

172017

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

**YAYGIN NAZAL POLİPOZİS HASTALARINDA
FUNGAL ETİYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Utku AYDİL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sabri USLU**

ANKARA-2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr Erdoğan İnal'a, Prof. Dr Suat Özbilen'e, Prof. Dr Fikret İleri'ye, Prof. Dr Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr İsmet Bayramođlu'na, Prof. Dr Yusuf Kemalođlu'na, Doç. Dr Sabri Uslu'ya, Doç. Dr Kemal Uygur'a, Doç. Dr Yıldırım Bayazit'e, Yard. Doç. Dr Metin Yılmaz'a, Yard. Doç. Dr Alper Ceylan'a ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; tezimin laboratuvar çalışması kısmında büyük yardımları olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli Yard. Doç. Dr Ayşe Kalkancı'ya ve Dr Elife Berk'e; aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	v
D) GİRİŞ ve AMAÇ	1
II) GENEL BİLGİLER	2
a. Nazal polipozis	2
i) Tarihçe	2
ii) Epidemiyoloji	4
iii) Anatomi	6
iv) Histoloji	7
v) Bakteriyoloji	8
vi) Genetik	8
vii) Etiyoloji	9
(1) Allerji	10
(a) Solunan alerjenler	11
(b) Gıda alerjisi	12
(2) Solunan iritanlar ve zararlı gazlar	12
(3) Biyofilm oluşumu ve nazal polipozis	13
(4) Süperantijenler	13
(5) Viral enfeksiyon	15
viii) Patogenez	16
(1) Sıvı-elektrolit geçişinin bozulması	17
(2) Lokal doku hipoksisi	19
(3) Matris metalloproteinazlar	19
(4) İnterlökinler	20
(a) IL-4	20
(b) IL-5	21
(c) IL-8	21

(5) Müsin üretiminde artış.....	22
(6) Antienflamatuar etkinlikte azalma.....	22
(7) Antimikrobiyal bağışıklık yanıtında lokal dengesizlik.....	22
(8) Araşidonik asit metabolitleri	23
(9) Enflamatuar hücre infiltrasyonu.....	24
(10) Bağışıklık ayrıcalığı.....	25
(11) Apoptotik aktivitede azalma.....	26
ix) Tanı.....	27
x) Tedavi.....	27
(1) Medikal tedavi.....	28
(a) Kortikosteroidler.....	28
(b) Makrolidler.....	33
(c) Antifungaller.....	34
(d) Diğer ilaçlar.....	34
(e) Tedavide potansiyel hedefler ve hedef moleküller.....	35
(2) Allerjinin tedavisi.....	36
(3) Cerrahi tedavi.....	37
xi) Takip ve prognoz.....	39
b. Allerjik fungal sinüzit - Eozinofilik Fungal rinosinüzit	40
i) Giriş.....	40
ii) Terminoloji	41
iii) Tarihçe.....	42
iv) Klinik özellikler.....	43
v) Histopatoloji ve mikrobiyoloji.....	45
vi) İmmünopatoloji.....	47
vii) Tanı.....	51
viii) Tedavi ve prognoz	54
III) GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	59
a. Direkt inceleme.....	60
b. Boyama ve mikroskopi.....	60
c. Kültür yöntemi.....	60

d. Serolojik inceleme.....	60
e. Mantarlara ait DNA'nın doku örneklerinde gösterilmesi.....	61
i) Polimeraz zincir reaksiyonu.....	61
(1) Alınan doku örneklerinden mantarlara ait DNA eldesi.....	61
(2) DNA'nın çoğaltılması.....	61
(a) ITS 1 ve ITS 4 primerleri kullanılan ilk tur..	61
(b) ITS 2 ve ITS 4 primerleri kullanılan ikinci tur.....	62
ii) DNA dizileme işlemi ve tür tanımı.....	63
(1) DNA dizi analizi.....	64
f. İstatistik.....	64
IV) BULGULAR.....	65
V) TARTIŞMA VE SONUÇ.....	78
VI) ÖZET.....	87
VII) KAYNAKLAR.....	88

KISALTMALAR

- ABPA : Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
- AFS : Allerjik Fungal Sinüzit
- AMP : Adenozin Mono-Fosfat
- ASH : Antijen Sunan Hücre (antigen-presenting cell = APC)
- BT : Bilgisayarlı Tomografi
- CD : Cluster of Differentiation (farklılaşma belirteci)
- CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Kistik fibrosis transmembran iletkenlik düzenleyici)
- DM : Diabetes mellitus
- DNA : DeoksiriboNükleik Asit
- EGFR : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (epidermal growth factor receptor)
- EFRS : Eozinofilik Fungal Rinosinüzit
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- Fas-L : Fas-Ligand
- FEV₁ : 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (Forced Expiratory Volume)
- GM-CSF : Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)
- GMS : Gomori Metenamin Silver
- GR : Glukokortikoid Reseptörü
- HLA : İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
- ICAM-1 : Hücrelerarası Yapışma Molekülü-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)

IFN-gama	: İnterferon-Gama
IL	: İnterlökin
ITS	: Internal Transcribed Spacer
kD	: kiloDalton
KF	: Kistik Fibrozis
KOH	: Potasyum Hidroksit
KRS	: Kronik Rinosinüzit
KS	: Kortikosteroid
LPS	: Lipopolisakkarit
LT	: Lökotrien
MBP	: Majör Bazik Protein
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MÖ	: Milattan Önce
MR	: Manyetik Rezonans
MS	: Milattan Sonra
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NARES	: Allerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu (Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome)
NP	: Nazal Polipozis
Örn	: Örneğin
PAF	: Platelet Aktivasyon Faktörü (Platelet-Activating Factor)
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor)
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
PZT	: Polimeraz Zincir Tepkimesi

- R : korelasyon katsayısı
- RANTES : Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
- SDA : Sabouraud Dekstroz Agar
- SS : Standart Sapma
- TGF : Dönüştürücü Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
- Th : Yardımcı-T (timus) Lenfosit
- TLR : Toll-Like Receptor
- TNF : Tümör Nekroze Edici Faktör (Tumor Necrosing Factor)
- VLA : Very Late Antigen
- VCAM-1 : Damarsal Hücre Yapışma Molekülü-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1)
- VEGF : Damarsal Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
- yy : yüzyıl
- χ^2 : ki-kare

1) GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal polipozis (NP), kulak burun boğaz pratiğinde sık karşılaşılan ve tedavisi en güç olan hastalıklardan biridir. Medikal ve/veya cerrahi tedavi sonrası nüks oranı malign neoplastik hastalıkların bile üzerinde olabilmektedir. Çoğu zaman kronik rinosinüzit (KRS) ile beraber seyreden NP'in, oluşma nedeni ve oluşum basamakları henüz tam olarak açığa çıkarılamamıştır ve bu nedenle spesifik bir tedavisi yoktur. Günümüzde uygulanan tedaviler etiyojolojiye yönelik olmayıp, sadece enflamasyonu azaltmaya, olası enfeksiyonu gidermeye ya da cerrahi olarak poliplerin rezeksiyonuna yöneliktir.

Son yıllarda KRS etiyojisinde fungusların önemli bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir. İnvaziv olmayan fungal kolonizasyona allerjik yanıt ve immün disregülasyon tablosuyla seyreden allerjik fungal sinüzitin (AFS), kronik rinosinüzit olgularının önemli bir oranını oluşturduğu ve de insidansının giderek arttığı düşünülmektedir. Ancak henüz NP'de fungal etiyojolojiyi ele alan çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Bu tez çalışmasında yaygın NP'li hastalarda fungal etiyojinin araştırılması ve bu hastalarda hangi sıklıkta fungal kanıtlara rastlandığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece mantarların etiyojenezdeki yerinin değerlendirilmesi ve sonuç olarak NP'li hastaların daha iyi tıbbi yardım almalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

II) GENEL BİLGİLER

a. Nazal polipozis

i) Tarihçe

Polip isimlendirmesinin kökeni eski Yunancadır. Eski Yunan'da ahtapota benzetilerek bu dokuya polip adı verilmiş, buradan da Latin dillerine geçmiştir.³⁶ Polip (poly-pous) çok ayaklı anlamına gelmektedir ve İngilizce karşılığı da ahtapottur.

Nazal polipler ilk olarak Hindistan'da tanımlanmış ve MÖ 1000'li yıllarda çıkarılmaları için küretler geliştirilmiştir.³⁶ Eski Mısır kafataslarında nazal polipoze ait bulgulara rastlanmaktadır.³⁶ Eski Yunan'da Hipokrat (MÖ 5. yy) nazal polipleri tanımlamış ve Hipokratik doktorlar tarafından bu dönemde yazılan *Corpus Hippocraticum* isimli kitaplarda nazal poliplerin tedavisi için 'spanç' ve 'halka' adlı iki farklı teknik tanımlanmıştır.⁷⁷ Her iki teknikte de polip ağız yoluyla çıkarılmaktadır. Spanç tekniğinde, ucu burundan geçirilerek ağızdan çıkarılan ipin ucuna yuvarlak spanç bağlanıp çekilerek polipler kopartılmaktaydı. Halka tekniğinde ise ipin ucu yine ağızdan çıkartılıyor, öbür ucu ise polipin köküne halka şeklinde geçiriliyordu. Böylece ip çekildiğinde polip sapından koparılıp ağız yoluyla alınmaktaydı. Her iki Hipokratik tekniğin Avrupa'da en azından 19. yy'a kadar kullanıldığı bilinmektedir. MS 1. yy'da yaşamış olan Celsus nazal polipleri keskin uçlu bir neşterle alttaki kıkırdağa zarar vermeden diseke ediyor, demir bir halka yarımıyla topluyor ve takiben kanamayı durdurmak için nostrili tiftik kumaşı ile dolduruyordu.⁷⁷ Bundan bir yüzyıl sonra, Galen dar ve küçük bir neşterle diseksiyondan sonra operasyonu poliplerin köklerine uyguladığı küretajla tamamlıyordu. Roma İmparatorluğu iktidarı sırasında yaklaşık 1000 yıllık bir dönem boyunca da bu öncül

hekimlerin izinden giden Oribasius, Aetius, Egeli Paul, Nicolaus Myrepsus gibi hekimler nazal polipozis tedavisinde cerrahi, koterizasyon, ilaç tedavileri ve bazı kostik (yakıcı) ajanları kullanmaya devam etmişlerdir.⁷⁷

Nazal polipozisin Türk tıp literatürüne girmesi ilk kez 1465 yılında olmuştur.⁶⁴ Bilinen ilk Türkçe tıp kitabının yazarı olan büyük Türk cerrahı Şerefettin Sabuncuoğlu (MS 1385-1468?) *Cerrahiyyetül-Haniyye* (imparatorluk cerrahisi) isimli kitabında Grek, Roma, Arap ve Türk tıbbının sentezini yapmış ve bir bölümde de nazal polipozisi tanımlayarak tedavisini anlatmıştır.⁶⁴ Cerrahi atlas niteliği de taşıyan kitabında Şerefettin Sabuncuoğlu, cerrahi işlemi kendi çizdiği şekillerle de tasvir etmiş ve cerrahi sonrası rezidü kalıp kalmadığını anlamak için sirke ya da şarap ile hastanın koku almasının ölçülmesini önermiştir.

Yüzyıllar sonra 19. yy'da bile, hastalar inanılmaz boyutlara ulaşarak burundan fişkırın veya boğazlarını dolduran nazal polipler nedeniyle yavaş yavaş veya doktorların elinde daha hızlı bir şekilde ölmekteydi.²⁷ Bu dönemde yaşamış olan ünlü Avusturyalı besteci Joseph Haydn (1732-1809) da bunlardan biriydi.⁹⁹ Ünlü bir otolojik vaka olan Beethoven'ın sık sık hastalığı ile anılmakta, ancak meslekdaşı ve öğretmeni olan Haydn'ın hastalığı çok az bilinmektedir. Haydn'ın hastalığı 30 yıldan fazla sürmüş, 4 kez ameliyat olmuş ve belki de nazal polipozisin de katkısıyla kalp yetmezliği nedeniyle o dönem için çok ileri sayılabilecek 77 yaşında hayatını kaybetmiştir.⁹⁹

Bu dönemlerde tüm polipoid oluşumlar hala aynı grupta değerlendirilmekteydi. Billroth, 19. yy ortalarında histolojik özelliklerini tanımladığı dönemde bile nazal poliplerin neoplastik olduğunu düşünüyordu.³⁶ Zuckerandl polipozisin inflamatuvar bir olay

olduğunu anlamış ve sinüslerde de poliplerdekine benzer histolojik değişiklikler olduğunu göstermiştir.³⁶

Nazal polipozisin tedavisinde uzun süre sonra ilk gelişme kokainin 19. yy sonlarında kullanılmaya başlanmasıyla yaşanmıştır. Reichart tarafından sinonazal endoskopinin ilk kez kullanılması (1902), Hopkins'in fiberoptik ışık kaynaklarını bulması (1954), Messerklinger'in modern endoskopi uygulamalarını geliştirmesi (1967), Hounsfield tarafından bilgisayarlı tomografinin geliştirilmesi, antibiyotiklerin ardı ardına keşfi ve güvenilir genel anestezi uygulamalarına başlanması ile 20. yy'da nazal polipozis konusunda önemli adımlar atılmıştır.^{36,136}

ii) Epidemiyoloji

Nazal polipozisin sıklığı farklı ülkelerden yapılan yayınlara göre % 2-5 aralığında değişmektedir. Hedman, Finlandiya'daki sıklık % 4,3 olarak bildirmiştir.⁴⁶ İsveç'ten Johansson'un yaptığı çalışmada sıklık % 2,7 olarak bulunmuştur.⁵⁴ Klossek Fransa'dan % 2,11 sıklık bildirmiştir.⁶³

Çalışmaların çoğunda NP'in erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır.^{7,54,61,103} Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır.^{7,54,63} Görülme yaşı ortalama olarak 52'dir.²⁹ Larsen ve Tos tarafından yapılan seri otopsi çalışmalarında kadavralarda NP çok yüksek oranda saptanmıştır.⁷⁶ 2004 yılında yapılan son kadavra çalışmasına göre polip frekansı % 32'dir.⁷⁶ Çocukluk yaş grubunda NP nadirdir.¹²⁶ Çocuklarda sıklıkla astım ve kistik fibrosisle beraberdir, ancak izole nazal polipozis vakaları da bildirilmiştir.¹²⁶

Nazal polipozis sadece izole olarak görülen bir hastalık değildir. Diğer bazı hastalıklarla beraber de görülebilir ve bu durumlarda görülme sıklığı artabilir. Farklı

hastalık ve durumlar ile bu durumlarda NP'in görülme sıklığı tablo 1'de özetlenmiştir. NP'in bu tabloda yer alan hastalıklardan başka Peutz-Jeghers Sendromu, tip-1 çıplak lenfosit sendromu, Kartagener Sendromu, Young Sendromu ve diğer immün yetmezlik tabloları (kalıtsal ya da edinsel) ile de beraber görülebileceği (ya da ilişkisi olduğu) bildirilmiştir.^{8,68,59} Nazal polipozis hastalarında topluma göre daha sık görülen bazı hastalık ve durumlar ile görülme sıklıkları ise tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Farklı gruplarda nazal polipozis sıklığı ^{7,29,54,65,68,96}

Eşlik eden durum	Nazal polipozis sıklığı (%)
Erişkin astımı	6,7-45
Aspirin intoleransı	36-72
Kistik fibrosis	6-50
Kronik rinosinüzit	2
Allerjik olmayan rinit	5
Allerjik rinit	1,5
Çocukluk astımı/riniti	0,1
Churg-Strauss Sendromu	50
Allerjik fungal sinüzit	66-100
NARES	19
Primer siliyer diskinezi	40
Yaşlılık (>60 yaş)	5

Tablo 2. Nazal polipli hastalarda eşlik eden bazı hastalık ve durumlar ^{5,37,54,61,63,68,103}

Eşlik eden hastalık/durum	NP'deki sıklığı (%)
Genel allerji	15-63
Candida allerjisi	27,9
Allerjik konjunktivit	49,5
Ürtiker	30,7
Egzema	11-30,4
Gıda allerjisi	21,9
Astım	26,1 - 44
Aspirin intoleransı	5 - 20,3
Samter Sendromu	7,1
Rekürren sinüzit	73
Alkol intoleransı	50

iii) Anatomi

Nazal polipler çoğunlukla orta meatustan köken alırlar ancak Samter Sendromu gibi durumlarda nazal kavitede yaygın olabilirler.⁷ Johansson toplumda nazal polip tanısı almamış kişiler arasında yaptığı endoskopik taramada polip saptadığı hastalarda tek taraflı polip sıklığını % 32, çift taraflı polip sıklığını % 68 olarak bildirmektedir.⁵⁴ Larsen ve Tos yaptıkları kadavra çalışmasında poliplerin % 74 oranında sinüslerin ağızlarından, % 63 oranında orta meatustan, % 24 oranında ise üst meatustan kaynaklandığını göstermişlerdir.⁷⁶ Kalan kısmının ise sfenoetmoid reses ile orta konka medialinden köken aldığı belirlenmiştir. Bu çalışmada poliplerin % 59'unun çift taraflı, % 41'sinin ise tek taraflı olduğu görülmüştür.

Bazı cerrahlar NP oluşumunda anatomik varyasyonların önemli olduğunu öne sürmüş ve NP tedavisinde bunların düzeltilmesini önermişse de agger nazi hücreleri, konka bülloza, paradoks orta konka, aşırı pnömotize bulla, eğri unsinat çıkıntı gibi anatomik varyasyonların sıklığının NP'li olan ve olmayan kişilerde farklı olmadığı gösterilmiştir.³⁶

iv) Histoloji

Nazal polip, histolojisinde hücre fakirliği ve eozinofiliden başka dikkate değer özelliği olmayan bir dokudur.⁶⁸ Nazal polipozisde bolca ekstraselüler ödemle birlikte eozinofil ağırlıklı olmak üzere, mast hücreleri, lenfositler ve plazma hücrelerinin oluşturduğu iltihabi hücre infiltrasyonu görülür.⁷ Nazal poliplerin yüzeyi tipik solunum mukozası olmakla beraber yer yer geçiş epiteline ve yassı epitele rastlanır.⁷ Nazal polipozisde goblet hücre hiperplazisi de görülmektedir ve bunun EGFR aracılı olduğu düşünülmektedir.²² Polip dokusunda normal inervasyonu ve morfolojisi olmayan kan damarları da seyrek olarak yer alır.⁷

Nazal polipler histolojik özelliklerine göre 4 ana gruba ayrılabilirler. En sık görülen tip, vakaların % 85'ini oluşturan ödemli eozinofilik tiptir.²⁹ Bu tipte ödemli stroma, eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu, goblet hücre hiperplazisi ve bazal membran kalınlaşması tipiktir.²⁹ Kronik enflamatuar tip % 10 sıklıkla görülür ve ödem ile goblet hücre hiperplazisine bu tipte rastlanmaz.²⁹ Bu tipte bazal membran kalınlaşması yoktur ve lenfositler başlıca enflamatuar hücre tipidir. Serömüsinöz bez hiperplazisinin görüldüğü poliplerin sıklığı % 5'den azdır.²⁹ Başlıca özelliği çok sayıda bez ve kanal yapısının olmasıdır. Atipik stromalı polip tipi ise çok nadir görülür ve neoplazi ile karıştırılabilir.²⁹

Aslında stromal hücreler atipik ya da anormal görünmelerine karşılık neoplastik özellikler taşımazlar.

v) Bakteriyoloji

Mostafa ve arkadaşlarına göre NP vakalarında, kültürde en sık üretilen bakteri *H. influenza*'dır. *H. influenza*'yı, *Peptostreptococcus* ve *S. pneumoniae* takip etmektedir.⁹⁵ Pitzurra ve arkadaşları ise NP hastalarında en sık *S. aureus*, alfa-hemolitik streptokok ve koagülaz negatif streptokok ürediğini bildirmişlerdir.¹⁰⁵ Van Zele ve arkadaşları ile Bernstein ve Kansal'ın çalışmaları NP olgularında %60'ın üzerinde stafilokok kolonizasyonu olduğunu göstermiştir.^{14,129}

vi) Genetik

Bazı kanıtlar, NP'e genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmesine karşın henüz bu konudaki bilgiler yeterli değildir. NP'li hastalarda % 14'e ulaşan oranda aile öyküsüne rastlanabilmektedir.²⁹ Monozigot ikizlerde NP bildirilmiştir. NP'li hastaların aile öykülerinde % 50'nin üzerinde polip, % 40'ın üzerinde astım görülebildiği de bildirilmiştir.⁷ Ağır astım ve NP ile HLA-A1/B8 arasında ilişki olduğu saptanmıştır.⁷ Molnar-Gabor HLA-DR7-DQA1*0201 ve -DQB1*202 haplotiplerinin NP gelişimi olasılığını arttırdığını göstermiştir.⁹³ Luxenberger ve arkadaşları oldukça nadir görülen HLA-A74 fenotipi ile NP arasında bir ilişki olduğunu yayınlamışlardır.⁸¹ Ancak bu konudaki çalışmaların genel sonucuna göre NP'de tipik bir HLA fenotipi olmadığı görülmektedir.

