BT taramasında Lund-MacKay BT skoru ile tanımlanan sinonazal mukozal hastalık şiddeti ile VD3 düzeyi arasında ters orantılı ilişki tespit edilmiş.Bu ters orantı Wang ve arkadaşları tarafından da desteklenmiş.

Wang ve ark. KRS-NP'li hastaları NP eşlik etmediği KRS hastaları ile karşılaştırdığında,KRS-NP'li hastalarda VD3'ün daha düşük seviyelerde olduğunu tespit etmişlerdir(120).Bu çalışmada aynı zamanda polip derecesinin ve Lund-MacKay BT skorunun VD3 düzeyleri ile ters orantılı olduğu da gösterilmiş.

Daha önce yapılan çalışmalarda alerjik fungal rinosinüzitin bazı formlarının VD3 eksikliğine daha duyarlı olduğu tespit edilmiş. Ancak VD3'ün KRS-NP ve AFRS immünopatolojisinde anahtar bir oyuncu olduğunu desteklemek için daha fazla kanıt gerekmektedir(121).

Mostafa ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada katılımcılar dört gruba ayrılmış, AFRS grubu, KRS-NP grubu, NP olmayan KRS grubu,kontrol grubu. VD3 düzeylerine baktığımızda A ve B grupları ile C ve D grupları arasında anlamlı bir fark vardı, öte yandan A ile B grubu arasında ya da A ile C ya da A ile D grubu

arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (122).Biz çalışmamızda Lund MacKay BT skoru ve Modifiye Lund Kennedy skoru ile Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptamadık.

Osteitis sıklıkla dirençli, tedaviye cevap vermeyen KRS ile ilişkili olup; bir komplikasyondan çok patofizyolojik sürecin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Osteitisin tam olarak tanımı ve sınıflandırmaları, ilgili çalışmalarda değişmektedir. Literatürde Lee ve ark.(104) osteitis için tanı kriteri BT’de ethmoid, maxiller ve sfenoid sinüs duvarlarında meydana gelen >3mm duvar kalınlaşması olarak belirlemişlerdir. Frontal sinüsü değerlendirmeye almamışlardır.121 hastanın bulunduğu çalışmada ethmoid sinüslerde 82%, sfenoid sinüste 64% ve maxiller sinüste 45% oranında osteitis bildirmişlerdir. Kim ve ark.(123) 81 hastanın BT görüntülerinde maxiller, etmoid ve orta konkalarındaki kemik kalınlaşmalarını incelediği çalışmada %60 hastada hiperosteozis saptamışlardır. Biz çalışmamızda osteitisi Georgalas ve ark.(105) kullandığı GOSS skorlama sisteminin tüm sinüsleri değerlendirmeye alması, LM tomografi skorlama sistemiyle metot olarak paralellik göstermesi, osteitisin yaygınlığı hakkında da bilgi vermesi nedeniyle kullandık. Georgalas ve ark.(105) KRS bulunan hasta grubunda osteitis prevalansı (%63,7), ortalama osteit skorunu (Mean:9,2,Sd:14, 2) bulmuşlardır.

Biz çalışmamızda hasta grubunun medyan osteid skorunu kontrol grubunun medyan osteid skorundan anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0.001$).Osteid derecesine baktığımızda hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptamadık ($p=0.056$).Ayrıca farklı osteid derecesi gruplarının Vitamin D ortalamaları arasında da anlamlı farklılık saptamadık ($p=0.515$).Ancak 72 hastanın sadece 3 ‘ünde VD3 düzeyi normal saptanmıştır.Kalan 4 hastada VD3 yetersizliği, 65 hastada da VD3 eksikliği tespit edilmiştir.Yüksek oranda olan bu düşük VD3 düzeyinin nedeni toplumsal VD3 düzeyi düşüklüğü olabileceği gibi yeniden VD3 ölçümünün biyokimyasal olarak revize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Eozinofili açısından incelediğimizde eozinofili olmayan ve olan KRS-NP hasta gruplarının medyan osteid skoru arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık($p=0.444$).

6. SONUÇ

Vitamin D3 çok sayıda konakçı bağışıklık hücresinin düzenlenmesinde rol oynayan güçlü immünmodulatör steroid yapıda bir hormondur ve KRS-NP'deki rolü yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır.