Son yıllarda geliştirilmiş olan ‘DNA microarray teknolojisi’ ile pek çok genin hücre düzeyinde ifadesi ölçülebilmektedir.⁸⁰ Hastalıklı ve sağlıklı dokularda genlerin ifadesi karşılaştırılarak şüpheli olan ve şüphelenilmeyen patolojik yollar ve mekanizmalar aydınlatılabilmektedir. Liu/Kim ve arkadaşlarının yaklaşık 10500 geni kapsayan çalışması polip dokusunda normal sinüs mukozasına göre 192 genin en az 2 kat fazla, 156 genin ise en az 2 kat az ifade edildiğini göstermektedir.⁸⁰ Çalışmada ifadesi en çok artan genlerin ‘statherin’ (48 kat), ‘prolactin-induced protein’ (24,9 kat), ‘deleted in malignant brain tumor 1’ (30,3 kat), laktoferrin (26,6 kat); en fazla azalan genin de ‘Clara cell 10-kd protein’ (-20,1 kat) olduğu bulunmuştur. Yazarlar çalışmada NP patogenezinde önemli olarak kabul edilen IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF gibi genlerde iki kat bile ifade artışı olmamasını preoperatif kortikosteroid kullanımının etkisine bağlamaktadırlar. Alzheimer gibi hastalıkların patolojik mekanizmaları konusunda önemli bilgiler sunan ‘DNA microarray teknolojisi’ NP konusunda da gelecek vadeden bir aşamadır.

vii) Etiyoloji

Nazal polipler insanlara özgü bir rahatsızlıktır.³⁶ Çok nadiren şempanzelerde NP görülebilir ancak bu durum son 50 yılda sadece 2 kez bildirilmiştir.³⁶ İnsanlara özgü bir rahatsızlık olması insanlar için bir talihsizliktir. Bu durum etiyoloji ve etiyopatogenez çalışmaları için hayvan modelleri kullanılmasını engellemekte, tedavi ve ilaç çalışmalarının sadece insanlar üzerinde yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu durum NP konusunda yeterli yol alınamamasının önündeki en önemli engellerden biridir.

Nazal poliplerin etiyojisinde pek çok faktör ortaya atılmıştır. Bunların bazıları iç (intrinsik) bazıları ise dış (ekstrinsik) etkenlerdir. Bu etkenlerin belki de hiçbirisi (en

azından bazı vakalarda) polip oluşumuna tek başına neden olmamaktadır. Bu etkenlerin farklı kombinasyonları büyük olasılıkla beraber çalışmakta, iç ve dış etkenlerin beraberliği bu karmaşık olaylara sebep olmaktadır.

Geçmişte NP oluşumunda rolü olduğu düşünülen bazı etkenlerin bugün önemli olmadığı anlaşılmıştır. Örneğin eskiden Bernouilli fenomenine göre etmoid mukozanın nazal kaviteye çekilmesinin NP oluşumunda etken olabileceği öne sürülmüştü ancak bu teori artık geçerli kabul edilmemektedir.³⁶ Yine geçmişte polisakkarit değişikliklerinin NP gelişimine neden olduğu öne sürülmüş, ancak polip dokusunda ağırlıklı olarak ödemin varlığı ve kollajende fazla değişiklik olmaması oluşum nedeni olarak öne sürülen polisakkarit teorisini geçersiz kılmıştır.³⁶ NP oluşumundan önce prodromal nezle dönemi gözlenmesi ve bireylerde atopi gözlenmemesi nedeniyle geçmişte NP'a neden olarak vazomotor dengesizlik öne sürülmüş ancak bu da geçersiz bir varsayım olarak kalmıştır.

Aşağıda günümüzde NP gelişiminde önemli kabul edilen etiyolojik faktörler tartışılmaktadır. Allerjik fungal sinüzite (AFS) ise farklı bir bölüm halinde değinilmektedir.

(1) Allerji

Allerji, nazal polipozis etiyopatogenezinde eskiden beri öne sürülmektedir. Eozinofili varlığı, mast hücre degranülasyonu ve yüksek IgE seviyeleri nazal polipozis oluşumunda allerjik mekanizmaların rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yapılan çalışmalar allerjik kişilerde daha fazla polip geliştiğini gösterememiştir.^{7,96} NP'li ve polen allerjili hastalarda, allerjen maruziyeti klinik tablonun şiddetini etkilememektedir.⁹⁶ Ayrıca allerjik olmayan erişkin astımında nazal polipler görülürken, allerjik zeminde gelişen ve rinit ve egzemanın eşlik ettiği çocukluk çağı astımında NP

görülmez.^{7,96} Mevcut kanıtlara göre allerjinin NP gelişimindeki rolü kesin değildir ve önemli olmayabilir.

(a) Solunan allerjenler:

Klinik düzeyde hafif solunum allerjisinin, nazal mukozanın uzun süren enflamasyonu yoluyla NP patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmektedir. Asero ve Bottazzi kontrol grubu olarak kronik sinüzit hastalarını aldıkları çalışmalarında, havayolu allerjenlerine karşı allerjiyi deri testi ile ölçmüşler; kontrol grubunda % 17 olarak buldukları allerji oranının, NP'li hastalarda % 63 olduğunu saptamışlardır.⁵ Çalışmada allerjisi olan NP'li hastalarda *Candida albicans* allerjisinin % 44, mite allerjisinin % 28 oranında olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada karşılaştırma için kullanılan 1128 solunum allerjili hastada, bu oranlar sırasıyla % 1 ve % 14 olarak bildirilmektedir. Çalışma sonucuna göre NP'li hastalarda solunumsal mantar ve mite allerjisi kronik sinüzitlilere ve diğer allerji hastalarına göre çok daha yüksek oranlardadır. Sonuçlara göre bu hastalarda, aksırık ve kaşıntı gibi akut allerjik semptomlar değil sadece burun tıkanıklığı ve uzun süreli akıntı gibi hafif allerjik şikayetler olmaktadır.

Weschta ve arkadaşları AFS özellikleri taşımayan ağır NP'li hastalarda *Aspergillus* sıklığını araştırmışlar ve PZT ile nazal lavaj örneklerinde sadece % 12 oranında bir sıklık oranına ulaşmışlardır.¹³⁸ Buna göre *Aspergillus*'un AFS özellikleri taşımayan NP'li hastalarda önemli bir etiyolojik ajan olmadığı öne sürülmektedir. Asero ve Bottazzi de bu çalışmaya paralel olarak NP olgularında deri testine duyarlılık oranını *Aspergillus* ve *Alternaria* için % 5 olarak bildirmektedir.⁴

(b) Gıda allerjisi :

Gecikmiş tip gıda allerjisinin de NP etiolojisinde önemli bir rolü olabileceği öne sürülmüştür. Pang ve arkadaşları 900 NP hastasında mektupla yaptıkları sorgulama sonucunda, semptomatik gıda allerjisini % 5,9 olarak bulmuşlardır.¹⁰³ Aynı çalışmada 80 NP hastasına ve 36 kontrol hastasına intradermal test uygulanmış; gecikmiş tip gıda allerjisine NP grubunda % 81, kontrol grubunda % 11 oranında rastlanmıştır. Bu sonuçlara göre immünolojik olarak güdümlenen ama IgE aracılı olmayan gecikmiş tip gıda allerjisinin, polip dokusunda enflamatuvar aracılardan salınımına neden olduğu ve NP'in sistemik bir olayın bölgesel sonucu olabileceği düşünülmektedir.

(2) Solunan iritanlar ve zararlı gazlar

Son yıllarda yapılan bir çalışmaya göre, odun sobası kullanımı ve solunan zararlı gazlar ile NP arasında ciddi bir bağlantı olabilir.⁶¹ Odun yakılması sonucunda solunan pek çok solunabilir katı partikül; aldehitler (örneğin formaldehit), nitroz oksitler, karbonmonoksit ve sülfür oksitler gibi gazlar; polisiklik aromatik hidrokarbonlar açığa çıkmaktadır.⁶¹ Formaldehit ayrıca pek çok farklı sanayi dalında kullanılan toksik ajanlardan biridir. 2002 yılında Kim ve Hanley odun sobası kullanımının NP'e yol açabileceğini öne sürmüştür.⁶¹ Yazarlar kırsal bir bölgede yapılan çalışmada, kontrol grubunda % 25 olan soba kullanım oranının NP'li hastalarda % 82 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada sigara haricindeki (mesleki) inhalanlara maruziyetin kontrol grubunda % 13, NP grubunda ise % 47 olduğu bulunmuştur. Bu veriler, NP'in inhalan maruziyeti sonucu gelişebileceğini düşündürmektedir.

(3) Biyofilm oluşumu ve nazal polipozis

Bakterilerin % 99'unun biyofilm içinde bulunduğu ve insandaki bakteriyel enfeksiyonların en az % 65'inde biyofilm oluştuğu düşünülmektedir.¹⁰⁷ Mantarlardan *Candida* türlerinin de biyofilm oluşturabildiği bilinmektedir.²⁵ Henüz NP oluşumu ile biyofilm oluşumu arasında ilişki kuran bir yayın yoktur. Ancak 2005 başlarında KRS ile biyofilmleri ilişkilendiren ilk çalışma yayınlanmıştır.¹⁰⁷ Sadece son 25 yıldır bilinen ve önemi giderek daha iyi anlaşılmaya başlanan biyofilm oluşumunun, NP etiopatogenezinde de yeri olması olasılığı yüksektir. Biyofilm, basitçe yıkamakla dağıtılamayacak şekilde geri dönüşsüz (irreversible) olarak inert veya yaşayan bir yüzeye yapışmış olan ve mikroorganizmaların kendi ürettikleri polimerik polisakkarit matriks içinde oluşturdukları karmaşık bir düzendir.¹⁰⁷ Bu oluşumda oksijen ve besin ihtiyacı azalmakta, atıklar su kanallarıyla atılmakta ve antibiyotiklere direnç sağlanmaktadır.¹⁰⁷ Biyofilm, plazmidler gibi genetik materyallerin, enzimlerin ve diğer moleküllerin değiştirilebildiği ve bakterilerin birbirleriyle kimyasal olarak haberleşebildiği bir ortam sağlar.¹⁰⁷ Günümüzde sepsis ve endokardit de dahil olmak üzere pek çok önemli enfeksiyonun patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiş olan biyofilmlerin biyolojisi dikkatleri üzerine toplamaktadır ve NP'le de ilişkisi olduğunun gösterilmesi uzun sürmeyecektir.

(4) Süperantijenler

Son yıllarda NP gelişimine sebep olan etkenlerin arasında süperantijenler de gösterilmektedir. Konakta yaygın ve toksik enflamatuvar yanıt oluşturan süperantijenler, gıda zehirlenmesi, doku nekrozu ve toksik şok gibi olayların başlıca sorumlularıdır.¹¹⁴

Romatoid artrit, tip 1 diyabet, multiple skleroz, psöriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları, Kawasaki hastalığı, toksik şok sendromu ve atopik dermatit gibi hastalıkların süperantijenlere bağlı olduğu gösterilmiştir.^{14,114} Süperantijenler bağışıklık sistemini çok güçlü olarak uyarma kabiliyetine sahip mikrobiyal toksinlerdir. Süperantijenler antijen sunan hücrelerde (ASH) HLA-II'ye ve T lenfositlerde T hücre reseptörüne aynı anda bağlanarak, antijen spesifitesini yok sayıp ASH aracılı T lenfosit aktivitesine yol açarlar.¹¹³ Süperantijenler vücuttaki tüm lenfositlerin 1/3'ünü edebilirlerken, klasik antijenler 10-100/1.000.000 lenfosit aktive edebilirler.¹⁴ Süperantijenler aynı zamanda klasik antijen etkileri de göstermektedirler. Süperantijenlerden en çok bilinenleri stafilokok (örn. stafilokok enterotoksini B ve toksik şok sendrom toksini-1) kökenlidir.^{113,114,127} Mikoplazma, psödomonas, yersinia, mikobakteriler, streptokok, *Alternaria* mantar ailesi, *A. fumigatus* ve insan retrovirüsleri gibi mikroorganizmaların da süperantijen kaynağı olabildikleri bilinmektedir.^{113,114,127} Bu süperantijenlerin etkileriyle, NP'deki eozinofilik ve lenfositik enflamasyona yol açabilen IL-4, IL-5, IL-13, IFN-gama üretiminde artış olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Schubert, tip-1 aracılı hipersensitivite, genetik mutasyonlar ve Th1/Th2 disregülasyonu gibi nedenlerden kaynaklanan immünopatolojik sinyallerin varlığında, süperantijenlerle T lenfosit uyarılmasının bir çoğaltıcı (amplifikatör) görevi üstlenerek enflamasyonun şiddetli ve kronik olmasını sağladığını düşünmektedir.¹¹³ Yazara göre enfeksiyon tipik olarak mukosilier taşıma bozukluğu ve mikrobiyal kolonizasyonla başlamakta, eğer konakta genetik ve immünolojik yatkınlık varsa, süperantijen üretimi ile NP'deki yoğun ve kronik eozinofilik/lenfositik enflamasyon gelişmektedir.

Van Zele ve arkadaşlarının orta meatusta *S. aureus* kolonizasyonunu araştırdıkları yeni çalışmaları NP'deki süperantijen teorisine destek vermektedir.¹²⁹ Çalışmaya göre orta

meatusta *S. aureus* kolonizasyonu oranları kontrol grubunda % 33,3, KRS grubunda % 27,3, NP grubunda ise % 66,7'dir. Tripathi de streptokokal ve stafilokokal toksinlere karşı antikor düzeylerini araştırdığı çalışmasında özellikle antistafilokok toksin antikorları için çarpıcı sonuçlara ulaşmıştır.¹²⁷ Kontrol grubunda bu antikorların hiç olmadığını, NP grubunda ise % 78 oranında bulunduğunu göstermiştir. Gevaert'in çalışması da hem orta meatusta *S. aureus* kolonizasyonunun, hem de stafilokoksik enterotoksinlere karşı IgE varlığının NP'li hasta grubunda, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır.⁴³ Bernstein ve Kansal yaygın NP'li hastalarda mukus örneklerinde % 60 oranında enterotoksin üreten *S. aureus*'a rastlamışlar ve 3 farklı süperantijeni (enterotoksin A, enterotoksin B, toksik şok sendrom toksini-1) izole etmişlerdir.¹⁴

(5) Viral enfeksiyon

Nazal polipozisde patogenetik mekanizmaları harekete geçiren etkenin virüsler olabileceği ortaya atılmıştır. NP'de deri ve mukoza için proliferatif ve neoplastik etkiler gösterebilen HPV'nin etiyolojik rolü araştırılmış, ancak bu konuda elde edilen kanıtlar HPV'nin NP ile ilişkisi olmadığını göstermiştir.⁴⁹

Sclano, fibroblast-ilişkili retrovirüs olarak adlandırdığı bir lentivirüs ile lamina propriadaki fibroblastların enfeksiyonunun etiyolojik faktör olduğunu düşünmektedir.¹¹⁸ Teoriye göre enfekte fibroblastlar bir viral zar glikoproteinini salgılamakta ve kişi eğer buna Th1 ağırlıklı yanıt verirse dirençli, Th2 ağırlıklı yanıt verirse duyarlı olmaktadır. Th2 yanıtında, mast hücre degranülasyonu ve eozinofil istilası gibi enflamatuar hadiseler olmakta; bunların salgıladığı aracı moleküller fibroblast proliferasyonunu ve protein

sentezini tetikleyerek kısır döngüye yol açmaktadır. Yazara göre kortikosteroidler, viral antijen kaynaklı kısır döngüyü kırarak yararlı olmaktadır. Ancak astım ve ülseratif kolit gelişimi için de öne sürülen bu teoriyi destekleyen hiçbir kanıt yoktur.¹¹⁸

viii) Patogenez

Nazal polipozis oluşum basamaklarında yer alan bazı önemli mekanizmalar, olaylar ve önemli moleküller aşağıda maddeler halinde anlatılmaktadır. Bu mekanizmalar (büyük olasılıkla) NP'de farklı nedenlerin tetikleyebildiği ortak gelişim basamaklarıdır.

Nazal poliplerle ilişkilendirilmiş sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri tablo 3'te özetlenmektedir.^{68,96} Bunların önemli olan bazılarının oluşum basamaklarındaki rolüne aşağıda değinilmektedir.

Tablo 3. NP patogenezinde önemli olduğu düşünülen sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri^{68,96}

Sitokinler	IL-1 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-8 IL-10 RANTES IFN-gama	Kimyasal araçlar	vazoaktif aminler prostoglandinler lökotrienler kininler esterazlar heparin histamin
Adezyon molekülleri	ICAM-1 VCAM-1 e-selektin p-selektin VLA-4	Büyüme faktörleri	TNF-alfa TNF-beta GM-CSF PDGF VEGF

(1) Sıvı-elektrolit geçişinin bozulması

Nazal polipozisin oluşumunun erken basamaklarında ödem ve yoğun hücre infiltrasyonuna bağlı artmış doku basıncının sonucunda, yüzey epitelinde rüptür olduğu ve lamina proprianın prolapsusunun gerçekleştiği öne sürülmektedir.⁷ Poliplerde yoğun ekstraselüler sıvının varlığı, sıvı ve elektrolit geçişinde bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Nazal poliplerdeki venüllerde, endotel hücreleri arasındaki bağlantıların (junction) açık olduğu ve polip dokusunda degranüle olmamış çok sayıda mast hücresi olduğu gösterilmiştir.¹³² Açık hücrelerarası bağlantılardan gerçekleşen kaçağın en önemli nedeni, büyük olasılıkla mast hücrelerinden salınan damar geçirgenliği ile ilgili ajanlardır.

Bernstein ve Yankaskas polip dokusundan ve konkadan aldıkları örnekleri karşılaştırdıklarında, polip epitelinde konkak epiteline göre sodyum absorpsiyonu ve klor permeabilitesinde artış olduğunu saptamışlardır.¹⁵ Bu durum epitel hücresi yoluyla submukozal alana su ve tuz geçişini ve interstisyel ödemi kolaylaştırmaktadır. Bernstein, bu sonuçlar üzerine nazal poliplerdeki anormal konsantrasyonda bulunan enflamatuar medyatörlerin sodyum ve klor kanallarının çalışmasını arttırdığını ve iyon akımı modülasyonu ile su tutulumu ve ödeme yol açtığını öne sürmektedir.¹³

Bu sonuca pek çok enflamatuar aracı sebep olabilir ve en çok bilineni de histamindir. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ise damarsal geçirgenlik artışında, histamine göre 50.000 kat daha potent bir aracıdır.¹⁴⁰ Hem anjiyogenezin hem de damar geçirgenliğinin artması için histaminden daha potent bir medyatör olan VEGF'nin, polip dokusundaki degranüle olmamış mast hücrelerinde yoğun olarak bulunabildiği gösterilmiştir.¹⁴² Yang ve arkadaşları VEGF'nin polip dokusundaki damar endotelindeki ifadesinin, alt konkaya göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.¹⁴⁰ Nakagawa ve

arkadaşları, damarsal geçirgenliği değiştirebildiği bilinen fibronektinin, polip dokusunda lamina propriadaki yoğun ödemle ilişkisi olduğunu saptamışlardır.⁹⁸

Nazal polipoziste, sıvı-elektrolit geçişini düzenleyen önemli klor kanalı proteini olan CFTR'nin anormal lokalizasyonu da bildirilmiştir.⁵¹ Normal mukozal hücrelerde apikal pozisyonunda yerleşen CFTR, NP epitel hücrelerinde normal apikal yerleşimini kaybetmekte, dağınık ve rastgele sitoplazmik yerleşim göstermektedir.⁵¹ Bu durum NP'de görülen ödemin nedeni olabilir ya da NP'de görülen enflamatuvar olaylar ve yeniden şekillenme (remodeling) sonucu oluşmuş olabilir.⁵¹ Her ne olursa olsun bu durum sıvı-elektrolit geçişini bozmaktadır.

Eozinofiller de sıvı-elektrolit dengesinin bozulmasına doğrudan katkı sağlarlar. Eozinofil degranülasyon ürünü olan MBP ve diğer proteinler sadece NP epitelinin bütünlüğünü bozmakla kalmaz, lamina propriaya sodyum ve su akışını da hızlandırır.¹⁴

Sıvı-elektrolit geçişi bozukluğu teorisini destekleyen bir bulgu da polip dokusunda guanilin ve üroguanilin ifadelerinin azaldığını bildiren bir çalışmada elde edilmiştir.⁷⁹ Guanilin ve üroguanilin, küçük peptidler olup sıvı-elektrolit geçişinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır.⁷⁹ Lee, ilk olarak ince barsak ve idrarda saptanan guanilin ve üroguanilin nazal polip dokusunda, nazal mukozaya göre azaldığını belirlemiştir.⁷⁹

Kistik fibrosisde NP, sıvı-elektrolit metabolizmasındaki bozukluktan dolayı gelişir.⁹⁶ Normal nazal mukozada net sodyum absorpsiyonu ve çok az klor sekresyonu gözlenirken, KF olgularında siklik AMP kontrollü klor kanalları yoktur ve sodyum kanallarının regülasyonu bozuktur.⁹⁶ KF'de artmış sodyum ve azalmış klor sekresyonu, interstisyel alana su kaçması nedeniyle mukusun dehidratasyonuna neden olur.⁹⁶

(2) Lokal doku hipoksisi

Nazal polipozisin oluşumunun erken basamaklarında, hipoksinin harekete geçirdiği VEGF'nin önemli olduğu öne sürülmüştür. Shu ve arkadaşları nazal polip mukozası ile alt konka mukozasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, proenflamatuar araçların ve hipoksinin NP mukozasında VEGF mRNA ifadesini daha fazla arttırdığını göstermişlerdir.¹²² Aynı çalışmaya göre hipoksi etkisi altındaki polip dokusunda VEGF protein düzeyi de alt konka dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar hipoksinin ve neden olduğu enflamatuar uyarının, en güçlü damar geçirgenlik artışı sağlayan ajanlardan biri olan ve aşırı doku ödeme neden olan VEGF yoluyla polip oluşumunun erken dönemlerinde önemli olduğunu öne sürmektedir.

(3) Matriks Metalloproteinazlar

Polip dokusunun oluşumu ve gelişimi ekstraselüler matriksin yeniden şekillendirilmesini (remodeling) gerektirir. MMP'lar çinko ve kalsiyum bağımlı olan ve kollajen tip 1, kollajen 4, kollajen 5, laminin, elastin gibi bağ dokusu elemanlarının hemen tümünü yıkabilen bir endopeptidaz ailesidir.¹⁶ MMP-1 (interstisyel kollajenaz) ve MMP-2 (jelatinaz-A) bağ dokusu hücrelerince üretilirken; MMP-9 (jelatinaz-B) monositler, bağ dokusu hücreleri ve tümör hücrelerince üretilmektedir.¹⁶ MMP ailesinin NP ile pek çok benzerlik taşıyan astımda damar geçirgenliği artışı, ödem, hücre göçü, yeniden şekillendirme ve fibrosisten sorumlu olduğu bilinmektedir.¹⁶ MMP-2'nin polip dokusunda mevcut olduğu, mukozal kontrol örneklerinde ise olmadığı gösterilmiştir.¹⁶ MMP'ların polip gelişimi sırasında bazı enflamatuar araçların uyarısıyla üretildiği; epitel ve endotel bazal membranında bulunan tip 4 kollajen ve laminin yıkımı yoluyla yeniden

şekillendirme, damar geçirgenliği artışı ve ödeme sebep olan mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir.¹⁶

(4) İnterlökinler

İnterlökinler, immün sistem hücreleri tarafından üretilen ve enflamasyonda ve bağışıklık sisteminde hücre fonksiyonlarını, proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkileyerek önemli roller üstlenen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bağışıklık sisteminin parçası olmayan fibroblast, endotel ve epitel hücreleri de enflamatuar reaksiyonlar sırasında interlökin üretebilirler.¹ Bu moleküllerden bazıları NP patogenezinde önemlidir.

(a) IL-4

IL-4'ün, polip oluşumuna neden olan enflamatuar aracı akışında (cascade) önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Bradley ve Kountakis NP'li ve NP'siz KRS hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, IL-4 ile 24 saat muamele sonrasında NP'li hasta grubunda TGF-beta transkripsiyonunun diğer gruba göre 3,2 kat daha fazla arttığını göstermişlerdir.¹⁸ Yazarlar IL-4'ün enflamatuar hücrelerde IL-4 reseptörü aracılığıyla TGF-beta sentezlenmesine neden olduğunu; TGF-beta'nın da fibroblast çoğalması ve bol miktarda hücre dışı madde sentezi yoluyla, NP oluşumundaki basamaklardan biri olan submukozal stroma proliferasyonunu sağladığını öne sürmektedirler.¹⁸

(b) IL-5

Eozinofilinin gelişiminde IL-5 merkezi bir rol oynar. Allerjik rinit, allerjik astım ve NP gibi kronik eozinofilik hastalıklarda IL-5 önemlidir.⁶⁷ Eozinofiller özel IL-5 reseptörleri taşıyan yegane lökositlerdir.⁶⁷ Enfeksiyöz sinüzit olgularında ve normal kontrollerde görülmeyen yüksek IL-5 düzeylerinin NP olgularında saptanması, IL-5'in eozinofilinin baskın olduğu NP'de kilit bir rolü olduğunu göstermektedir.^{67,96} IL-5'in başlıca kaynağı Th2'dir ancak IL-5 mast hücreleri ve eozinofillerce de üretilir.⁶⁷ Dolayısıyla IL-5 eozinofiller için muhtemelen aynı zamanda otokrin bir düzenleyicidir. IL-5 eozinofillerin yaşam süresini uzatır ve anti-IL-5 antikorları ile eozinofil apoptosisi uyarılabilir.⁶⁷

(c) IL-8

IL-8 enflamatuar ve neoplastik olaylardaki lökosit aktivasyonu ve neovaskülarizasyonda potent bir araçtır.¹ IL-8 diğer bazı aracı moleküllerin de etkisiyle polimorfonükleer lökositler (PMNL), ya da spesifik olarak eozinofiller/T-lenfositler için kemotaktik rol üstlenebilir.¹ IL-8'in polip dokusundaki enflamatuar hücrelerde, epitel ve endotel hücrelerinde kontrollere göre çok daha yüksek miktarda olduğu gösterilmiştir.¹ IL-8'in NP'de görülen eozinofiliden sorumlu araçlardan olduğu, mukozal kronik enflamasyonun progresyonuna katkıda bulunduğu ve hastalık sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.¹ Bundan dolayı tedavi girişimleri için de potansiyel bir hedefdir.

(5) Müsin üretiminde artış

Nazal polipozisli KRS olgularında, polip dokusundaki goblet hücrelerinde enflamatuar araçların etkisiyle ortaya çıkan müsin üretimindeki artış, patolojinin devam etmesini kolaylaştıran bir ortam sağlamaktadır. İnsanlarda tanımlanmış 13 müsin geninden MUC8'in polip dokusunda daha fazla ifade edildiği; MUC8 geninin ifadesinde TNF-alfa, IL-1beta, LPS, IL-4, PAF gibi nazal polipoziste rolü olan araçların etkisiyle artış olduğu; polip dokusunda kontrollere göre intrasitoplazmik müsin miktarında artış olduğu gösterilmiştir.¹¹⁹

Eozinofil kökenli eozinofilik katyonik protein, nazal polip dokusunda mukus üretimini arttırmaktadır.¹⁴

(6) Antienflamatuar etkinlikte azalma

Nazal polipozis oluşumunda enflamasyonun yanında antienflamatuar etkinlikte azalmanın da rolü olabilir. Antienflamatuar ajanlardan uteroglobulinin yaygın antienflamatuar etkinliği olduğu (lökosit kemotaksisi, fosfolipaz ve proenflamatuar sitokinlerin inhibisyonu gibi) ve uteroglobin kaynaklı peptidlerin bugüne kadar tanımlanmış en güçlü antienflamatuar ajanlar arasında yer aldığı bilinmektedir.⁹ Bu peptidlerden birinin allerjik konjunktivitinin hayvan modelinde başarıyla denendiği bildirilmiştir.⁹ Polip dokusunda uteroglobin ifadesinde azalma olduğu saptanmıştır.⁹

(7) Antimikrobiyal bağışıklık yanıtında lokal dengesizlik

Bakteriyal ve fungal kültürleri pozitif olan nazal polipozisli hastalarda, efektör hücrelere giden aktivasyon ve deaktivasyon sinyalleri arasında lokal dengesizlik olduğu

gösterilmiştir.¹⁰⁵ Bunun mikrobiyal patojeniteye ve lokal bağışıklık yanıtının oluşumuna etki ettiği düşünülmektedir. Effektör fagositlerde antifungal aktiviteyi negatif yönde etkileyen IL-10'un fungal kolonizasyonlu NP hastalarında üretiminin arttığı gösterilmiştir.¹⁰⁵ Ayrıca benzer bulgulara TLR'ler için de ulaşılmıştır.¹⁰⁵ TLR'ler immün sistem hücreleri üzerinde yer alan ve Th hücrelerinin enflamatuar aktivitelerini kontrol altında tutan bir memeli hücre reseptör ailesidir. Bazı TLR'ler belirli patojenlere güdümlü immün sistem hücrelerini özel olarak programlayabilmektedir. Mikrobiyal kolonizasyonun olduğu NP hastalarında TLR2, TLR3 ve TLR4'ün ifadesinde azalma olduğu belirlenmiştir.¹⁰⁵ *Aspergillus* türlerinin tanınmasında ve bunlara karşı bağışıklık yanıtı geliştirilmesinde TLR2 ve TLR4 görev almaktadırlar.¹⁰⁵ Ayrıca iki reseptörden birinin yokluğunda PMNL'lerin konidiosidal aktiviteleri bozulmaktadır.¹⁰⁵ Bu bilgilerin ışığında, TLR'lerin ifadesindeki bozulma mantar kolonizasyonunda ve/veya enfeksiyonunda patojenik bir rol oynayabilir.

(8) Araşidonik Asit Metabolitleri

Polip dokusu araşidonik asit metabolitleri açısından da incelenmiştir. Nazal poliplerde, araşidonik asit metabolizmasının sikloksijenaz yolundan çok 5-lipooksijenaz yolu önemli gibi gözükmektedir.⁵² Polip dokusunda lökotrien (LT) C4'ün biyolojik olarak aktif metabolitleri olan LTD4 ve LTE4'ün kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir.⁵²

Araşidonik asit metabolizmasındaki değişiklikler aspirin intoleransında sık olarak görülen yaygın nazal polipozisin de nedenidir.⁶⁵ Aspirin intoleransında, sikloooksijenazın aspirin tarafından inhibisyonu sonucu lökotrienlerin ve diğer mediatörlerin eozinofillerden ve mast hücrelerinden salınımı klinik tabloya neden olmaktadır.⁶⁵

(9) Enflamatuar hücre infiltrasyonu

Nazal polipozisde eozinofiller başta olmak üzere, lenfositler, mast hücreleri ve plazma hücrelerinden oluşan hücre infiltrasyonu tipiktir.^{7,112} Nazal poliplerdeki infiltrasyonda en önemli ve belirgin hücre eozinofildir.^{13,68,94,110,123} Aspirine duyarlı hastalarda eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu diğer hastalara göre belirgin olarak daha yüksektir.⁶⁵

Nazal polipozisdeki eozinofilin gelişiminde ICAM-1 , VCAM-1, IL-4, IL-5, IL-8 ve eotaksin önemlidir.^{1,7} Bunlar arasında özellikle IL-5'in merkezi bir rolü olduğu öne sürülmektedir.⁶⁸ IL-5 kemik iliğinde eozinofil üretimini, göçünü ve endotele yapışmasını; IL-4 ve IL-4'ün (ve diğer bazı aracılarn) etkisiyle sentezi artan VCAM-1 ise eozinofillerin hedef organdaki vasküler endotele VLA-4 ve p-selectin reseptörleri yardımıyla tutunmasını sağlamaktadır.^{1,7} Enflamatuar aracılarca uyarılmış endotel hücresinin ürettiği ICAM-1, uyarılarak beta-2 integrin, LFA-1 ve Mac-1 gibi yüzey algılayıcılarını salgılayan eozinofillere bu reseptörlere tutunarak yapışmayı sağlar.¹¹⁰ Diğer kemokinlerin (TNF-alfa, IF- gama, IL-1, IL-13) de yardımıyla IL-8 eozinofiller için kemotaktik rol oynar.^{1,110} ICAM-1 ve VCAM-1'in nazal polip dokusunda yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir.^{7,110} Eotaksin eozinofiller için seçici bir kemoatraktan moleküldür.¹⁰¹ Polip dokusunda yer alan fibroblastlarda LPS, IL-1beta ve TNF-alfa ile uyarılma sonrası eotaksin gen ifadesi ve protein üretiminde artış olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹

Fibronektin adezyonu, eozinofil birikimi ile işlerliğini arttırmakta ve eozinofil ömrünü uzatmaktadır.⁹⁸ NP'de eozinofili ile fibronektin varlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.⁹⁸ Eozinofilin gelişimine ve eozinofil degranülasyonuna Ig'ler de katkı

sağlarlar. Polip dokusundaki eozinofilinin oluşumu ve eozinofil degranülasyonunda IgE ve IgG'nin rolü olabileceği gösterilmiştir.¹²³

Polip dokusundaki lenfosit infiltrasyonu periferik kana göre farklılık göstermektedir. Bernstein ve arkadaşları polip dokusundaki Th1/Th2 oranının ve salgıdıkları enflamatuar aracılardan periferik kana göre farklı olduğunu göstermişlerdir.¹² Yazarlar polip dokusundaki lokal immün sistemin özel ve farklı olduğunu ve lenfositlerin periferik kanın yanında orofarenks ve nazofarenksten gelerek bölgeye yerleşmiş olabileceğini düşünmektedir.¹²

Nazal polipozisdeki hücre infiltrasyonunda plazma hücreleri de görülmektedir. Ancak NP'de görülen plazma hücrelerinin IgE değil, IgA sentezledikleri saptanmıştır.¹¹² Bu hücrelerdeki IgA sentezinin IL-10 ve TNF-alfa aracılı olduğu ve CD95-aracılı apoptosise duyarlı olmadıkları gösterilmiştir.¹¹² Buna göre NP gelişiminde, IgE aracılı hipersensitivite gerekli ya da önemli olmayabilir.

Nazal polip dokusunda belirgin ve yaygın mast hücre degranülasyonu izlenmektedir.⁹⁶ GM-CSF, IL-6 ve IL-8 mast hücre kemotaksisi ve aktivasyonunda rol oynarlar.⁹⁶ Polip dokusundaki serbest histamin konsantrasyonu da tüm diğer dokulardan yüksektir ve polip dokusundaki ödemde serbest histamin miktarı ölçülebilir düzeydedir.⁹⁶

(10) Bağışıklık ayrıcalığı

Fas ve Fas-ligand (Fas-L) arasında ilişki ile gerçekleşen apoptosis, fonksiyonel organ gelişiminde, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi patolojik durumlarda önemli bir mekanizma olarak tanımlanmıştır.³⁹ Fas, lenfositler ve nötrofillerin de aralarında bulunduğu bazı hücrelerde ifade edilirken; Fas-L aktive T hücreleri, dalak ve timusta ifade

edilir.³⁹ Fas-L'nin göz, testis ve beyin gibi lenfoid olmayan dokularda ifadesi bu dokulara bağışıklık ayrıcalığı sağlayabilmektedir.³⁹ Fas-L, hepatoma ve melanoma gibi tümörlere de bağışıklık ayrıcalığı sağlayabilmektedir.³⁹ Bu tümörlerde Fas-aracılı ölümden kaçmak için Fas molekülünün ifadesinde azalma olduğu gibi, hücre yüzeyinde Fas-L ifadesi yoluyla aktive lenfositleri öldürme yeteneği de mevcuttur.

Aspirine duyarlı ve NP'li hastalarda yapılan bir çalışma bu hasta grubunda eozinofillerde Fas ifadesinin azaldığını göstermiştir.¹⁴¹ Bu bulgu aspirine duyarlı NP vakalarında eozinofil ölümünün düzenlenmesinde bozukluk olduğunu göstermektedir. Bu bulgu aspirine duyarlı hastalardaki daha yoğun eozinofiliyi açıklayabilir.

Lokal çevre tarafından salınan enflamatuar aracılarda beslenen ve büyüyen polip dokusunda, Fas-L proteininin konka mukozasına göre belirgin olarak daha fazla ifade edildiği belirlenmiştir.³⁹ Eğer NP'de Fas-L ifadesi bağışıklık sisteminden kaçmak için kullanılan bir yol ise, Fas-L aracılı öldürmeye duyarlı olmayan lökositleri kışkırtabilecek farmakolojik ajanlar NP'lerin immünolojik yanıtınlığını kırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca Fas-L üretimini azaltan ve Fas-L aracılı sitotoksiteyi baskılayan deksametazon ve all-trans-retinoik asit gibi ilaçlar tedavide yarar sağlayabilir.

(11) Apoptotik aktivitede azalma

Aspirin intoleransına bağlı NP olgularında diğer NP gruplarına göre apoptotik aktivitede azalma olduğu saptanmıştır.⁶⁵ Bu bulgu aspirine duyarlı hastalardaki yaygın polipozis ve sık rekürrensi açıklayabilir.

ix) Tanı

Nazal polipler kolay tanınabilen oluşumlardır. Soluk renkleri, zayıf kanlanmalarından ileri gelir. Tekrarlayan enflamasyon ve travmalar nedeniyle, renkleri kırmızıya dönebilir. Genellikle çift taraflı olmakla beraber tek taraflı da olabilirler. Ancak tek taraflı olgularda inverted papilloma ve maligniteyi ekarte etmek için biyopsi almak gereklidir. Nazal poliplere iki yaşından büyük çocuklarda da rastlanabilir. Nazal poliplere 2 yaşından önce rastlanması durumunda meningosel veya ensefalosel mutlaka ekarte edilmeli ve kafa tabanının radyolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır. 10 yaşından önce rastlanan NP'ler genellikle KF ile ilişkilidir.

Nazal polipozisde en sık görülen semptomlar koku alma bozukluğu ve burun tıkanıklığıdır.^{37,54} Ayrıca burun akıntısı, aksırma, baş ve yüz ağrısı, horlama, tat bozukluğu, kaşıntı gibi şikayetlere de rastlanmaktadır.^{29,37,54,105}

NP olgularında hastalığın ağır seyrettiği ve uygun ve zamanında tedavi uygulanmayan olgularda nadiren burun çatısında harabiyet ve Woakes sendromu (kemik destrüksiyonu ve hipertelorizm) görülebilmektedir.⁶⁸ Uzun süre tedavi almayan olgularda poliplerin aşırı büyümeleri nedeniyle nadiren hastalar solunum sıkıntısıyla bile başvurabilirler ve NP nedeniyle acil trakeotomi bile bildirilmiştir.⁷⁰

x) Tedavi

Nazal polipozis kronik seyirli ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. NP'de mental sağlık durumu, fiziksel sağlığa göre daha fazla etkilenmektedir.² NP'in yaşam kalitesini kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı ve astıma

göre daha çok bozduğu gösterilmiştir.² Günümüz olanaklarına göre tedavide en gerçekçi amaç düşük morbidite ile hasta için en uzun asemptomatik süreyi sağlamaktır.

Nazal polipozis için tedavi seçenekleri takip, medikal tedavi, allerjinin tedavisi, cerrahi tedavi ve kombine yaklaşımları içerir. Tedavi öncelikle konservatif olmalıdır. Çoğu otör ilk olarak KS tedavisini önermektedir. Önerilen tedavi oral prednizolon ya da deksametazondur.⁸⁸ Cerrahi sırasında sadece nazal kavite ile sınırlı polipektomi ya da paranasal sinüsleri içeren geniş bir işlem uygulanabilir. Ancak ideal sonuç veren bir tedavi şekli henüz yoktur. Kullanılan ilaçlar yan etkilere sahiptir ve postoperatif nüksler ile sık karşılaşılmaktadır.