Osteitis ile mukozal eozinofili ise literatürde genelde dirençli hastalıkla ilişkili olup hastalarda bu iki özelliğin olmasının ESC sonrası hastalık nüks oranlarını arttırabileceği, revizyon cerrahilere gerek duyulabileceği yapılan çalışmalarda üzerinde en çok durulan konulardan biridir. Prognostik faktör olarak KRS hastalarında sıklıkla göz önünde tutulmaktadır. VD3'ün KRS-NP'deki rolü yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda VD3 düzeyi ile iki önemli prognostik faktör eozinofili ve osteitis arası ilişkiyi ön planda araştırdık.

VD3 düzeylerine bakıldığında nazal polipli kronik rinosinüzit hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni olarak ülkemizde toplum genelinde VD3 düzeyinin düşük seviyelerde seyretmesi gösterilebilir. Bu nedenle VD3'ün nazal polipli kronik rinosinüzit kliniği üzerine olan etkisi kontrol grubunda ve hasta grubunda VD3'ün belirgin düşük çıkması nedeni ile istatistiksel olarak sağlıklı bir şekilde değerlendirilememiştir.

Eozinofilik NP-KRS ve non –eozinofilik NP-KRS hasta gruplarının VD3 düzeyleri arası istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, eozinofilik grubun preop modifiye Lund Kennedy endoskopi skoru ve Lund-MacKay BT skoru, non eozinofilik gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu da mukozal eozinofilinin doku harabiyeti yapması nedeniyle hasta kliniğini negatif yönde etkilediğini göstermektedir.

Farklı osteit derecesi gruplarının VD3 ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanamazken aynı şekilde eozinofili varlığı ile osteit derecesi arasında ilişki saptanmadı.

Son yıllarda vitamin D3 düzeyi ve nazal polipozis ile ilgili çalışmaların azlığı ve vitamin D3 düzeyini etkileyen farklı değişkenlerin bulunması nedeni ile vitamin

D3 eksikliğinin nazal polipli kronik rinosinüzit kliniği ve histopatolojisi üzerine etkisini gösterebilmek için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. Kaynakça

1. Koç C: Nazal Polip, içinde: Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi.
2. Diseases of the sinuses diagnosis and management. 1-Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich JS. 1, 2001.
3. Koç C. Temel rinoloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009. .
4. Mc Laughlin RB JR, Rehl RM, Lanza DC. Clinically relevant frontal sinus anatomy and physiology. *Otolaryngol Clin North* 2001;34:1-22.
5. Wallace R, Salazar JE, Cowles S. The relationship between frontal sinus drainage and osteomeatal complex disease: A CT study in 217 patients. *Am J Neuroradiol* 1990;11:183-6.
6. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
7. Kramer, M., Rasp, G., Nasal polyposis, *Allergy*,54 :669-683,1999.) .
8. Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis *Otolaryngol Clin N Am*.
9. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR ve ark.Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116: 362-9.
10. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C ve ark. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(3): 205-14.
11. Fokkens, W, Lund, V, Mullol, J. EP3OS 2007: European position paper on.
12. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (Suppl):S1-S31.
13. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*.2004; 114: 1932-1935.
14. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127: 1102-1105.
15. By Byron J. Bailey - Head and Neck Surgery -- Otolaryngology: 4th (fourth) Edition. Edition.

16. Gökdogan O, Nazal Polipozis Olgularında Süperantijen Seviyesinin Kantitatif Tayini, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Bogaz Anabilim Dalı, Ankara, Kasım 2010.
17. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2003 Jul;112(7):625-9.
18. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, TosM.(eds). *Nasal polyps: Epidemiology, Pathology, Treatment*. 3. ed., Rhode Island: Oceanside Publications; 1997: 17-24.
19. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(Suppl):155-212.
20. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):79–83.
21. Stammberger H. Rhinoscopic Surgery. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein Jm,TosMeds. *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*.RhodeIsland:Oceanside Pub; 1997.
22. Kern, R., Schenk, H., Allergy: a constant factor in the etiology of socalled mucous nasal polyps, *J Allergy*, 4: 485–97,1933.
23. Perkins, J.A., Blakeslee, D.B., Andrade, P., Nasal polyps: a manifestation of allergy, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 101: 641– 645,1989.
24. Hellinks, P W., Fokkens, W J., Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology, *Allergy*, 61:656-664,2006.
25. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, Moreno C, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 110-116.
26. Muller-Alouf H, Carnoy C, Simonet M, Alouf J. Superantigen bacterial toxins: state of the art. *Toxicon* 2001;39:1691-1701.
27. Seiberling, K.A., Gramer, L., Kern, R.C., Chronic Rhinosinusitis and superantijens, *Otolaryngol Clin N Am*, 38: 1215-1236, 2005.
28. Poft T, Fraser JD. Bacterial superantijens. *Clin Exp Immunol* 133:299- 306,2003
Pant H, Ferguson B, Macardle P. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:232-38.

29. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 67: 181-188, 2001.
30. Moloney J, Oliver R. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1980;5(3):183-9.
31. Önerci M. Nazal polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006.
32. Ramanathan M Jr, Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. *Laryngoscope* 2007;117(10):1839-43.
33. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33(7):637-68.
34. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, Carter R, Vermeylen D, Grammer LC ve ark. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol*. 2008;22(3):228-34.
35. Rimphanitchayakit V, Tassanakajon A. Structure and function of intervertebrate Kazaltype serine proteinase inhibitors. *Dev Comp Immunol*. 2010;34(4):377-86.
36. Kato A, Petres A, Suh L, Carter R, Harris KE, Chandra R ve ark. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1385-92.
37. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(2):155-6.
38. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for early development of chronic.
39. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hittch DA ve ark.
40. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-25.
41. Savolainen S, Ylikoski J, Jousimies-Somer H. The bacterial flora of the nasal cavity in.
42. Brook I. The role of bacteria in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am*.

43. Norlander T, Fukami M, Westrin K, Stierna P, Carlsöö B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1993;109(3):522-9.
44. Sasama J, Sherris DA, Shin S-H, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(1):2-8.
45. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, et al. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infection and immunity*. 2004;72(12):7275-81.
46. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, Car NG, BELOUSOVA EG, Leuppi JD, et al. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(3):455-9.
47. Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: A clinical study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(1):186-8.
48. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklinger technique.
49. Kaytaç A: Nazal Polip, içinde: Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi (Ed. Çelik O), İstanbul , Turgut Yayıncılık 2002 ,475-485.
50. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol*.
51. Larsen PL, Tos M. Anatomic Site of Origin of Nasal Polyps. *Endoscopic Nasal and Paranasal Sinus Surgery as a Screening Method for Nasal Polyps in an Autopsy Material*, *Am J Rhinol* 1996; 10, 211–216.
52. Larsen PL, Tos M. Goblet Cell Density in Nasal Polyps, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99, 310–315.
53. Widal, M.F., Abrami, P., Lermoyez, J., Anaphylaxie et idiosyncrasie, *Presse Med* ,30: 189–193, 1922.
54. Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1189-96.

55. 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* 1989;245: 1073–80.
56. Olsen, K.D., Neel, H.B III., DeRemee, R.A., Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome), *Otolaryngol Head Neck Surg*, 88: 85–9, 1980.
57. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *AJDC* 1982;136: 1067–70.
58. 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, ss:137–46.
59. Hui Y, Gaffney R, Crysdale W. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252: 191–6.
60. Aitken, M.L., Fiel, S.B., Cystic fibrosis, *Dis Mon* 39, 1–52, 1993.
61. Raman, V., Clary, R., Siegrist, K.L., Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis, *Pediatrics*, 109: E13, 2002.
62. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Surgery of the paranasal sinuses. Blitzer A, Lawson W, Friedman WH (eds.). Philadelphia. WBSaunders, 1991:41–9.
63. Pedersen, M., Mygind, N., Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia), *Clin Otolaryngol*, 7:373–380, 1982.
64. Zernotti ME, Angel Villegas N, Roques Revol M, Baena-Cagnani CE, Arce Miranda JE, Paredes ME, et al. Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):380-5.
65. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Qian, Zhang Qi, Han Ye-hua et al. Clinical and histopathologic features of Biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 2012;125, 6:1104-1109.
66. Perez-novo AC, Kowalski ML, Kuna P, Ptasińska A. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 133:255-260, 2004.

67. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery* 89:176-185,200.
68. Molet MS, Hamid AQ, Hamilos DL. IL 11 and IL-17 expression in nasal polyps: Relation to collagen deposition and suppression by intranasal fluticasone propionate. *Laryngoscope* 113:1803-1812,2003 .
69. Steinke JW, Crouse CD, Bradley D. Characterization of Interleukin-4–Stimulated Nasal Polyp Fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol* 2004;30: 212–219.
70. Düzlü M, İleri F. Nazal Polip Dokusunda NAG-1 (Non-Steroidal Antiinflatuar İlaç İle Aktive Olan Gen) Geni İfadeleme Düzeyinin Belirlenmesi. Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, Ekim 2011.
71. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 115: 684-686, 2005.
72. Sant'Agnes PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults: 75 cases and a review of 232 cases in literature. *Am J Med* 66: 121–32,1979.
73. 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* 2004;34: 804–11.
74. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E; Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110: 1056–62.
75. Bhandari, A., Takeuchi, K., Suzuki, S., Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in nasal polyps, *Acta Otolaryngol*, 124: 1165-1170, 2004.
76. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of .
77. Kitaura M, Suzuki N, Imai T, Takagi S, Suzuki R, Nakajima T ve ark. Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophilic-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem*. 1996 ve 271:77.

78. Ebisawa M, Yamada T, Bickel C, Klunk D, Schleimer RP. Eosinophyl transendothelial migration induced by cytokines. Effect of the chemokine RANTES. *J Immunol.* 1994 ve 153:2153-2160.
79. Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA ve ark. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 ve 98:766-80.
80. Wise SK, Ahn CN, Schlosser RJ. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 ve 17(3):216-22.
81. Pods, R., Ross, D., Van Hülst, S., RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad, *Allergy*,58: 1165 -1176,2003.
82. Liu, Z., Kim, J., Sypek, J.P., Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray, *J Allergy Clin Immunol*,114: 783-90, 2004.
83. Cauwenberge PV,Hoecke HV,Vandenbulcke L, Van Zele T, Bachert C.Glucocorticosteroids in allergic inflammation: Clinical benefits in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and otitis media. *Immunol Allergy Clin N Am* 25:489-509,2005.
84. Lildholdt, T., Rundcrantz, H., Bende, M., Larsen, K., Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide, intramuscular betamethasone, and surgical treatment, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 123: 595–600,1997.
85. Damm M. Effects of systemic steroids treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonans imaging. *Otol Head Neck Surgery* 1999; 120: 517-523.
86. Yamada T. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyp and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhin* 2000;14:143-8.
87. Dalziel K, Stein K, Round A. Systematik review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7:1-159.
88. Consensus Document on Nasal Polyposis. Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission; Spanish Society of Otorhinolaryngology. POLINA Project. *J Investig*

- Allergol ClinImmunol 2011; 21: 1. Committee, Consensus Document on Nasal Polyposis. Rhinoconjunctivitis, et al.
89. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps EPOS Rhinology 2012 supplement 23. 23., European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps EPOS Rhinology 2012 supplement.
90. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014 Oct ve 10.1002/lary.24654., 124(10):2216-23. doi:.
91. Maran AGD, Lund VJ. Infections and nonneoplastic disease. In: *Clinicalrhinology*. New York, Thieme Medical Publishers 1990, s. 94-8.
92. S.Imaging of chronic sinusitis in adults: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol* 90 (3/2): 445–451,1992.
93. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 595–600,1997.
94. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31: 183-184.
95. Bernstein JM. Nasal polyps: finding the cause, determining treatment. *J Respir Dis* 18:847-856,1997.
96. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Cauwenberge PV. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs* 65:1537-1552,2005.
97. Payne SC, Early SB, Huyett P. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope* 2011;121:2262-7.
98. Hopkins C, Browne J.P, Slack R. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137,555-61. H
99. Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolff CHJ, Malmberg CHO. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 209-214,2000.
100. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich JS. *Diseases of the sinuses diagnosis and management*. 1st edition. B.C.Decker Inc; 2001.

101. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 1. baskı. Ankara; 2004.
102. Georgalas C. Osteitis and paranasal sinus inflammation: what we know and what we do not. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Feb;21(1):45-9. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835ac656. Review. PubMed PMID: 23299118.
103. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31: 183-184. .
104. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol.* 2006 May-Jun;20(3):278-82.
105. Georgalas C, Videler W, Freling N, Fokkens W. *Clin Otolaryngol.* Global Osteitis Scoring Scale and chronic rhinosinusitis: a marker of revision surgery. 2010 Dec;35(6):455-61.
106. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review.
107. Woodworth BA, Poetker DM, Reh DD (eds): *Rhinosinusitis with Nasal Polyposis.* *Adv Otorhinolaryngol.* Basel, Karger, 2016, vol 79, pp 86–90 (DOI: 10.1159/000445136).
108. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El.
109. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8.
110. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ (eds). *Diseases of the sinuses, diagnoses and management.* Hamilton: B.C.Decker; 2001:57-68.
111. Tos M, Larsen PL. *Nasal Polyps: Origin, Etiology, Pathogenesis, and Structure.* Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. *Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management.* 2. Hamilton: B.C. Decker ve 2001.
112. İkedá K, Shiozawa A, Ono N. Subclassification of chronic rhinosinüsitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* 2013;123:1-9.
113. Sansoni ER, Sautter NB, Mace JC, Smith TL, Yawn JR, Lawrence LA, Schlosser RJ, Soler ZM, Mulligan JK: Vitamin D3 as a novel regulator of basic fibroblast growth factor in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 191–196.
114. McCarty DE, Chesson AL Jr, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Med Rev.* 2014;18:311–319.

115. Faruk EM, Yousef MM, Mohamed T. Does vitamin D have protective effect on human nasal polyposis: histological and immunohistochemical study. *J Histol Histopathol.* 2014;1:2
116. Demirel S, Guner SN, Celiksoy MH, Sancak R. Is vitamin D insufficiency to blame for recurrent wheezing? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:980–985.
117. Apuhan T, Buğdaycı G, Alcelik A, Aktas G. Serum levels of vitamin D among patients with nasal polyps in Bolu, Turkey. *J Aller Ther.* 2011;S5:001. doi:10.4172/2155-6121.S5-001.
118. Mulligan JK, Bleier BS, O’Connell B, Mulligan RM, Wagner C, Schlosser RJ: Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol* 20.
119. Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, Storck K, Mulligan JK: Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4: 196–199.
120. Wang LF, Lee CH, Chien CY, Chen JY, Chiang FY, Tai CF: Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and are correlated with disease severity in Taiwanese patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27:e162–e165.
121. Mulligan JK, Bleier BS, O’Connell B, Mulligan RM, Wagner C, Schlosser RJ. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol.*
122. Evaluation of vitamin D levels in allergic fungal sinusitis, chronic rhinosinusitis with polyposis. Badr El-Din Mostafa, MD1, Mohammed Shehata Taha, MD1, Tarek Abdel Hamid, MD1, Azza Omran, MD2. s.l. : Received: 9 January 2015; Revised: 30 April 2015; Accepted: 29 May 2015.
123. Kim H.Y. Dhong H.J., Lee H.J. et al. (2006) Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 135, 94–99.
124. Stammberger H. *Functional endoscopic sinus surgery: the Messerklingertechnik.* Philadelphia, PA: BC Decker ve 1991.).

125. Bolger WE: Paranasal Sinüslerin anatomisi, in Sinüs hastalıkları (Eds. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003 ve 1–10.).
126. Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR, et al; Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(Suppl167), 7-19.
127. role of mast and goblet cells in the pathogenesis of nasal polyps. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C.
128. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. Sánchez-Segura A, Brieva JA, Rodríguez C.
129. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263: 282–289.
130. Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis *Acta Oto-Laryngol*. 2007;127: 521-526.
131. 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.
132. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JP, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 114: 981-983, 2004 .
133. 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 .
134. Larsen PL, Tos M. Origin of Nasal Polyps: An Endoscopic Autopsy Study, *Laryngoscope* 2004; 114, 710–719.
135. Monoret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990; 64:513–518, 1990.

136. 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 (NP). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1145–52.
137. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 595–600,1997.
138. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three year follow-up period. *Laryngoscope* 113:683-687,2003.
139. Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110(3):422-5.