NP tedavisinde, sistemik KS ve cerrahinin kısa dönemde semptomları düzeltmedeki etkinliği aynıdır.² Prospektif ve randomize bir çalışmada iki haftalık sistemik KS uygulaması ve cerrahinin yaşam kalitesi üzerinde kısa dönemde (6. ve 12. aylarda) eşit derecede olumlu etki yaptığı ve yaşam kalitesini normal popülasyon seviyesine getirdiği gösterilmiştir.²

Tedaviye nazal irrigasyonun eklenmesi genellikle ihmal edilmektedir ve hastalarda semptomatik bir rahatlık sağlayabilir.²⁰

(1) Medikal tedavi

(a) Kortikosteroidler

Kortikosteroidler NP tedavisinde en önemli ilaçlardır. Topikal veya sistemik olarak kullanılabilirler. Primer tedavi amaçlı kullanımları yanında ameliyat sonrası nüksleri önlemek için de kullanılabilirler. Topikal KS'lerin nazal polipozisin tedavisinde yararlı oldukları gösterilmiştir.⁷ Ayrıca topikal KS'ler postoperatif rekürrensi ve revizyon

cerrahisi gereksinimini azaltmaktadır.⁷ Topikal KS'ler damla ya da sprey formunda kullanılmaktadır. Uygun topikal ajanlar flutikazon propiyonat, mometazon furoat, triamsinolon asetonid, budesonid, beklametazon bipropiyonat ve flunisoliddir.⁹⁰ Damla formlarının orta meatusa daha fazla ulaşabildiği düşünülmektedir. Damla formunda kullanırken hasta sırtüstü yatıp başını geriye doğru sarkıtmalıdır. Topikal KS uygulamaları sistemik uygulamalara göre daha güvenilirdir.⁹⁰ Nazal uygulamaların hipotalamopitüiter aksı bozmadığı, kemik mineral dansitesini etkilemediği, katarakt ya da glokom oluşumuyla önemli bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.⁹⁰ Ancak pediatrik vakalarda büyüme üzerine etkileri hala açık değildir.⁹⁰ Sistemik KS uygulamaları NP'de kısa sürede dramatik gerilemeye yol açmaktadır. Bu yüzden 'medikal polipektomi' olarak adlandırılır. Ancak yan etkiler nedeniyle sadece kısa süreli kullanılabilirler ve ikinci uygulamadan önce ara vermek gereklidir. KS yan etkileri tablo 4'de özetlenmektedir.⁷²

Tablo 4. KS'lerin yan etkileri⁷²

Sıvı-elektrolit dengesi	Sodyum retansiyonu Sıvı retansiyonu Konjestif kalp yetmezliği Potasyum kaybı Hipokalemi alkaloz Hipertansiyon Artmış kalsiyum atılımı	Nörolojik	Psödotümör serebri Konvülsiyonlar Vertigo Baş ağrısı Psişik düzensizlikler
Kas-iskelet sistemi	Kas güçsüzlüğü KS myopatisi Kas kitlesi kaybı Osteoporoz Tendon rüptürü Vertebral kompresyon kırıkları Femur başı aseptik nekrozu Humerus başı aseptik nekrozu Uzun kemiklerde patolojik kırıklar Epifiz plaklarında erken kapanma	Endokrin	Menstrüal düzensizlikler Cushing benzeri durum gelişmesi Sekonder adrenokortikal ve pitüiter yanıtızlık Çocuklarda büyümenin baskılanması Azalmış karbonhidrat toleransı Latent diyabetes mellitus manifestasyonları Diyabetiklerde insülin ya da oral antidiyabetiklere ihtiyacın artması
Gastrointestinal sistem	Peptik ülser Pankreatit Abdominal distansiyon Ülseratif özefajit Aspartat ve alanin aminotransferazlarda yükselme	Oftalmik	Posterior subkapsüler katarakt Artmış göz içi basıncı Glokom Egzoftalmus
Dermatolojik	Yara iyileşme bozuklukları İnce, hassas cilt Peteşi ve ekimozlar Yüzde eritem Terlemede artma	Diğer	Ürtiker ve diğer allerjik, anafaktik ya da hipersensitivite reaksiyonları Viral, bakteriyel, fungal, protozoal ve helmintik enfeksiyonlara hassasiyet
Metabolizma	Protein katabolizması nedeniyle negatif nitrojen dengesi		

Kortikosteroidlerin NP'de nasıl yararlı olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Allerjik rinit ve astım çalışmaları KS'lerin proenflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, TNF-alfa, GM-CSF), kemokinlerin (IL-8, RANTES, makrofaj enflamatuar proteini-1 alfa'nın, monosit kemotaktik proteininin [MCP]-1, MCP-3, MCP-4, eotaksin), adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, e-selektin), aracı sentezleyen enzimlerin (uyarılabilen nitrik oksit sentetaz, siklooksijenaz-2, fosfolipaz-A2) düzeylerini düşürdüğünü ortaya koymaktadır.⁹ KS'lerin polip dokusunda MCP-4, IL-5, IL-13 ve eotaksin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.¹³⁹ DNA microarray teknolojisi kullanılarak yapılan çalışmalar KS'lerin yüzlerce farklı genin ifadesini değiştirerek etki gösterdiğini göstermektedir. Bu etki sadece proenflamatuar genlerin ifadesinde azalma yoluyla değil aynı zamanda antiinflamatuvar ajanların miktarının artırılmasıyla oluşmaktadır. KS'lerin TGF-beta, uteroglobin (Clara cell protein 16, CC16), aroşidonat 15-lipooksijenaz, IK-sitokin, CD-24 gibi antiinflamatuvar etkinlikleri olan moleküllerin genetik ifadelerini arttırdığı gösterilmiştir.⁹ Kortikosteroidler eozinofil ve lenfosit apoptosisini artırırken nötrofil apoptosisini inhibe etmektedir. Kullanılan KS'e ve doza göre de etki değişebilmektedir. Yani özet olarak; dozuna ve tipine (senetik ya da doğal) bağlı olarak, farklı KS'ler farklı hücrelerde yüzlerce genin ifadesinde farklı değişiklikler yaparak birbirinden tamamen farklı etkiler ortaya çıkarmaktadır. KS tedavisine olumlu yanıt durumunda düzeyi artan uteroglobinin, KS'lerle tedaviye yanıtın ölçümü ve takibinde bir belirteç (marker) olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Kortikosteroidlerin CD34⁺ progenitör hücreden eozinofil farklılaşmasını düzenlediği (engellediği) düşünülmektedir.^{32,62} Kim ve arkadaşları polip dokusunda CD34⁺ hücreleri (eozinofil/bazofil hematopoetik progenitör) taramışlar ve bunların 4 haftalık

topikal KS (budesonid) tedavisi öncesi ve sonrası miktarını ölçmüşlerdir.⁶² Çalışmaya göre KS kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre polip dokusunda bu hücrelerin arttığı gösterilmiştir.⁶² CD34 endotel hücrelerinde de yer almaktadır ve miktarının damar duvarı yapışkanlığı ve enflamatuar infiltrasyonun regülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada KS tedavisi sonrası endotel CD34 düzeyinin artışının saptanması, KS'lerin antienflamatuar bir molekül olan CD34 üzerinden iltihabi infiltrasyonu engellediğini göstermektedir.⁶²

KS'lerin polip dokusunda sitokin ve diğer proenflamatuar moleküllerin ifadesinde azalma yapabildiği gösterilmiştir.⁶ KS'ler, aynı zamanda bir protoonkogen olan ve polip dokusunda bol miktarda üretilen, *c-fos* adlı proenflamatuar transkripsiyon faktörünün ifadesini azaltmak suretiyle bu etkiyi göstermektedir.⁶

Topikal budesonidin polip dokusunda hücrelerarası adezyon moleküllerinin (VCAM-1 ve p-selektin) ifadesini ve eozinofil infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir.¹²⁵ Ancak etki geçicidir ve tedaviye son verildikten 8 hafta sonra durum eski halini almaktadır. Bu sonuç topikal tedavinin uzun süre kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Günlük kısa süreli flutikazon propiyonat burun damlası kullanımının NP tedavisinde plaseboya göre üstün ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Keith ve arkadaşları 12 hafta süreli çift kör çalışmalarında günlük 400 mikrogram flutikazon propiyonat burun damlası uygulamasının, plaseboya göre polip boyutunu küçültmede (%27 - %16) ve burun tıkanıklığını azaltmada (%52- %22) daha etkin olduğunu; bu uygulamanın sistemik kortizol düzeyini etkilemediğini; uygulamanın yan etki olarak sadece bazı olgularda hafif şiddette burun kanamasına neden olduğunu göstermişlerdir.⁵⁸

Bronşial hiperreaktivite ve aspirine duyarlılık durumlarının eşlik ettiği NP olgularında, steroide yanıtızlık oranı yükselmekte ve KS'lerle medikal tedavi uygulamasının başarısı düşmektedir.¹⁷

Steroide dirençli NP olgularında direncin iki farklı glukokortikoid reseptör izoformu (glukokortikoid reseptörleri GR-alfa ve GR-beta) ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.⁹ KS'lere dirençli astım, NP ve ülseratif kolit olgularında GR-beta ifadesinde artma olduğu bildirilmiştir.⁹ KS tedavisi sonrası GR-alfa seviyesinde azalma olduğu (downregulation) gösterilmiştir ve bu durum sekonder KS direncini açıklayabilir.⁹

(b) Makrolidler

Kronik sinüzit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden makrolidlerin, NP varlığında paranazal sinüslerin drenaj ve havalanması yoğun bir şekilde bozulduğu için etkili olamadıkları düşünölmektedir. Ancak pratikte makrolid kullanımının polip boyutunda küçölmeye ve cerrahinin daha az kanamalı geçmesine neden olduğu görölmektedir. Bu durum makrolidlerin antibiyotik etkileri yanında muhtemel antienflamatuar ya da immünregölatör etkilerine bağlanabilir. Gerçekten de makrolidlerin bağışıklık yanıtında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ Roksitromisinin in vitro olarak polip dokusu fibroblastlarının proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir ve roksitromisinin bu yolla dolaylı olarak IL-8 üretimini azalttığı düşünölmektedir.¹⁰⁰

Makrolidlerin eozinofilik enflamasyon durumundaki etkileri henüz nötrofilik enflamasyondaki kadar belirgin ve gösterilebilmiş değildir.¹³⁴ Her ne kadar in vitro çalışmalar makrolidlerin eozinofil apoptosisini arttırdığı ve eozinofil kemotaktik

sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin sentezini azalttığını gösterse de plasebo kontrollü olmayan ve sınırlı sayıdaki klinik çalışmalarda eozinofilinin ya da atopik tablonun hakim olduğu olgularda makrolidlere yanıtın sınırlı olduğu ya da olmadığı görülmektedir.¹³⁴ Makrolidlerin NP gibi eozinofilinin hakim olduğu tablolarda (eğer varsa) etkinliğinin gösterilebilmesi için in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

(c) Antifungaller

Fungusların NP gelişimindeki olası rolü düşünülerek son yıllarda tedavide özellikle topikal antifungal tedaviler denenmeye başlanmıştır. Fakat sonuçlar umut verici değildir. Ricchetti ve arkadaşları topikal steroid ve serum fizyolojikle beraber topikal amfoterisin B verdikleri hastalarında, antifungal uygulamasını başarılı olarak değerlendirmişlerdir.¹⁰⁸ Ancak plasebo kontrollü ve çift kör olmayan çalışmada hem etkinin hangi uygulamaya bağlı olduğu bilinmemektedir hem de çalışma planı zayıftır. Weschta ve arkadaşları çift kör, randomize klinik çalışmalarında topikal amfoterisin B uygulamasının, çalışma grubu hastalarında kontrol grubuna göre semptomları daha da kötüleştirdiği ve uygulamanın etkisiz olduğu sonucuna varmışlardır.¹³⁷ Shin ve Ye serum fizyolojikle ve amfoterisinle irrigasyon uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında irrigasyonun polip dokusunda sitokin ifadesini azalttığını saptamışlardır ancak amfoterisinin serum fizyolojiğe üstünlüğü gösterilememiştir.¹²¹

(d) Diğer ilaçlar

Nazal polipozisin tedavisinde KS'lerin dışında rutin klinik uygulamaya giren bir ilaç henüz yoktur. İntranazal lizin aspirin, IFN-alfa2a, lökotrien reseptör antagonistleri, kapsaisin ve furosemid KS'lere alternatif olarak üzerinde çalışılmış diğer bazı ilaçlardır.⁷

LTD-4 ve LTE-4 (sisteinil lökotrienler), IL-3 veya IL-5'in varlığında eozinofil farklılaşmasını uyardığıdır ve bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukastın eozinofil farklılaşması üzerinde orta derecede etkisi olması söz konusudur.³²

Yeni nesil bir antihistaminik olan desloratadinin in vitro olarak polip dokusunda eozinofil ve mast hücre aktivitelerinin güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Bu etki tüm yeni nesil histamin-1 reseptör antagonistleri (loratadin, setirizin, feksofenadin, terfenadin, azalastin, mizalastin) için tipik olabilir ancak klinik olarak da aynı etkiye ulaşılabilmesi için yüksek doku düzeylerine ihtiyaç vardır ve sadece uzun süreli kullanımla bu düzeylere ulaşılabilir.⁶⁶

Nazal polipozis gelişiminde rol oynayan sıvı-elektrolit metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan ödemin ortadan kaldırılması için iyi bilinen bir diüretik olan ve sodyum absorpsiyonunu azaltan amilorid de sprej formunda topikal steroidlerle beraber kullanılmaktadır.¹⁴ Amiloride, eozinofil kökenli MBP'nin etkilerini inhibe etmektedir.¹⁴

(e) Tedavide potansiyel hedefler ve hedef moleküller

Tedavide potansiyel hedeflerden biri eozinofilide önemli olduğu düşünülen IL-5'dir. Hayvan modellerinde anti-IL-5 antikorları ile önemli bir yan etkiye neden olmadan eozinofil aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir.⁶⁸ NP'de bu antikorların kullanımı, hastalığın kontrolü ve nükslerin önlenmesinde fayda sağlayabilir.

Cerrahi uygulanan ve NP rekürrensi saptanmayan hastalarda IL-5'in yanında IL-1beta düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür.¹³³ Bu iki interlökin nüks gelişiminde önemli bir rol oynuyor olabilir ve özellikle cerrahi sonrası nüksü önlemek için potansiyel hedef olarak düşünülebilir.

Uteroglobulin daha önce değinildiği gibi polip dokusunda azaldığı gösterilen güçlü bir antiinflamatuardır.⁹ KS'lerin NP'deki etkilerinin bir bölümünü uteroglobulin miktarını arttırmak suretiyle gösterdiği düşünülmektedir.⁹ Allerjik konjunktivitinin hayvan modellerinde, uteroglobulin kaynaklı bir peptidin etkin olduğu gösterilmiştir.⁹ NP tedavisinde, KS'lerin yan etkilerinden kaçınmak için uteroglobulin ya da uteroglobulin kökenli peptidlerle, KS'lerle elde edilen etkilerin benzerine ulaşmak mümkün olabilir.⁹

Normal nazal mukozada bulunmayan ve fazla miktarda hücre dışı madde (ekstraselüler matriks) salgılama becerisine sahip myofibroblastların polip dokusunda bol miktarda bulunduğu gösterilmiştir.¹³⁵ NP patogenezinde önemli bir rol üstlenmiş olabileceği düşünülerek, myofibroblastların hedef olarak alındığı yeni tedavi stratejilerinin (örneğin myofibroblast gelişimde önemli olan TGF-beta'ya karşı yeni bulunan anti TGF-beta molekülleri gibi) geliştirilebileceği öne sürülmüştür.¹³⁵

Daha önce sadece sıvı-elektrolit geçişini düzenlediği düşünülen guanilin ve üroguanilinin, hücre çoğalması ve farklılaşmasında da rolü olduğu saptanmıştır.⁷⁹ Bu iki peptidin kolon adenokarsinomu ve NP olgularında ifadesinin azaldığı; kolon adenokarsinomu tedavisinde üroguanilinin apoptosisi uyardığı ve polip gelişimini de yavaşlattığı bildirilmiştir.⁷⁹ Polip dokusunda da ifadesinin azaldığı bilinen bu iki peptid, NP etiyopatogenezinde rol oynuyor olabilir ve potansiyel tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir.⁷⁹

(2) Allerjinin tedavisi

Nazal polipozisde allerjiye yaklaşım konusunda farklı düşünceler vardır. Bazıları NP hastalarında tam bir allerjik değerlendirme ve immünoterapiyi de kapsayan tedavi

şemasını önerirken, diğerleri yeterli kanıt olmadığı gerekçesiyle bu görüşü desteklememektedirler. Ancak allerjik rinit sık rastlanan bir tablodur ve NP ile beraber de bulunabilir. Allerjili NP hastaları tedaviden yarar görebilirler.

Aspirin intoleransı olan hastalarda aspirinin tekrarlayan uygulamalarıyla desensitizasyon yapılmaktadır. Ancak riskli bir tedavi olduğu için çok sık uygulanmaz. Uygulama sonrası oral aspirin alımı ya da intranasal lizin aspirin tatbiki ile nazal semptomlar düzelebilmekte ve rekürrensler azalabilmektedir.⁷

(3) Cerrahi tedavi

Nazal polipektomi uzun yıllardır uygulanmakta ve pek çok hasta tekrarlayan ameliyatlara geçirmektedir. Medikal ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran çalışmaların sonuçlarına göre cerrahinin medikal tedaviye göre sadece sınırlı fayda sağladığının görülmesi, cerrahinin sadece medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda kullanılması fikrini doğurmuştur. Uzun takip süreli bir çalışmada primer cerrahiden 20 yıl sonra hastaların % 85'inde poliplerin, tamamında ise mukozal anormalliklerin saptanması, cerrahinin altta yatan mukozal problemi tamamen çözmediğini göstermektedir.¹³¹ Ancak tedavi sonrası NP hastalarında doku IL seviyelerinde düşme olduğunun saptanması cerrahinin, enflamasyonu kısmen de olsa giderdiğini göstermektedir.¹³³

Uygulanan cerrahi tedaviler, tepe lambası ile basit avülsiyon polipektomilerden, yeni teknolojilerin ve navigasyon sistemlerinin kullanıldığı endoskopik işlemlere kadar değişebilmektedir. Nazal polipozisin cerrahi tedavisiyle ilgili yayınları değerlendirmek bir hayli güçtür. Yayınların çoğu kronik rinosinüzit başlığı altında yapılmıştır ve iyi planlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalar mevcut değildir. Ayrıca bu çalışmalarda

hastalar etiyolojik faktörlere (KF, Samter sendromu gibi) göre gruplandırılmadığı için, çalışma sonuçları güvenilir değildir.

Bazı cerrahlar daha kolay ve etkili buldukları için basit polipektomiye uygulamaya devam etmektedirler. Larsen ve Tos ortalama 57 ay takip süresi sonunda hastaların %65,6'inde tek bir polipektominin, %83,4'inde ise 1 ya da 2 polipektominin yeterli semptomatik kontrolü sağladığını bildirmişlerdir.⁷⁴

Ancak endoskop kullanımı cerrahide iyi bir görüş sağlamakta ve mikrobebrider ile beraber kullanıldığında, polipler temizlenirken anatomik yapıların korunmasını daha mümkün kılmaktadır. Bazı cerrahlar tarafından savunulan görüş bu ekipmanla, sadece nazal kavitenin poliplerden temizlenmesidir. Diğerleri ise özellikle yaygın polipozis vakalarında olmak üzere, tam bir fronto-sfenoetmodektomi ile iyi sonuçlar alındığını savunmaktadır. Bu farklı yaklaşımlar içinde seçim yaparken hastanın ve hastalığın durumu, anatomik nirengi noktalarının korunması, olası komplikasyonların önlenmesi ve hastaya sağlanabilecek en fazla yarar gibi konular akılda tutulmalıdır.

Dufour ve arkadaşları ortalama 6,5 yıl takip süreli prospektif çalışmalarında 60 hastada koku alma bozukluğunda %75, burun tıkanıklığında %62 düzelme bildirmişlerdir.³⁷ Ayrıca burun akıntısı, aksırma ve ağrı şikayetlerinin de azaldığı görülmüştür. Çalışmaya göre uzun takip süresi sonunda hastaların %73'ünün hala bazı nazal semptomları olduğu saptanmıştır. Hastaların %40'ının koku alma bozukluğu, %20'sinin burun akıntısı şikayetleri devam etmektedir. Çalışma sonunda yaygın rekürrens sıklığı %5, anteriorda yerleşimli polip nüksü sıklığı %31,7'dir. Bilateral normal mukoza sadece %10 hastada görülürken, asemptomatik hastalarda bile mukozal ödem görüldüğü bildirilmiştir. Hiçbir intraoperatif komplikasyon ve ciddi postoperatif komplikasyon

bildirilmeyen çalışma sonuçlarına göre yazarlar medikal tedaviye dirençli vakalarda total sfenoetmoidektomiye etkili ve güvenli bir tedavi olarak önermektedirler.

Sık olarak astımla beraber seyreden NP'de cerrahi tedavinin astım tablosunda da iyileşmeye neden olacağı yaygın bir görüştür. Ancak Uri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cerrahi uygulanan NP'li astım hastalarında postoperatif dönemde yaşam kalitesinin artmasına ve astım ilaçlarına olan gereksinimin azalmasına rağmen hastaların astım şiddetinde objektif ya da subjektif bir düzelme olmadığı görülmüştür.¹²⁸ Batra ve arkadaşlarının 17 hastayı kapsayan retrospektif çalışmalarında ise endoskopik cerrahi sonrası astım semptomlarında, FEV₁'de, sistemik steroid kullanımında iyileşme olduğu bildirilmiştir.⁸ Aynı çalışmaya göre aspirine duyarlı hastalarda bu sonuçlar daha az belirgindir. Dufour ve arkadaşları total sfenoetmoidektomi uyguladıkları ve ortalama 6,5 yıl takip ettikleri hastalarında astım tablosunda % 77,4 oranında klinik iyileşme gözlemişlerdir.³⁷ NP'li astım hastalarında cerrahi tedavinin astım tablosuna olumlu katkısının gösterilebilmesi için iyi planlanmış, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

xi) Takip ve prognoz

Nazal polipozis sık nükseden, tedavisine ve takibine uzun süre devam edilmesi gereken bir hastalıktır. Ortalama olarak 5 yıl takip edilen bir hasta grubunda semptomların kontrolü için hastaların %15'inde ikiden fazla cerrahi gereksinimi olduğu görülmüştür.⁷⁵ Vento ve arkadaşları cerrahi uygulanan NP hastalarında, 20 yıl sonra bile %85 oranında polip nüksüne ve % 100 oranında mukozal bozukluklara rastlamışlardır.¹³¹ Yazarlar NP hastalarının ömür boyu takibini önermektedirler.

Nazal polip varlığı KRS hastaları için olumsuz bir faktördür.³¹ NP'li KRS hastalarında NP olmayanlara göre semptomların daha ağır olduğu, cerrahi sonuçlarının daha kötü olduğu, başvuru anındaki hastalık tablosunun daha şiddetli olduğu ve daha fazla oranda revizyon cerrahisine ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.³¹

Aspirin duyarlılığı NP için önemli bir prognostik faktördür.¹³¹ Bu hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, daha sık nüks gelişmekte ve daha fazla ameliyat gerekmektedir.¹³¹

Mostafa ve arkadaşları yaptıkları 100 vakalık retrospektif çalışmada maksiler sinüs tutulumu, sfenoid sinüsün yoğun tutulumu ve pozitif bakteriyel kültürü nüks için prediktif bulmuşlardır.⁹⁵

Proliferatif aktivite de hastalığın seyri hakkında bilgi verebilir. Hassid ve arkadaşları tek polip, yaygın NP, Samter sendromu ile ilişkili NP ve KF ile ilişkili NP vakalarını karşılaştırdıklarında KF grubunda proliferatif aktiviteyi diğer 3 gruba göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.⁴⁵ Bu çalışma KF'li hastalardaki NP'in diğer hastalara göre daha saldırgan bir seyir izleyeceği ve nükslerin de daha erken olacağı konusunda objektif fikir vermektedir.

b. Allerjik fungal sinüzit (AFS) - Eozinofilik Fungal rinosinüzit (EFRS)

i) Giriş

Allerjik fungal sinüzit (AFS), mantarların neden olduğu, tedaviye dirençli, invaziv olmayan ama destrüktif olabilen, klinik ve immünolojik olarak allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) benzeri bir hiperplastik rinosinüzit tablosudur ve son yıllarda saptanma sıklığında artış gözlenmektedir.¹¹⁴ Ancak saptanma sıklığının artmasının insidans

artışından mı, yoksa klinik/teknik olarak ve çabaların artışından mı kaynaklandığı şüphelidir. Allerjik fungal sinüzitin, KRS vakalarının ne kadarını oluşturduğu konusu da tartışmalıdır. Genel olarak ameliyat edilen KRS vakalarının %6-8'sinin AFS olguları olduğu bildirilmekle beraber, yıllar geçtikçe ve mantarları saptamada yeni teknikler kullanıldıkça bu oranın yükseldiği görülmektedir.^{26,41,69,115,120} Mayo Klinik grubundan ve Stammberger'in yer aldığı Graz grubundan son yıllarda KRS hastalarında %90'dan fazla olarak bildirilen AFS (ya da EFRS) sıklığına göre, ya tanı kriterlerinde revizyona gidilmesi ya da KRS hastalarının tamamına yakınının AFS (EFRS) olarak değerlendirilmesi gereklidir.^{19,106} Ancak her iki yayında benzer olan örnek toplama şekli eleştiriye açıktır.

AFS etiolojisinde fungal enfeksiyonun varlığı önemli olsa da hastalık nedeninin invaziv fungal bir enfeksiyon değil, mukoza dışı yerleşimli mantara karşı allerjik/hipersensitif cevap olduğu sanılmaktadır.⁸⁷ AFS fungal rinosinüzitlerin sadece bir alt grubunu oluşturmaktadır. DeShazo'ya göre, fungal rinosinüzitler 3'ü invaziv ve ikisi invaziv olmayan 5 farklı kategoride incelenebilir.³³ İnvaziv olanlar akut nekrotizan fungal rinosinüzit, kronik invaziv fungal rinosinüzit ve granümatöz invaziv fungal rinosinüzittir. İnvaziv olmayan formlar ise AFS ve fungus topudur (sinüs miçetoma). Bazıları kronik invaziv form ve granümatöz invaziv formu sadece kronik invaziv form ve alt grupları olarak değerlendirerek beşinci kategori olarak saprofitik kolonizasyonu almaktadır.^{41,73}

ii) Terminoloji

Paranasal sinüslerin invaziv olmayan eozinofilik fungal hastalığını, türevlerini veya alt gruplarını tanımlamak için pek çok adlandırma kullanılmaktadır. Terminolojinin karışıklığı aynı zamanda hastalığın, etiolojisinin (gerçekten mantar olduğu bile

tartışılmaktadır) ve patogenezinin karmaşıklığını göstermektedir. İnvaziv olmayan eozinofilik paranazal mantar sinüziti ile ilgili bugüne kadar kullanılmış olan adlandırmalardan bazıları şunlardır:

- Allerjik *Aspergillus* sinüziti⁵⁷
- Allerjik fungal sinüzit (AFS)¹⁰⁹
- Eozinofilik fungal rinosinüzit (EFRS)¹⁰⁶
- Allerjik olmayan fungal eozinofilik sinüzit (NAFES)¹⁰⁴
- Allerjik ve fungal olmayan eozinofilik sinüzit (NANFES)¹⁰⁴
- Eozinofilik müsinöz rinosinüzit (EMRS)⁴²
- Sinobronşial allerjik mikozis (SAM)¹³⁰

iii) Tarihçe

Paranasal sinüslerin fungal hastalığı ilk kez 1791 yılında Plaignaud tarafından tanımlanmıştır.²³ AFS ilk kez 1981 yılında Millar ve arkadaşları tarafından paranazal sinüslerin allerjik aspergillozisi olarak bildirilmiştir.⁹¹ Yazıda 5 hastada *A. fumigatus*'a karşı tip 1 IgE aracılı hipersensitivite tanımlanmakta; ABPA ile klinik/histopatolojik benzerliğe ve ABPA'da havayolunda benzeri görülen mantar içeren tipik eksudaya dikkat çekilmektedir. 1983 yılında Katzenstein ve arkadaşları, 113 vakayı taradıkları retrospektif çalışmalarını yayınlamış ve allerjik *Aspergillus* sinüziti olarak adlandırdıkları antiteyi 7 hastada bildirmişlerdir.⁵⁷ 1986 yılında Brummond ve arkadaşları farklı bir mantarın, *Curvularia lunata*'nın, neden olduğu bir AFS vakasını yayınlamışlardır.²¹ Robson ve arkadaşları ilk kez 1989 yılında 'Allerjik Fungal Sinüzit' tanımlamasını kullanmışlardır.¹⁰⁹

Manning ve arkadaşları 1991'de yayınladıkları çalışmalarında AFS'ye neden olan mantarların esas olarak koyu pigmentli (demateceous) mantar ailesine ait olduklarını göstermişlerdir.⁸⁵ 1999 yılında Ponikau ve arkadaşları literatürde yayınlanan AFS vakalarının sayısının 250'den az olduğu bir sırada 210 KRS hastasının 202'sinde (%96) fungal kültürün pozitif olduğunu göstermişler ve opere edilen 101 KRS hastasının 94'üne (%93) AFS tanısı koymuşlardır.¹⁰⁶ KRS hastalarının %10'undan az bir kısmını oluşturduğu düşünülen AFS'nin, yayınlanan ilk büyük prospektif çalışmada bu kadar yüksek bir oranda saptanması dikkat çekicidir. Yazarlar aynı çalışmada eozinofilik enflamasyon varlığında, AFS hastalarının büyük bir kısmında IgE aracılı hipersensitivitenin görülmediğini tespit etmiş ve adlandırmanın AFS yerine 'eozinofilik fungal rinosinüzite' (EFRS) olarak değiştirilmesini önermişlerdir. Bu çalışmanın diğer bir önemi de AFS-benzeri sendrom (AFS özellikleri taşıyan mantar kanıtı saptanamayan hastalık tablosu) önermesini çürütmesi ve bu gruptaki hastalardaki tek farklılığının tanısız çalışmalar sırasında mantarın gözden kaçırılması olduğunu göstermesidir. Ancak çalışmada nazal lavajla materyal toplanması eleştirilmiştir.

iv) Klinik özellikler

Genellikle AFS hastaları genç (3. ve 4. dekad), atopik, bağışıklık sistemleri normal ve hiperplastik sinüzit tablosu olan kişilerdir.^{44,60,114,115,120} Hastalık çoğunlukla asimetric ve yaygın olarak seyretmektedir.¹¹⁴ Hastalarda NP tek ya da çift taraflı olabilmektedir ve genellikle ilk başvuru nedenidir.¹¹⁴ AFS'nin lakrimal keseyi de tutabildiği bildirilmiştir.³⁸ AFS hastalarını diğer KRS hastalarından ayıran özel bir semptom yoktur.⁶⁹ Hastalarda geçirilmiş cerrahi öyküsüne sık rastlanır çünkü hastalığın nüks oranı yüksektir.¹¹⁴ AFS'de

astım, reaktif havayolu tablosu ve aspirin duyarlılığı da sık görülür.^{114,120} Eğer şüpheli bir durum varsa bağışıklık sisteminin değerlendirilmesinin yapılarak (Ig ölçümleri, T-hücre antijenlerine karşı gecikmiş cevabı ölçen deri testleri, protein ve polisakkarit aşılara antikor cevabı) AFS tanısının doğrulanması gerekir.¹¹⁴ Hastalarda periferik eozinofili genellikle yoktur ve artmış eritrosit sedimentasyon hızına genellikle rastlanmaz.¹¹⁵ Serum IgE düzeyleri bazı hastalarda normal olmakla birlikte genellikle yüksektir (1000 IU/ml'yi aşabilir).^{114,116}

Allerjik fungal sinüzit 5 yaşından itibaren pediatrik yaş grubunda da görülmektedir.⁸⁹ Erişkinlerden farklı olarak *Aspergillus* etkenler arasında yer almaz ve hastalık daha unilateral ve asimetrik seyredir.⁸⁹ Ayrıca proptosise ve fasiyal asimetriye (telekantus ve yanakta yassılaşıma gibi) çocuklarda daha sık rastlanmaktadır.⁸⁹

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri genellikle yaygın sinüs hastalığını yansıtır ama hastalık tek ya da iki taraflı olabilir.^{114,115,120} BT'de hiperdens ve hipodens görüntülerden oluşan heterojen bir tabloya rastlanır.¹¹⁶ Hiperdens görünümünün nedeni müsin içerisindeki yüksek protein miktarıdır. Bu görüntü AFS için tipiktir ama patognomonik değildir. MR'da T1 ağırlıklı kesitlerde izointens ya da hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde belirgin olarak hipointens görüntü alınır.¹¹⁶ Bu bulgular T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görüntü veren bakteriyel sinüzitten ayırt etmeyi sağlayabilir.¹¹⁶ AFS'de tutulan sinüste genişleme, orta hat yapılarının (örn septum) karşıya doğru itilmesi, kemik erozyonu sık görülmektedir.^{87,114} Kemik erozyonunun nedeni invaziv mukozal enfeksiyon değil allerjik müsin kitlesinin baskısıdır.¹¹⁶ Kemik erozyonu görülme sıklığı %20 ile %90 arasında bildirilmiştir.¹⁰² AFS kemik erozyonu yoluyla kafa içine (ön, orta ya da arka kraniyal fossa), orbitaya,

pterygopalatin fossaya ve nazofarenkse yayılabilir.¹⁰² Lamina papirasea erozyonu ile intraorbital yayılım proptosis, şaşılık ve görme kaybına; kafa tabanı erozyonu ile epidural intrakraniyal yayılım frontol lob basısı nedeniyle nörolojik semptomlara neden olabilir.^{23,102,114} AFS'nin oftalmik komplikasyonları tedaviye iyi yanıt vermektedir.²³ Bazı hastalarda eş zamanlı olarak akciğerde fungal tutulum olabilmektedir. Her zaman etken fungus *A. fumigatus* olmadığı için artık 'allerjik bronkopulmoner mikozis' olarak adlandırılan akciğer tutulumunun eş zamanlı varlığında tabloya 'sinobronşiyal allerjik mikozis' (SAM) adı verilmektedir.¹³⁰

Ferguson 2000 yılında yayınlanan çalışmasında, klinik ve immünolojik açıdan AFS'den farklı özellikler taşıyan ve 'eozinofilik müsinöz rinosinüzit' olarak adlandırdığı bir antitenin varlığını öne sürmüştür.⁴² Yazara göre mantarın etken olmadığı bu tablo mantara karşı bir hipersensitiviteye değil, sistemik immün disregülasyona bağlıdır. Hipoteze göre AFS'lilerle karşılaştırıldığında EMRS hastaları daha yaşlıdır; erişkin yaşta başlayan astımları vardır; IgE düzeyleri daha yüksektir; daha sık aspirin sensitivesine, IgG eksikliğine ve her zaman bilateral hastalık tablosuna sahiptir. Ancak farklı bir klinik antite olarak EMRS'nin varlığı, yeterli kanıta dayalı olmaması nedeniyle yaygın kabul görmüş değildir ve bu hipotez eleştirilmektedir.

v) Histopatoloji ve mikrobiyoloji

Başlıca histopatolojik özellikler hiperplastik ve ödemli bir mukoza ile lenfosit, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonudur.¹¹⁴ Mukozal nekroz, granülom oluşumu ve dev hücreler görülmez.¹¹⁴ Ekstramukozal allerjik müsin içerisinde, Charcot-Leyden kristallerinden oluşan kalın eozinofilik müsinin kapladığı bol

miktarda eozinofil görülebilir.^{30,114,120} GMS (Gomori metenamin silver) ile boyandığında doku içinde bulunmayan ve sadece müsin içerisinde sınırlı mantar hifleri görülebilir.¹¹⁴

Önceleri esas etiyolojik ajanın *Aspergillus fumigatus* olduğu düşünülmesine karşın en sık etkenlerin *Aspergillus*'un yanı sıra, özellikle *Bipolaris* ve *Curvularia* olmak üzere, *Exserohilum*, *Cladosporium*, *Drechslera*, *Chrysosporium*, *Rhizomucor*, *Nodulisporium*, *Bipolaris* ve *Alternaria* gibi koyu pigmentli (dematiaceus) mantarlar olduğu gösterilmiştir.^{30,41,60,88,106,114} Özellikle direkt mikroskopide *Aspergillus* olarak tanımlanan mantar türlerinin kültürde diğer türler olarak belirlenmesi tiplendirmede mantar kültürlerinin önemini ve direkt mikroskopide tanımlamanın yanlışlığını ortaya koymaktadır.

Hastaların evlerindeki hava örnekleri mantar açısından incelendiğinde, eozinofilik müsin içerisindeki mantar türü ile havadaki mantar türünün aynı olduğu görülmüştür.⁶⁹ Belki de hastalar tedavi edildikten sonra çalıştıkları ya da yaşadıkları ortamda, yine aynı türlerle enfekte olmaktadır. Ancak aynı ortamda bulunan kişilerin hepsinin de hasta olmaması hastalık etiyopatogenezinde bireysel genetik ve immünolojik faktörlerin rolünü düşündürmektedir.⁶⁹

Bazı hastalar AFS tablosunun özelliklerini taşımalarına karşın, bu hastalarda fungal bir kanıt rastlanmamaktadır.^{42,73} AFS'nin tipik özelliklerinden olan eozinofilik müsinin AFS'ye özgü olmadığı ve başka nedenlerden kaynaklanan KRS durumlarında da görülebileceği ileri sürülmektedir.⁷³ Bu tür durumlarda, adlandırmanın allerjik müsin sinüziti ya da eozinofilik müsinöz rinosinüzit (EMRS) olması gerektiği fikri ortaya çıkmıştır.^{42,73} Özellikle Ferguson EMRS olarak adlandırdığı, farklı ve tipik özellikler barındıran bir klinik antitenin varlığını ileri sürmüştür.⁴² Ancak yazarın yeterli delile ve

objektif bulguya dayanmayan önermesi pek çok otorite tarafından reddedilmiştir.⁴² Mantar kanıtının bulunamaması muhtemelen örnek alma şekli, örneğin laboratuara ulaşma şekli ve zamanı, inceleme metodları gibi bazı teknik konulara bağlıdır. Rupa ve arkadaşları mantar tespit oranının artması için eozinofilik mukus ve mukoza ya da polip dokusunun ayrı ayrı incelemeye gönderilmesi ve ayrı ayrı incelenmesini önermektedir.¹¹¹ Bu yapıldığı takdirde şüphelenilen hastalarda mantar kanıtı bulma oranının %50'den %100'e çıktığını bildirmişlerdir. Ponikau ise mantar kültüründe üreme oranlarını KRS'li hastalarda %96, sağlıklı kontrol grubunda % 100 oranında vermektedir.¹⁰⁶ Ayrıca hasta başında KRS grubunda ortalama 2,7, kontrol grubunda ortalama 2,4 farklı mantarın üremesi dikkat çekicidir. Bu yüksek oranlar grubun spesimenin toplanması, işlenmesi ve kültür aşamalarında farklı özel uygulamalar kullanmalarının bir sonucudur. Bir neden de örnek toplama aşamasında sinonazal lavaj kullanılması nedeniyle burun içinde ve vestibülde kolonize olmuş mantarların üremesi olabilir. AFS-benzeri sendrom ve EMRS önermelerini çürüten bir diğer çalışma yine Mayo Klinik grubundan gelmiştir.¹²⁴ 2002 yılında yayınlanan Taylor ve arkadaşlarının makalesinde standart metod olan GMS tekniği kullanıldığında %76 olan fungal hif saptama oranının, kitinaz boyama tekniği kullanıldığı zaman %100 olduğu gösterilmiştir.¹²⁴

vi) İmmünopatoloji

Allerjik fungal sinüzit immünopatogenezi hakkında elde edilen bilgiler hastalığın ABPA'nın sinonazal analogu olduğunu düşündürmektedir.¹¹⁵ Her iki hastalık tablosunda da eozinofilik/lenfositik mukozal enflamasyon, etiyolojik fungal ajana karşı pozitif deri testi, koyu allerjik müsin içerisinde funguslar ve eozinofiller görülmekte; total serum IgE

ve fungal-spesifik IgG düzeyleri yüksek seyretmektedir.¹¹⁵ Total serum IgE düzeyleri AFS hastalarında, ABPA kadar olmasa da genellikle yüksektir ve normal sınırlar ile 3000 IU/ml arasında olabilir.¹¹⁴ IgE düzeyleri ABPA'daki gibi prognostik araç olarak da kullanılabilir çünkü hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olarak düzeyi değişebilmektedir.¹¹⁴ AFS'de fungal etiyolojik ajana karşı tip 1 hızlı hipersensitivite testi sonuçları pozitifdir ancak AFS'deki hipersensitivite ABPA'daki kadar belirgin değildir.¹¹⁴

Hastalığın ABPA'ya olan benzerliği nedeniyle patogenezde ABPA'daki gibi tip 1 ve tip 3 (Gell ve Coombs sınıflandırmasına göre) hipersensitivite reaksiyonlarının rol oynadığı öne sürülmüşse de bu sadece bir hipotezdir ve elde henüz yeterli kanıt yoktur.¹⁰⁶ Allerjik fungal sinüzitin etiyopatogenezinde eozinofillerin yanında nötrofillerin de rolü olduğu gösterilmiştir.⁶⁰ Patogenezde IgE aracılı hipersensitivite dışında IgE aracılı olmayan hipersensitivitenin ve başka mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir.^{30,106} AFS'de saptanan fungal-spesifik IgE'nin hastalık nedeni değil, sadece immün sistemin mantarı tanınmasının bir sonucu olabileceği de öne sürülmektedir.¹⁰⁶ Buna dayanak olarak AFS'li hastalarda IgE aracılı hipersensitivitenin yaygın olmaması ve her mantar allerjisi olan kişide AFS gelişmemesi gösterilmektedir.¹⁰⁶ Manning ve Holman, 8 AFS'li hastada etken mantar olan *Bipolaris*'e karşı deri testi pozitifliği ve serumda spesifik IgE ve IgG pozitifliği bildirmişlerdir.⁸⁴ Aynı yazarlar 15 AFS hastasında eozinofil yıkım ürünlerinin nötrofil elastaza göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu iki sonuca göre AFS'nin, antijenin tetiklediği, eozinofil aracılarının salınmasını içeren geç faz enflamatuar reaksiyonla beraber olan, IgE ve IgG aracılı bir hipersensitivite reaksiyonu olduğunu savunmaktadır. Collins ve arkadaşları ise AFS'li hastaların tümünde sistemik allerjiye rastlanmamasını lokal allerjiye ve IgE üretimine bağlamışlardır.²⁸ Yazarlar müsin

içersinde mantara özel antikorun ilk kez ölçüldüğü çalışmalarında, sadece mukozal düzeyde kalmış lokal allerjinin bazı hastalarda AFS nedeni olabileceğini öne sürmektedirler.

AFS'nin nasıl geliştiğini açıklayan bir teoriye göre önce astım, NP ya da koyu sekresyonlu riniti olan (yani fungusların tuzaklanabileceği üst havayoluna sahip) ve bağışıklık sistemi normal olan atopik bireyler fungal sporları inhale ederler.⁶⁰ Daha önce de değinildiği gibi TLR ifadesindeki bozulmalar kolonizasyonda ve/veya enfeksiyonda rol alıyor olabilir.¹⁰⁵ Bazı hastalar, bu mantarlara hızlı hipersensitivite reaksiyonu ile yanıt verirler ve fungusa özel IgE antikor aracılı mast hücre degranülasyonu gelişir. Mast hücrelerinden ve T-lenfositlerden kaynaklanan LTB₄, LTC₄, PAF, TNF-alfa, IL-4 ve IL-5 gibi araçlar eozinofil ve nötrofil infiltrasyonuna neden olurlar. Toksik eozinofil ve nötrofil ürünleri sonuç olarak doku hasarına ve allerjik müsin oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu bir teoridir ve hastalık patogenezinde fungusa özel IgE antikorlarının rolü kesin değildir. Eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu IgE'den bağımsız olarak farklı bir şekilde gelişiyor olabilir. Mayo Klinik grubu IgE aracılı allerjik reaksiyonun patogenezdaki rolünü reddetmekte ve allerjik müsin yerine eozinofilik müsin, AFS yerine EFRS adlandırmasını önermektedir.¹⁰⁶ Mayo Klinik grubuna göre AFS patogenezinin esasını oluşturduğu öne sürülen mantarlara karşı IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu teorisi geçersizdir.¹⁰⁶ Grup, kendi serilerindeki AFS hastalarının %60'ında IgE aracılı reaksiyon olmadığını göstermiştir.¹⁰⁶ Grup, operasyon sonrası IgE düzeylerindeki düşüşü basitçe antijen yükünün azalmasına bağlamakta, tip-1 reaksiyonlarda görülen mast hücre aktivitesinin ve antihistaminiklerin tedavideki yararsızlığının teoriyi çürüttüğünü savunmaktadır.¹⁰⁶

Allerjik fungal sinüzitin etiopatogenezinde fungal allerjinin rolünü sorgulayan en önemli çalışma Pant ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır.¹⁰⁴ 2005’de yayınlanan çalışma sonuçlarına göre eozinofilik müsinli KRS hastalarında fungal-spesifik IgG ve IgA düzeyleri sağlıklı bireylerden yüksektir ama diğer eozinofilik müsin içermeyen KRS hastalarıyla aynıdır. Fungal spesifik IgG3 düzeyleri de çalışmadaki AFS, AFS-benzeri, allerjik olmayan fungal eozinofilik sinüzit, allerjik olmayan ve fungal olmayan eozinofilik fungal sinüzit alt gruplarında aynı bulunmuştur. Önemli olarak fungal spesifik IgE düzeyleri eozinofilik müsinli ve müsinsiz KRS hasta gruplarında aynı bulunmuştur. Sonuçlara göre eozinofilik sinüzitli hasta grubunda kontrol gruplarına göre IgE ile değil IgG3 ile karakterize bir antifungal yanıt mevcuttur. Eozinofilik müsinli KRS grubunda mantar allerjili kontrollere göre IgE düzeylerinde yükselme olmaması ve diğer sonuçlar beraber değerlendirildiğinde, allerjik fungal sinüzitin ‘allerjik’ kökenine yönelik hipotez sarsılmaktadır.

Aslında AFS’de görülen koyu müsin tabakası ölü eozinofillerle MBP gibi eozinofil degranülasyon ürünlerini içeren proenflamatuar bir kitledir.^{60,114} Çalışmalar müsin içerisinde AFS hastalarının serumları ile tespit edilen 18 kD’luk bir fungal antijenin de bulunduğunu göstermiştir.²⁶ Bu kimliği bilinmeyen antijenin daha sonra farklı ticari fungal antijen ürünleri içinde de olduğu gösterilmiştir.²⁶ Bu bulgular, AFS’de ‘bir fungal panallerjenin’ rolünün olabileceğini göstermektedir. AFS’li hastalarda farklı funguslara karşı deri testlerinde pozitif sonuçlar alınması bunu desteklemektedir.^{26,82} Bunun dışında AFS’de sinüs muköz membranlarına karşı otoimmün bir komponentin varlığı da sorgulanmaktadır.⁶⁹ Çünkü AFS’li hastalarda allerjik müsin içinde 35-50 kD’luk proteinler

bulunmuştur ve insan epitelyal proteini olduğu düşünülen bu yapıların ‘otoallerjen’ rolü oynayıp oynamadığı sorusu henüz yanıt bulmamıştır.⁶⁹

AFS'nin MHC II polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴ Buna göre AFS HLA DQ3 genlerinden DQB1*301 ve DQB1*302 ile ilişkilidir.¹¹⁴

Daha önce değinildiği gibi son yıllarda süperantijenler pek çok hastalığın nedeni olarak gösterilmiştir ve süperantijenlerin havayolunun eozinofilik enflamatuvar rolü olabileceği düşünülmektedir.¹¹³ Süperantijen üreten organizmalar arasında mantarların da bulunması AFS etiopatogenezinde süperantijenlerin rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Hastalığın nedeni sadece invaziv olmayan mantar enfeksiyonu ve buna aşırı immünolojik yanıt olsaydı (uygulandığı üzere) geniş cerrahiler ve medikal tedavilerden sonra tam kür sağlanması ve hastalığın bu kadar sık tekrarlamaması gerekirdi. Dolayısıyla hastalığın etiopatogenezi düşünülenenden karmaşıktır.

vii) Tanı

Her ne kadar AFS için tipik semptomlar yoksa da asimetrik nazal polipozis varlığı, genç yaş, BT'de tipik görünümün varlığı, tipik koyu sarı/yeşil sekresyonun varlığı AFS için uyarıcı olmalıdır.⁶⁹

AFS tanı kriterleri hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Schubert ve Goetz'e göre tanı esas olarak histopatolojik olarak konur ve tanı için dört kriterin karşılanması gerekmektedir:¹¹⁴

1. Tipik allerjik müsin cerrahi sırasında makroskopik olarak ya da histopatolojik olarak tespit edilmelidir.
2. Allerjik müsinde fungal hifler görülmeli ya da mantar kültürü pozitif olmalıdır.

3. Histopatolojik olarak fungal mukozal invazyon, mukozal nekroz, granülom ya da dev hücreler görülmemelidir.
4. Diğer fungal rinosinüzitler ekarte edilmelidir.

Ayrıca anormal BT bulgularının varlığı, mantarlara karşı IgE, etiyolojik fungal ajana özel IgG, genel inhalan allerjisinin varlığı, bağışıklık sisteminin normal olması AFS'de tanıyı destekleyen ek bulgulardır.¹¹⁴

Bent ve Kuhn ise AFS tanısının konabilmesi için 5 majör kriter ve 6 minör kriter belirlemiştir (tablo 3).¹¹ Tanı koymak için 5 kriter mutlaka karşılanmalı ve 6 minör kriter de bunları desteklemelidir.^{11,69} Daha sonra deShazo ve Swain AFS hastalarının bir kısmında atopi bulunmadığını saptayarak bu kriterlerden olan tip 1 hipersensitivitenin geçerli olmadığını bildirmişlerdir.³⁴ Ponikau ve arkadaşları da atopi kriterine ilave olarak BT'nin 1 cm'nin altındaki lezyonlarda hassas olmadığını ve allerjik müsin sahalarını gösteremeyebileceğini öne sürerek BT kriterine karşı çıkmaktadırlar.¹⁰⁶

Tablo 5. Bent ve Kuhn'e göre AFS tanı kriterleri

Majör kriterler*	Minör kriterler
Tip 1 hipersensitivitenin (IgE aracılı) varlığına dair kanıt (hikaye, deri testi ya da seroloji)	Hastalığın ağırlıklı olarak tek taraflı olması
Nazal polipozis varlığı	Astım
Karakteristik BT bulguları	Charcot-Leyden kristalleri
Pozitif fungal yayma ya da kültür	Fungal kültür
Eozinofilik mukus varlığı ve fungal doku invazyonu olmaması	Radyolojik olarak kemik erozyonunun varlığı
	Serum eozinofilisi

* Tanı için 5 kriterin hepsi karşılanmalıdır.

Ancak bu katı tanı kriterlerini karşılamayan ama AFS özelliklerini taşıyan pek çok hasta vardır. Bu yüzden bu kriterlerin tekrar gözden geçirilmesi gerekli gözükmektedir.

Serrano ve arkadaşları AFS tanısında, karakteristik makroskobik görünüm, maksiller sinüs yerleşimi ve *Aspergillus fumigatus*a karşı spesifik IgE varlığını önemli olarak belirlemişlerdir.¹²⁰ Feger ve arkadaşları ise AFS'li hastalarda eozinofilik katyonik protein düzeyinin yüksek olduğunu göstermişler ve tanıda eozinofilik katyonik protein ölçümünün yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁴⁰

Tanı kriterlerinin hala belirlenememiş olması çalışmaların karşılaştırılması ve sağlıklı sonuçlara varılmasını zorlaştırmaktadır. Bu şartlarda en basit ve mantıklısı Ponikau ve arkadaşlarının belirlediği temel tanı kriterleridir: 1) KRS varlığı; 2) allerjik müsin (eozinofil kümeleri ve Charcot-Leyden kristalleri ve MBP gibi ürünlerinden oluşan) varlığı; 3) histoloji ve/veya kültürle müsin içinde mantarın gösterilmesi.¹⁰⁶

Kupferberg AFS hastalarının takibinde kullanılmak üzere objektif bir endoskopik mukozal evreleme sistemi geliştirmiştir (tablo 4).⁷¹ Bu evreleme sistemi, tedavi şemaları oluşturulması ve hasta kayıtlarının tutulmasında kullanılmakta ve yaygın kabul görmektedir.

Tablo 6. Kupferberg'in AFS'de endoskopik mukozal evreleme sistemi⁷¹

Evre	Endoskopik bulgu
0	Mukozal ödem ya da allerjik müsin yok
I	Mukozal ödem var (allerjik müsin olabilir ya da olmayabilir)
II	Polipoid ödem var (allerjik müsin olabilir ya da olmayabilir)
III	Sinüs polipleriyle beraber allerjik müsin ya da fungal debris var

Tanı konduktan sonra allerjenler için deri testi, tam kan sayımı, serum IgE düzeyi, kan biyokimyası, sedimantasyon hızı, Ig düzeyleri, idrar analizi, akciğer filmi ve solunum fonksiyon testleri gibi tetkiklerin yapılması önerilmektedir.¹¹⁵ Hastanın uzun süreli sistemik KS kullanması gerekeceğinden katarakt ve glokom için göz konsültasyonu ve gerekli hallerde kemik mineral dansitometresi istenmelidir.¹¹⁵

Tanı esas olarak ameliyat sonrası konmaktadır. Ancak özellikle orbital ve intrakraniyal komplikasyon hallerinde hastalığın hızlı tanısı için ELISA ve immünfloresan mikroskopik tetkiklerin yararlı olabileceğine dair ilk sonuçlar yayınlanmıştır.⁵⁶ Dhiwakar ve arkadaşları NP, tipik BT bulguları ve anti-*Aspergillus* IgE varlığında %70 sensitivite ve %100 spesifite ile preoperatif olarak AFS tanısı konabileceğini bildirmişlerdir.³⁵ Ancak NP ve tipik olduğu öne sürülen BT bulguları AFS'ye özgü değildir. Ayrıca *Aspergillus*, vakaların sadece bir kısmında etkindir. Bu şartlarda, bu üç kriter bir arada kullanılsa bile tanı güvenilir olamaz.

viii) Tedavi ve prognoz

Tedavide ilk basamak endoskopik cerrahidir.⁶⁹ Cerrahi sonrası AFS'nin rekürrens oranı yüksektir ve bu oran eğer medikal tedavi desteği olmazsa %100'ü bulabilir.¹¹⁴ Etkili postoperatif medikal tedaviye rağmen AFS tekrarlayabilmektedir.⁷¹ Cerrahide sınırlı fonksiyonel ya da minimal invaziv cerrahilerin, tüm disfonksiyonel ve tıkayıcı hipertrofik mukoza ile beraber allerjik müsinini ortadan kaldıran agresif cerrahilerle karşılaştırıldığında nüks oranlarını arttırdığı görülmektedir.¹¹⁴ Hastalığın seyrinin takibinde (klinik takip dışında) rutin olarak sadece IgE kullanılabilir. IgE düzeyi, hastalığın durumu ile paralel seyretmektedir.⁶⁹

Postoperatif dönemde en sık kullanılan ilaçlar oral KS'lerdir. Ancak KS kullanımının yararını gösteren kontrollü, çift kör ve prospektif çalışmalar yoktur. Klinik tecrübeler, kontrolsüz veya retrospektif bazı sınırlı çalışmalara göre KS'ler nüksü azaltmakta ve tedavi başarısını arttırmaktadır. Tedavide başlangıç dozunun prednizon için 0,5 ile 1 mg/kg arasında seçilmesi önerilmektedir.⁷² Kuhn ve Javer oral KS'lerin postoperatif 48 saat içinde başlanmasını, tamamen normal mukozaya ulaşıldıktan sonra en az 6 ay daha düşük dozda devamını ve en az 1 yıl topikal KS kullanılmasını önermektedirler.⁶⁹ Yazarlar mukozal iyileşme olduktan sonra kısa dönemde sistemik KS tedavisinin kesilmesinin sakıncalı olduğunu düşünmektedirler.⁶⁹ Sistemik tedavi tam iyileşmeden sonra da uzun süre devam etmeli ve hastalık üzerindeki baskı sürdürülmelidir. Ancak AFS tedavisinde sistemik KS'e ne kadar süre devam edilmesi gerektiği bilinmemektedir. Schubert modifiye ABPA protokolü kullanarak 1 yıla kadar sistemik KS tedavisi verdiğini ve daha sonra, duruma göre tedaviyi daha da uzatabildiğini belirtmektedir.¹¹⁵ Yazar postoperatif 6 aylık dönemde hastalığı IgE düzeyleriyle takip etmeyi; KS tedavisini total serum IgE düzeyine göre düzenlemeyi; %10 ya da daha fazla IgE düzeyi artışında geçici olarak KS dozunu arttırmayı; KS düzeyinin tekrarlayan arttırmalara karşın IgE düzeyi yükselmeye devam ederse cerrahi revizyonu önermektedir.¹¹⁵ Schubert'in AFS tedavisindeki uygulama önerileri tablo 7'de özetlenmiştir.¹¹⁵

Tablo 7. Schubert'e göre AFS tedavisi¹¹⁵

Preoperatif BT'yi, patoloji ve mikrobiyoloji sonuçlarını gözden geçir.
Fizik muayene, deri testi ve diğer tarama testlerini uygula.
Topikal KS ve antihistaminikleri içeren allerji tedavisini uygula, kontrendike değilse antilökotrienleri kullan.
Deri testinde tespit edilen tüm ilişkili inhalan allerjenlere karşı immünoterapi uygula (eğer mümkünse etiyojik fungal ajan dahil).
Eğer kontrendikasyon yoksa postoperatif dönemde oral KS'leri mümkün olan en kısa sürede başla.
Hastayı cerrahi ve medikal yönlerden yakından takip et. Takipte IgE'yi kullan. İlk 6 ay boyunca her ay total serum IgE düzeyini çalış, sonra gerekçe tekrarla.
Rinosinüzitin kötüleşmesi anlamına gelen total serum IgE düzeyi yükselmesinde oral KS düzeyini arttır ve gerekirse cerrahi seçeneğini değerlendir.
Akut rinosinüzit ataklarında kısa süreli yüksek doz KS ver, gerekirse antibiyotik ekle.
AFS nüksedirse revizyon cerrahisi uygula ve KS tedavisine baştan başla. Histopatoloji dahil tüm bulguları gözden geçir.
Ciddi oral KS yan etkilerinden sakın.
Oral KS'i 1 yıl sonra, ya da endikasyona göre önce/sonra kes.

Sistemik KS tedavisinin olası yan etkileri dikkatli kullanımı gerektirmektedir. Çocuklarda uzun dönemde büyüme geriliğine neden olabileceğinden agresif kullanımdan kaçınılmalıdır.⁶⁹ Çocuklarda günlük 5 mg prednizon kullanımının bile büyümede gecikmeye neden olabildiği gösterilmiştir.⁶⁰ Ancak tedavinin bırakılması ile büyüme ivmelenmekte ve aradaki açık kapanmaktadır.⁶⁰ Ayrıca akut olarak öforiden psikoza kadar varan psikolojik etkiler, diyabet ve hipertansiyonun alevlenmesi, gastrik yan etkiler yanında uzun dönemde osteoporoz, katarakt, glokom ve avasküler femur başı nekrozu gibi kronik etkiler akılda tutulmalıdır.⁶⁹ Pediatrik yaş grubu da dahil olmak üzere tüm hastalara mide koruyucu (örn histamin-2 blokörler) tedavi verilmelidir. Preoperatif KS kullanımının AFS tanısında zorluğa neden olabildiği akılda tutulmalıdır.⁶⁹

Tedavide toksik sistemik antifungal tedaviden kaçınmak gereklidir. Sistemik antifungallerin AFS olgularında etkinliği yoktur çünkü enfeksiyon invaziv değildir ve ilaçlar mukus içerisine yeterince salgılanmadıkları için yeterli fungisidal düzey elde edilemez.^{69,116} Sadece bir hastada 12 aylık oral itrakonazol kullanımı ile tam kür sağlandığı bildirilmişse de yazıda hastanın takibinden bahsedilmemektedir.³ Bent ve Kuhn 15 hastada yaptıkları çalışmada AFS'li hastalardan elde edilen mantar kültürlerinde in vitro olarak ketakonazol ve amfoterisin B'yi itrakonazol, nistatin ve flukonazole göre daha etkili bulmuşlardır.¹⁰ Yazarlar topikal antifungal tedavi ile ilgili klinik çalışmalarda bu iki ajanın kullanılmasını önermektedir. Ancak topikal kullanımda fayda olduğunu gösteren prospektif, kontrollü ve çift kör bir çalışma yoktur. Sadece Jen ve arkadaşları 3 ay takip süreli kontrolsüz çalışmalarında 16 hastadan 12'sinde flukonazol nazal spreyle hastalığın iyileştiğini ya da sabit kaldığını bildirmişlerdir.⁵³ Nagl ve arkadaşları ise stimüle insan lökositlerince üretilen uzun ömürlü bir antioksidan olan N-klorotaurinin nazal sekresyonlarda antifungal etkinliğinde artma olduğunu tespit etmiş ve topikal kullanımının AFS tedavisinde bir aşama sağlayabileceğini bildirmişlerdir.⁹⁷

Tedavide immünoterapinin etkinliği henüz kanıtlanmış değildir ancak bazı gruplar başarılı sonuçlar bildirmekte ve immünoterapiyi tedavinin standart bir parçası olarak önermektedir.⁸² Ancak immünoterapiyi bitirmeyen hastalarda hastalık nüksü olmaması tedavinin etkinliği hakkında şüphe uyandırmaktadır.⁸³ Tedavide antihistaminikler, oral lökotrien antagonisti olan montelukast ve sinonazal serum lavajı da kullanılmaktadır.¹¹⁵

Çocuklarda da AFS gelişmektedir ve klinik tablo ile tedavisi erişkinlerle benzerlik taşımaktadır.⁶⁰ Ancak çocuklarda farklı olarak sistemik KS tedavisi 6 aydan uzun sürmemelidir. Rekürrens durumlarında revizyon cerrahisi için karar verme eşiği düşük

tutulmalı ve cerrahi uzun süreli sistemik KS tedavilerine tercih edilmelidir. Ayrıca büyüme geriliğinden kaçınmak için diyetle kalsiyum alımının yetersiz olduğu düşünülen olgulara oral kalsiyum ve vitamin D desteği verilmelidir.

Her ne kadar AFS'nin kısa dönemdeki prognozu iyi olsa da hasta ve hekim, mevcut tedavi olanakları çerçevesinde hastalığın kronik seyirli olduğunu akılda tutmalıdır. Genellikle semptomların başlamasından önce hastalık nüksünün objektif bulguları saptanmaktadır.⁷¹ Allerjik fungal sinüzitli hastaların takiplerinde, günümüz koşullarındaki en agresif tedaviye rağmen, 1-2 yıllık sürelerde %80 civarında nüks gelişebilmektedir.⁷¹ Hastalığın prognozunu ve olası rekürrensleri baştan tahmin etmek mümkün değildir ve sistemik KS tedavisi muhtemelen nüksü engellemekten çok geciktirmekte ve remisyonu uzatmaktadır. Hastalığın uzun dönemdeki seyri henüz bilinmemektedir. Sadece Marple ve arkadaşları 17 hastalık küçük bir grubun 4-10 yıllık takibini yayınlamışlar ve bu süre içinde hastalığın düşünüldüğü kadar agresif seyretmediğini bildirmişlerdir.⁸⁶ Ortalama 82 aylık takipte hastaların %29'unda Kupferberg evre 1, %76'sında Kupferberg evre 1 ya da 2 mukozal hastalık görülmektedir. Çalışmaya göre başlangıçta uygulanan tedavi (cerrahi, medikal tedavi ya da immünoterapi) hastalığın uzun dönem sonuçlarını etkilememekte ve hastaların uzun dönemdeki yaşam kaliteleri genellikle iyi olmaktadır.

III) GEREÇ VE YÖNTEMLER

Haziran 2003-Haziran 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve anterior rinoskopide orta meatustan nazal kaviteye belirgin olarak taşmış yaygın nazal polipozisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın kontrol grubu ise aynı tarihler arasında ve aynı klinikte sinüziti ya da NP'i olmayan, konka bülloza nedeniyle opere edilmiş hastalardan oluşturulmuştur.

Çalışma grubunda 30, kontrol grubunda 18 hasta yer almıştır. Çalışma grubunda yer alan hastaların 19'u erkek (% 63,3'ü), 11'i (% 36,7'si) kadın; kontrol grubunda yer alan hastaların ise 10'u (% 55,6'sı) erkek, 8'i (% 44,4'ü) kadındır. Çalışma grubunda yaş ortalaması 48,8 (yaş aralığı 16-72, SS: 14,8), kontrol grubunda ise 31,4'tür (yaş aralığı 20-48, SS: 8,6).

Çalışma grubu hastalarından peroperatif olarak alınan steril polip dokusu serum fizyolojik içerisinde, nazal sekresyondan alınan yayma ve serum örnekleri ile birlikte incelenmek üzere vakit kaybedilmeden mikoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Kontrol grubundan da yayma ve serum örneklerinin yanında endoskopik olarak rezeke edilen orta konkanın lateral yüzünün mukozal örnekleri steril serum fizyolojik içerisinde mikoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastaların demografik bilgileri, muayene bulguları ve tıbbi öyküleri düzenli olarak kaydedilmiştir.

Alınan örneklerde yaymada direkt mikroskopiyle mantar taraması, dokuda boyama sonrası mikroskopi ile mantar taraması, doku mantar kültürü, doku süpernatanda ve serumda serolojik çalışma (ELISA), dokuda polimeraz zincir tepkimesi (PZT) ve dizileme (sequencing) işlemleri aşağıda açıklandığı şekilde gerçekleştirilmiştir.

a. Direkt mikroskopik inceleme

Potasyum hidroksit (KOH) uygulanması sonrası taze preperat incelemesi yapılarak, mantarlara ait elemanlar olan hif ve sporlar aranmıştır.

b. Boyama ve mikroskopi

Doku için Giemsa ile boyama yapılarak, mantar elemanları aranmıştır.

c. Kültür yöntemi

Kültür için sabouraud dekstroz agar (SDA) plakları ve sıvı besi yeri kullanılmıştır. Biyopsi örnekleri besiyerlerine steril koşullarda ekilmiş ve dokudan üreyen küf mantarları mikroskopik özelliklerine göre tür düzeyinde isimlendirilmiştir.

d. Serolojik inceleme

Alınan doku örnekleri santrifüj edilmiş ve süpernatanda mantarlara ait antijenler aranmıştır. Diğer mantarlar ile verdikleri çapraz reaksiyon nedeni ile *Aspergillus* antijeni aranmasına yönelik ticari kitler kullanılmıştır. Mantar antijenleri, hastalardan alınan serum örneklerinde de araştırılmıştır. Serolojik inceleme için kullanılan ticari kit 'Platelia Aspergillus' (BioRad, Fransa) galaktomannan ELISA kitidir. Sınır değer olarak 0.5 indeks değeri kabul edilmiştir.

e. Mantarlara ait DNA'nın doku örneklerinde gösterilmesi:

i) Polimeraz Zincir Reaksiyonu

(1) Alınan doku örneklerinden mantarlara ait DNA eldesi

Çözücü tampon (10 mol/L Tris [pH 7,6], 10 mol/L EDTA [pH 8], 50 mol/L sodyum klorid, % 0,2 sodyum dodesil sülfat, 200 µg/mL proteinaz K) mantar süspansiyonuna eklenmiş ve 65 °C'de 2 saat inkübatörde bekletilmiştir. Daha sonra örnek 10 dakika 5000 devirde santrifüje tabi tutulmuş ve pellet tekrar 500 µl çözücü tamponla (50 mol/L Tris [pH 7.6], 1M EDTA, 0.2 % β-merkaptotanol) ve 2 U/100 µL litikazla süspansiyon edilmiştir. Çözücü tampon uygulamalarından sonra elde edilen fungal hücre materyali 65 °C'de 30 dakika % 10 sodyum dodesil sülfat (SDS) muamele edilmiştir. Hüresel proteinlerin presipitasyonu için 5M potasyum asetat kullanılmıştır. İzopropanol eklenmesiyle DNA presipite edildi, % 70 etanol ile bir kez yıkanmış ve kurutulmuştur.

(2) DNA'nın çoğaltılması

İlk aşamada iki türlü PZT (nested PCR) uygulanmıştır. Bütün mantarlar için ortak olan ITS (internal transcribed spacer) 1 ve ITS 4 primerleri ilk turda, ITS 2 ve ITS 4 primerleri ikinci turda kullanılmıştır (tablo 8). Bu şekilde iki türlü PZT uygulanmış ve en özgül ve duyarlı şekilde mantarların varlığı gösterilmiştir.

(a) ITS 1 ve ITS 4 primerleri kullanılan ilk tur

Hastaların doku örneklerinde prospektif panfungal PZT taraması ribozomal DNA (rDNA) kompleksinin ITS 1 ve ITS 4 kısımlarını içeren fragmanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Standart PZT karışımı 0.5 ünite Taq DNA polimeraz, 200 µM

deoksinükleozid trifosfatları, 10 pmol primer, 25 mM MgCl₂ ve 25 µl PCR karışımında 1X buffer (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) içermiştir. PZT bir 'thermal cycler' (Hybaid, İngiltere) içinde şu şekilde gerçekleştirilmiştir: Panfungal PZT için karışım 94°C'de 5 dakika tutulmuş ve sonra 94 °C'de 20 saniye, 58°C'de 45 saniye, 72°C'de 90 saniye basamaklarından oluşan 35 döngüye alındı; son basamak olarak da 72°C'de 7 dakika kaldıktan sonra sonra karışım 4°C'de tutulmuştur (Hybaid, İngiltere).

(b) ITS 2 ve ITS 4 primerleri kullanılan ikinci tur (LightCycler-based PCR)

İkinci tur DNA çoğaltma işlemi gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi (Real Time PCR- LightCycler–Roche, ABD) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Amplifikasyon için 'LightCycler PCR ve detection system' (Roche Diagnostics) kullanılmıştır. PZT cam kapillerler içinde gerçekleştirilmiştir. Hava ve kapillerlerin yüksek yüzey/hacim oranından dolayı hava ve tepkime komponentlerinin hızlı eşitlenmesinden emin olmak için döngüler ısıtılmış ve çevre ısısındaki havanın değiştirilerek kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyonun tespiti için üreticinin (Metis Biyoteknoloji, Türkiye) tarif ettiği şekilde 'LightCycler FastStart DNA Master SYBR Green kit' kullanılmıştır. PZT karışımı (20 µl) *Taq* polimeraz, 1x LightCycler tepkime tamponu, 3 mM magnezyum klorid ve 0.5 µM primerleri içermiştir. Şablon DNA, 20 µl tepkime karışımına 1 ng konsantrasyonunda eklenmiştir. Örnekler paralel olarak şu şekilde çalıştırılmıştır: 45 tekrarlanmış denatürasyon döngüsü (95 °C'de 30 sn), sertleştirme (55 °C'de 20 sn), zincir ekstansiyonu (72 °C'de 20 sn). Bu basamağı 40 °C'den 95 °C'ye erime-eğrisi analizi ve sonra 40 °C'de soğutma işlemi takip etmiştir. PZT 45 dakikada tamamlanmıştır. PZT süreci daha sonra çift-zincirli DNA tespiti için 'the DNA-binding dye SYBR Green 1' boyası kullanılarak

floresan ölçme yoluyla monitörize edilmiştir. Buraya kadar elde edilen ve çoğaltılan DNA'dan tür tanımı yapılması mümkün olmadığından ikinci aşamaya geçilmiştir.

Tablo 8. Panfungal PZT taraması için kullanılan primerler

İsim	Primer dizi
ITS 1	5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3'
ITS 2	5'-TCC TCC GGT TAT TGA TAT GC-3'
ITS 4	5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3'

ii) DNA dizileme işlemi ve tür tanımı

İkinci aşamada küf mantarının tür düzeyinde gösterilmesi için çoğaltılan DNA bölgesi dizilenmiş ve küf mantarlarının DNA bilgilerini içeren gen bankası bilgileri ile karşılaştırılarak mantar türü tanımlanmıştır. 'Visible Genetics Opengene DNA Automated DNA Sequencing System' kullanılmıştır.

Amplifikasyonlar 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl pH:8.3, 2.5 mM MgCl₂, 100 pmol ITS4 ve ITS3F1 primerleri, 1 ünite taq polimeraz (Fermentas, Litvanya) içeren toplam 50 µl'lik karışım içinde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımları "thermal cycler" içinde (MJR PTC200, NJ, USA) 30 saniye-94°C, 45 saniye-55°C ve 1 dakika-72°C basamaklarından oluşan 30 döngüye alınmıştır. Amplifikasyon sonuçları, amplifikasyon ürününden 5 µl'sinin %2'lik agaroz jelde elektroforezi ve etidyum bromidle boyanmasını takiben, yaklaşık 337-baz çiftlik bölgeye karşılık gelen bandın UV transiluminator altında aranması ile analiz edilmiştir.

(1) DNA dizi analizi

Jelde yürütülen PZT ürünlerinde tek bant olanlar kesilip 'Agarose Gel DNA Extraction Kit' (Roche , Almanya) ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılan PZT ürününden 1 µl'si 'Thermo sequenase Cy5.5 Dye Terminator Cycle Sequencing Kit' (Amersham Pharmacia Biotech, USA) ve ITS4 primerinden 5 pmol kullanılarak "thermal cyclers" içinde (MJR PTC200, NJ, USA) 30 saniye-94°C, 45 saniye-55°C ve 1 dakika-72°C basamaklarından oluşan 30 döngüye alınmıştır. 'Cycle Sequence' reaksiyonunun ürünleri 7.5M Amonyum Asetat ve %100 etanol ile saflaştırıldıktan sonra 'Visible Genetics Long Read Tower automated DNA' dizileme cihazına yüklenmiş ve ham dizi sonuçları alınmıştır. Gen bankasından alınan fungal ITS bölgesi dizileri 'GeneObjects® software system' (Visible Genetics, Kanada) programına girildikten sonra örneklere ait dizilerle karşılaştırılarak benzerlik oranları belirlenmiş ve analizleri yapılmıştır. Yazılım üzerinde yüklenmiş fungus veri tabanı ile benzerlik saptanamayan diziler için, gen bankasından nükleotid-nükleotid analizi yapılarak, benzerlik gösterdiği fungal diziye göre karar verilmiştir.

f. İstatistik

Sonuçların değerlendirilmesi için hesaplamalarda SPSS 10.0 bilgisayar programı kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmada non-parametrik testler olan olan dört gözlü düzende (2x2) Yates düzeltilmeli ki-kare (χ^2) testi ile Fisher kesin ki-kare testi; korelasyon analizi için ise Pearson korelasyon analizi testi kullanılmıştır. Eğer $p < 0.05$ ise sonuç önemli kabul edilmiştir.

IV) BULGULAR

Nazal polipozisli hastalarda ortalama semptom süresi 5,7 yıl (0,2-30, SS: 7,6) olarak bulunmuştur. Hastalar NP ile ilişkili olabilecek 11 farklı semptomla başvurmuşlardır (tablo 9) . En sık rastlanan şikayet burun tıkanıklığıdır (% 90).

Çalışma grubunda yer alan hastaların 7'sinin (% 23,3) daha önce NP nedeniyle en az bir kez opere edildiği (2 hastanın eksternal yaklaşımla, 5 hastanın endoskopik yaklaşımla), bir hastanın 7 kez opere edildiği öğrenilmiştir. 7 hastanın daha önce (en yakın 1 ay öncesine kadar olmak üzere) NP nedeniyle medikal tedavi aldığı, 8 hastanın ise halen almakta olduğu öğrenilmiştir. Hastaların kullandığı veya kullanmakta olduğu ilaçlar tablo 10'da özetlenmektedir.

Tablo 9. Nazal polipli hastalarda şikayetlerin görülme sıklığı (n=30)

Şikayet	Sıklık (%)
Burun Tıkanıklığı	90,0
Koku Alma Azlığı	76,7
Baş Ağrısı	53,3
Allerjik Semptomlar	50,0
Horlama	33,3
Geniz Akıntısı	26,7
Yüz Ağrısı	10,0
Yüzde Dolgunluk	6,7
Öksürük	3,3
Ağız Kuruluğu	3,3
Tat Alma Bozukluğu	3,3

Tablo 10. Hastaların kullandığı ya da kullanmakta olduğu ilaçlar (n=15)

İlaç grubu	Kullanan hasta sayısı ve oranı
Topikal steroid	12/15 (% 80,0)
Oral sistemik steroid	7/15 (% 46,7)
İntramuskuler sistemik steroid	7/15 (% 46,7)
Antibiyotik	5/15 (% 33,3)
Antihistaminik	2/15 (% 13,3)

Çalışma grubundaki hastaların 19'unda (% 63,3) NP'e eşlik eden en az bir sistemik bir hastalık olduğu saptanmıştır (tablo 11). Kontrol grubunda yer alan 19 hastadan sadece birinde hipertansiyon öyküsü mevcuttur. Çalışma grubundaki hastaların 7'sinde (% 23,3) bilinen allerji öyküsü mevcuttur (tablo 12). Kontrol grubu hastalarında ise bilinen allerji öyküsü olan hasta saptanmamıştır. NP'li hastaların sadece birinde (% 3,3) aile öyküsü olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. NP'li hastalarda eşlik eden sistemik hastalıklar (n=30)

Eşlik eden hastalık	Sıklık (%)	Eşlik eden hastalık	Sıklık (%)
Hipertansiyon	33,3	Familyal polipozis koli	3,3
Diabetes mellitus	13,3	Serebrovasküler olay	3,3
Bronşiyal astım	23,3	Romatoid artrit	3,3
Guatr	3,3	Atrial fibrilasyon	3,3
Kronik bronşit	3,3	Koroner arter hastalığı	3,3
Orak hücreli anemi	3,3	Dilate kardiyomyopati	3,3

Tablo 12. NP'li hastalarda bilinen allerjiler (n=30)

Allerji	Görülme sıklığı (%)
Polen allerjisi	3 (% 10,0)
Ev tozu allerjisi	2 (% 6,7)
Aspirin allerjisi	2 (% 6,7)
Metal allerjisi	1 (% 3,3)
Deterjan allerjisi	1 (% 3,3)
Mantar allerjisi	1 (% 3,3)

Yapılan muayenede poliplerin 22 hastada (% 73,3) simetrik olduğu, 8 hastada (% 26,7) ise asimetrik olduğu izlenmiştir. 6 (% 20,0) hastada poliplerin nazal vestibüle kadar uzandığı görülmüştür.

Çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarının sürüntü örneklerinde ve dokuda mikroskopi, doku örneğinden kültür, serumda ve doku süpernatantında seroloji, dokuda PZT ve dizileme işlemleri sonucunda elde edilen bulguların tümü tablo 13'de ve 14'de özetlenmektedir. İlk sonuçlara göre çalışma grubundaki 30 hastadan 18'inde (% 60,0) ve kontrol grubundaki 18 hastanın 6'sında (% 33,3) mantara dair kanıt rastlanmıştır. Ancak daha sonra sonuçların değerlendirilmesi sırasında *Candida* ve *Pichia*, normal flora elemanı olduklarından değerlendirmeye alınmamıştır. Buna göre çalışma grubunda PZT ve dizileme sonuçlarına göre sadece *Pichia* tespit edilen vakalar (toplam 3 hasta) negatif olarak ele alınmıştır. Bu hastalarda kültürde ya da dizilemede başka bir fungal etkene rastlanmamıştır. Kontrol grubunda mantar taraması pozitif olan 6 hastanın 4'ünde kültürde *Candida* üremiştir. Bu 4 hastada kültürde *Candida* varlığı tespit edilmiş ancak PZT/dizileme ve kültürde başka bir fungal ajanın varlığı gösterilememiştir. Bu yüzden

genel değerlendirmede bu üremeler dikkate alınmamıştır. Normal flora elemanları çıkarıldıktan sonra çalışma grubunda 15 hastada (% 50), kontrol grubunda ise sadece iki hastada (% 11,1) patojen olabilecek fungal kanıt saptanmıştır. Tespit edilen fungal patojenler tablo 15’de verilmiştir.

Son bir ay içinde NP için medikal tedavi alan 8 hastanın 5’inde (% 62,5), almayan 22 hastanın 10’unda (% 45,5) fungal kanıta rastlanmıştır. Fungal etkene rastlanması açısından medikal tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, aradaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Çalışma grubu hastalarından DM öyküsü olan 4 hastanın sadece 1’inde (% 25,0) fungal kanıta rastlanmıştır. DM öyküsü olmayan 26 hastanın ise 14’ünde (% 53,8) fungal etkene rastlanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 13. Çalışma grubu hastalarında mantar tarama çalışması sonuçları

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Direkt Sürüntü	Doku Mikroskopi	Dokundan mantar kültürü	ELISA-doku	ELISA-Kan	PZT-doku	Sekans (dizileme)
AÇ	E	48	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AYK	E	16	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
AS	K	52	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AŞ	K	47	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AÇ	E	35	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AE	K	35	Pozitif	Pozitif	Cladosporium	Pozitif	Negatif	Pozitif	Cladosporium
BÖ	E	62	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
BT	E	38	Pozitif	Pozitif	Aspergillus niger	Pozitif	Negatif	Pozitif	Aspergillus+ Neurospora crassa
ED	K	72	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Ustilago maydis
FK	E	48	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pichia
GÖ	K	53	Pozitif	Pozitif	Aspergillus niger	Pozitif	Negatif	Pozitif	Aspergillus niger
HY	K	17	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
HA	E	53	Pozitif	Negatif	Aspergillus niger	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Aspergillus niger
IA	E	56	Pozitif	Pozitif	Penicillium crysogenum	Pozitif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
MA	E	57	Pozitif	Negatif	Aspergillus flavus	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Aspergillus+ Debaryomyces hansenii
MA	E	48	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Penicillium
MB	E	54	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
MÜ	E	50	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pichia
MB	E	54	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
NE	K	65	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
NT	K	69	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Cladosporium
NB	E	67	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Aspergillus japonicus
ND	E	55	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Pichia
NÇ	E	52	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
NC	K	63	Negatif	Negatif	negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
RÖ	E	54	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
SA	K	59	Pozitif	Negatif	Penicillium	Pozitif	Negatif	Pozitif	Penicillium+Pichia
SA	E	31	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
Sİ	E	39	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ZK	K	16	Pozitif	Pozitif	Penicillium	Pozitif	Negatif	Pozitif	Penicillium
Toplam pozitif sonuç	-	-	14	7	8	9	2	18	18

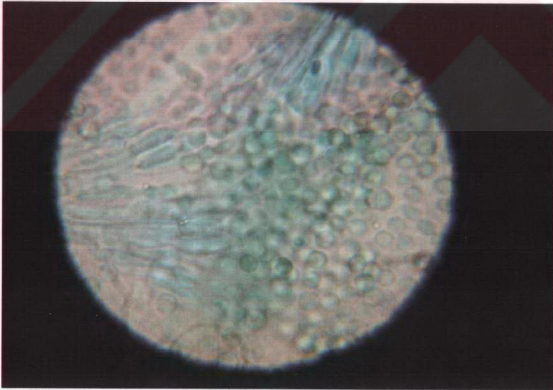
Tablo 14. Kontrol grubu hastalarında mantar tarama çalışması sonuçları

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Direkt Sürüntü	Doku Mikroskopi	Dokudan mantar kültürü	ELISA-doku	ELISA-Kan	PZT-doku	Sekans (dizileme)
AE	E	48	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AÖ	K	20	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AŞ	K	47	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
AT	K	35	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
BM	E	23	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
CŞ	E	24	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
FA	E	46	Negatif	Negatif	Candida	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
GA	K	34	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Phialocephala dimorphospor
Kİ	E	33	Negatif	Negatif	Candida	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
LÜ	K	26	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
NC	K	25	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
NB	K	26	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
OY	E	32	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ÖE	E	35	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
SB	E	20	Pozitif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
SC	E	33	Negatif	Negatif	Candida	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
SI	E	30	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ÜB	K	29	Negatif	Negatif	Candida	Negatif	Negatif	Pozitif	Degerlendirilemedi
Toplam pozitif sonuç	-	-	1	0	4	2	0	6	6

Resim 1’de direkt mikroskopide hif örneği, resim 2-4’te kolonilerden alınan boyanmış örnekler, resim 5’te ELISA plakları, resim 6 ve 7’de agaroz jel görüntüleri, resim 8’de ise gerçek zamanlı PZT ile yapılan panfungal 2. tur PZT’nin analiz ekranı görülmektedir.



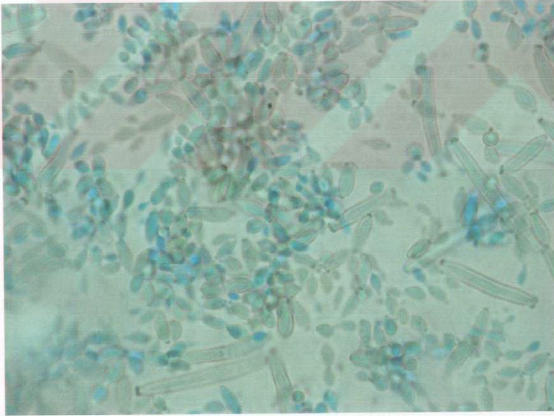
Resim 1. Doku örneklerinden potasyum hidroksit (%15'lik KOH) ile hazırlanan direkt mikroskopi fotoğraflarında ok ile işaretli mantar hifleri görülmektedir.



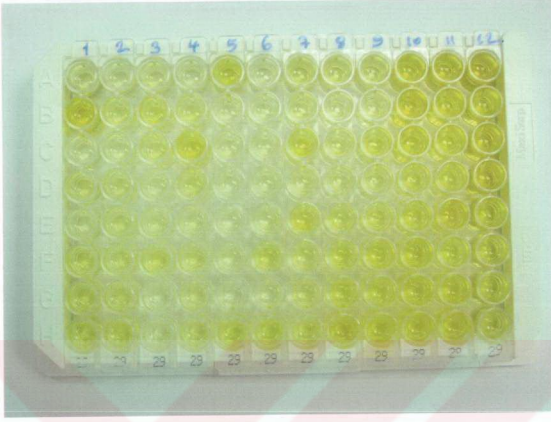
Resim 2. Penicillium crysogenum kolonisinin direkt mikroskopik görünüşü. Laktofenol pamuk mavisi (40X büyütme alanı).



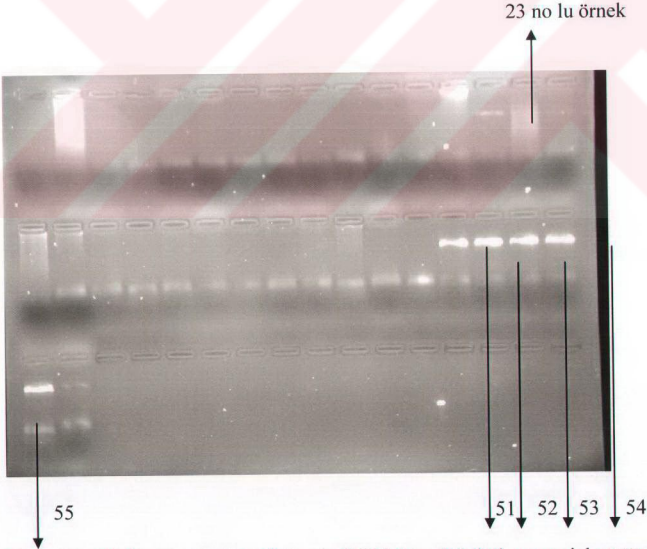
Resim 3. Aspergillus flavus kolonisinin direkt mikroskopik görünüşü. Laktofenol pamuk mavisi (40X büyütme alanı).



Resim 4. Cladosporium kolonisinin direkt mikroskopik görünüşü. Laktofenol pamuk mavisi (40X büyütme alanı).

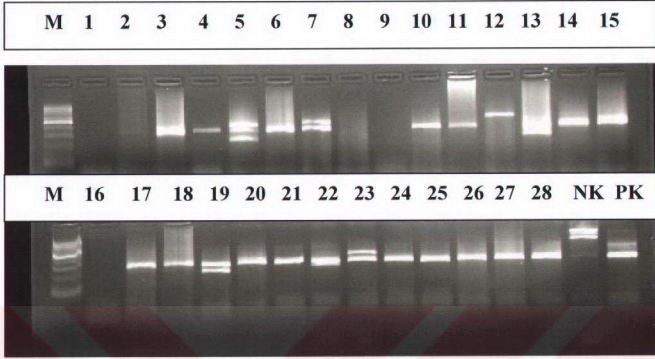


Resim 5. Aspergillus galaktomannan antijeni ELISA plaklarının makroskobik görünüşü

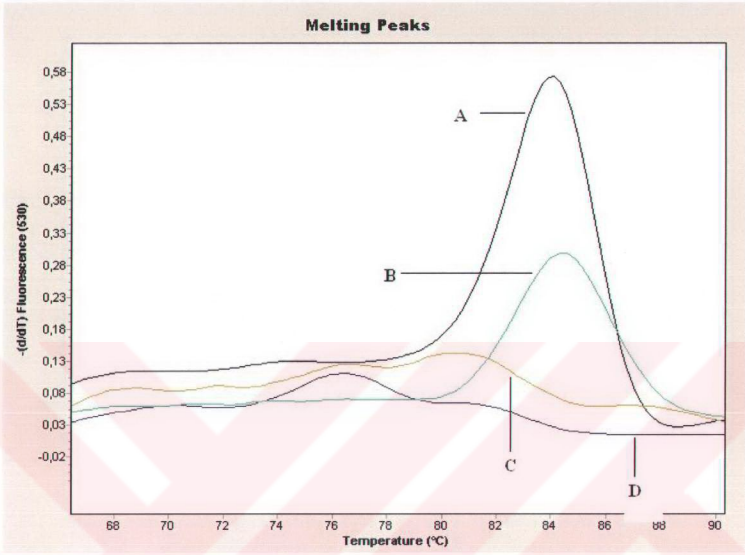


Resim 6. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) I.tur ürünleri agaroz jel görüntüsü.

23,51,52,53,54,55 nolu örnekler pozitif olarak [345 bp (baz çifti)] gözlenmiştir.



Resim 7. İkinci turda yapılan gerçek zamanlı polimeraz zincirleme reaksiyonu (Real time PCR) çalışmasının ürünlerinin agaroz jelde görünüşleri yukarıdadır. M, DNA size marker, (ağırlık belirleyici rehber), 1 negatif, 2,3,4,5,6,7 pozitif , 8,9 negatif, 10,11pozitif, 12 non-spesifik ürün, 13 pozitif, 14,15 pozitif, M size marker, 16 negatif, 17,18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 pozitif örnekler, NK negatif kontrol ve PK pozitif kontroldür.



Resim 8. Gerçek zamanlı PZT ile yapılan panfungal 2. tur PZT analiz ekranı. A: pozitif sonuç, B: pozitif kontrol, C: negatif kontrol, D: negatif sonuç.

Çalışma grubuna ve kontrol grubuna ait mikroskopi, kültür, seroloji, PZT/dizileme yöntemleri sonuçlarının, birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı yapılmış istatistiksel karşılaştırması tablo 16'da özetlenmektedir. Yöntemler tek tek ele alındığında, çalışma ve kontrol grubu arasında mikroskopik inceleme sonuçlarının ($\chi^2= 7.040$, $p=0.008$) ve kültür sonuçlarının ($p=0.018$) istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği bulunmuştur. Seroloji (ELISA) ve PZT/dizileme sonuçlarına bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur. Çalışma grubu ve kontrol grubu tüm inceleme yöntemleri beraber

değerlendirilerek karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2= 5.835$, $p=0.016$).

Mantar aramada kullanılan yöntemler Pearson korrelasyon testine göre karşılaştırılmış ve tüm yöntemlerin birbiri ile pozitif korrelasyonlarının olduğu görülmüştür ($p=0.01$) (tablo 17). En yüksek korrelasyon kültür ve seroloji arasında saptanmıştır (korrelasyon katsayısı $[r]= 0,921$). Mikroskopik inceleme ve PZT arasında da yüksek oranda korrelasyon saptanmıştır ($r= 0,764$).

Tablo 15. NP'li hastalarda kültür ve PZT/dizilemeye göre saptanan mantarlar.

Mantar	Dokudan kültür	PZT/dizileme
Aspergillus		2
Aspergillus flavus	1	-
Aspergillus japonicus	-	1
Aspergillus niger	2	2
Cladosporium	1	2
Debaryomyces hansenii	-	1
Neurospora crassa	-	1
Penicillium	2	2
Penicillium crysogenum	1	-
Pichia	-	4
Ustilago maydis	-	1
Toplam	7	16

Tablo 16. Çalışma ve kontrol gruplarının inceleme tekniklerine göre istatistiksel karşılaştırması.

Yöntem	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
	Pozitif hasta sayısı	Negatif hasta sayısı	Pozitif hasta sayısı	Negatif hasta sayısı	
Mikroskopi	14	16	1	17	0.008
Dokudan kültür	8	22	0	18	0.018
Seroloji (ELISA)	9	21	2	16	> 0.05
PZT/dizileme	15	15	6	12	> 0.05
Genel değerlendirme	15	15	2	16	0.016

Tablo 17. Kullanılan yöntemlerin korrelasyonu (Pearson korrelasyon testine göre korrelasyon katsayısı [r] değerleri)

	Mikroskopi	Kültür	Seroloji	PZT
Mikroskopi	1,000	,645	,554	,764
Kültür	,645	1,000	,921	,492
Seroloji	,554	,921	1,000	,535
PZT	,764	,492	,535	1,000

V) TARTIŞMA VE SONUÇ

Nazal polipozis toplumda sık görülen, görülme sıklığı yaşla beraber artan ve medikal ve/veya cerrahi tedaviye rağmen tekrarlama sıklığı yüksek olan kronik bir hastalıktır. Nazal polipozisin kesin etiyolojisi bilinmemekte ve oluşumdaki patogenetik mekanizmalar karmaşık bir yapı göstermektedir. Muhtemelen hastalık etiyolojisinde birbirinden bağımsız olabilen ya da beraber etki gösteren birden fazla etken söz konusudur ve yine birbiri ile iç içe geçmiş ve etkileşim içinde farklı patogenetik mekanizmalar polip oluşumunda etki göstermektedir.

Özellikle 1980'li yıllardan beri kronik rinosinüzit gelişiminde invaziv olmayan ve eozinofilik reaksiyonlara neden olan mantar enfeksiyonlarının önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda KRS vakalarında invaziv olmayan mantar hastalığı giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Fakat NP olgularında mantarlar etken olarak pek fazla incelenmemiştir. Bu çalışmada peroperatif olarak yaygın NP olgularında sürüntü örneği ve doku mikroskopisi, mantar kültürü, serumda ve doku süpernatantında seroloji (ELISA), PZT ve dizileme teknikleri kullanılarak patojen olabilecek mantarların tespitine çalışılmıştır. Sonuç olarak NP'li hastalardan oluşan çalışma grubundaki 30 hastadan 18'inde mantar varlığı tespit edilmiştir. Bu 18 hastanın 3'ünde sadece normal flora elemanı olan *Pichia* varlığı tespit edildiği için bu olgular kolonizasyon olarak kabul edilmiştir. Buna göre çalışma grubunda pozitif hasta sayısı 15 (% 50)'dir. Enfeksiyon durumu olmayan ve sadece konka bülloza nedeniyle opere edilmiş hastalardan oluşan 18 kişilik kontrol grubunda ise 6 hastada mantar varlığı tespit edilmiştir. Bu hastalardan 4'ünde kültürde, normal flora elemanı olan *Candida* üremiş ve mikroskopide ya da dizilemede farklı bir fungal patojen gösterilemediğinden bu sonuçlar normal kolonizasyon olarak

değerlendirilmiştir. Bu durumda kontrol grubundaki mantar pozitif hasta sayısı 2 (% 11,1)'dir. Çalışma grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre yaygın NP olgularında mantarlar etiyojide rol oynuyor olabilirler. Genel kanının tersine bizim çalışmamızda NP için medikal tedavi kullanılmasının mantar tespitinde zorluğa neden olmadığı görülmüştür. Mantar tespitinde yöntemler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise mikroskopi ve kültür kullanımıyla iki grup arasında anlamlı bir fark saptanabildiği gözlenmiştir. İzole olarak PZT veya seroloji kullanımıyla iki grup arasında istatistiksel olarak önemli fark tespit etmek mümkün olmamıştır.

Nazal polipli 30 hastadan 14'ünde mikroskopi, 8'inde kültür, 9'unda seroloji, 18'inde ise PZT ile mantar tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki 18 hastadan 1'inde mikroskopi, 4'ünde kültür (tümünde *Candida* üremesi oldu), 2'sinde seroloji, 6'sında ise PZT ile mantar tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre mantar varlığının tespitinde en hassas metod PZT gibi gözükmemektedir. Panfungal DNA'nın tespitine dayanan bu test hassas olmakla beraber kontaminasyon hallerinde de pozitif sonuç vermektedir yani spesifitesi düşüktür. Mikroskopi ile çalışma grubunda mantar saptanan 18 hastanın 14'ünü yakalamak mümkün olmuştur. Bu yöntem hem basit ve ucuz hem de etkili gözükmemektedir. Kültür ve seroloji yöntemleri ise mikroskopiye göre daha maliyetli olmasına rağmen daha iyi sonuç vermemiştir. Çalışma grubu hastalarında serolojik çalışma sonucunda mikroskopisi negatif olan sadece bir hastanın serolojisi pozitif bulunmuştur ama aynı hastanın PZT sonucu pozitifdir. Buna göre rutin olarak mantar tespiti için serolojinin kullanımı yararlı olmayabilir. Çalışma grubunda kültür sonucu pozitif olan tüm hastaların aynı zamanda da mikroskopisi pozitifdir. Tüm bu bulgular rutin uygulamalarda mikroskopi ve kültür

uygulamalarının yeterli olabileceğini göstermektedir. PZT ve dizileme işlemlerinin ise bazı mikroskopi/kültür negatif hastalarda mantar tespitinde yararlı olmaları ve tiplendirmede avantaj sağlamalarına rağmen maliyetleri ve uygulanma zorlukları nedeniyle daha çok akademik gerekçelerle kullanılmaları yerinde olabilir.

Korelasyon testinin sonuçları da yapılan değerlendirmeleri doğrulamaktadır. Sonuçlara göre kullanılan tüm teknikler arasında korelasyon saptanmıştır ve en yüksek korelasyon seroloji ile kültür arasında bulunmuştur. Ancak her iki yöntemin de mantar saptamadaki sensitivitesinin de düşüklüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tekniklerden serolojinin hızlı sonuç verme, kültürün ise mantarın tanımlanması avantajları mevcuttur. Mikroskopi ile PZT arasında yüksek korelasyon bulunmasının yanında her iki tekniğin mantar tespitindeki hassasiyeti, rutin mantar taramasında mikroskopinin yeterli olabileceğini göstermektedir. Ancak her iki tekniğin de kültür ve/veya dizileme yapılmadan kullanılması halinde patojen olmayan mantarların da tespiti yüzünden spesifitelerinin azalabileceği de gözden kaçmamalıdır.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda NP'in erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır.^{7,54,61,103} Bu çalışmada da E/K oranı 1,7/1 olarak saptanmıştır. Yine literatürde NP görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir.^{7,54,63} Bizim çalışmamızda da NP'li hastaların ortalama yaşı 48,8 olarak bulunmuştur. NP'in ileri yaşların hastalığı olduğu görülmektedir. Bu durum, NP'e başka sistemik hastalıkların eşlik etme olasılığını arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda NP'li hastaların yaklaşık olarak 2/3'ünde (% 63,3) en az bir sistemik hastalığın daha varlığı saptanmıştır. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyondur (% 33,3). NP'li hastalarda özellikle hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların sık olması tedavi açısından zorluklar ve riskler

oluşturabilmektedir. Özellikle en etkili medikal ajan olan kortikosteroidlerin kullanımında bu yüzden sıkıntılar olabilmektedir. DM öyküsü ile mantar saptanması arasında ilişkiyi değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak DM varlığı ile mantara rastlanması arasında herhangi bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu konuda çalışmamızda fazla sayıda örnek bulunmadığı için güçlü bir yorum yapılması mümkün değildir.

Hastaların NP ile ilişkili olabilecek 11 farklı semptom ile başvurdukları belirlenmiştir. Çalışmamızda en sık rastlanan semptomlar burun tıkanıklığı (%90) ve koku alma azlığıdır (% 76,7). Bu bulgular literatürle uyumludur. Johansson burun tıkanıklığını % 91, koku alma azlığını % 75 sıklıkta bildirmiştir.⁵⁴ Dufour ve arkadaşlarına göre de koku bozuklukları (% 96,4) ve burun tıkanıklığı (% 88,3) en sık semptomlardır.⁵⁴

Çalışmamıza göre NP'li hastalarda önceden tespit edilmiş allerjiye sahip olma oranı % 23,3'tür. Bronşiyal astım sıklığı da yine % 23,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar da literatürdeki oranlara yakındır. Larsen ve Tos, NP'li hastalarda astım sıklığını % 21, allerji sıklığını % 25 olarak bildirmektedir.⁷⁵ Klossek astım sıklığını % 26, Pang ise % 35 olarak rapor etmiştir.^{63,103} Asero ve Bottazzi'ye göre ise astım sıklığı % 20'dir.⁵

Hastaların daha önce aldığı medikal tedaviye ait bulgularımız incelendiğinde beklendiği üzere en sık kullanılan ajanların kortikosteroid preparatları olduğu görülmektedir. NP tablosunda KS'lerin üzerinde en fazla konsensus sağlanan ilaç olduğu zaten bilinmektedir.⁹² Kortikosteroidler dışında antibiyotikler ve antihistaminikler de tercih edilen ilaçlar arasındadır.

Nazal polipozisli hastalarda mantar saptama oranımız normal flora elemanı olan *Pichia* hariç tutulursa % 50'dir; dahil edildiğinde ise oran % 60'a çıkmaktadır. Literatürde ise farklı merkezlerden oldukça farklı rakamlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında

sadece mantar şüphesi olan hastalar çalışmaya alınmış, ayrıca *Candida* gibi normal flora elemanları da pozitif olarak rapor edilmiştir. Sadece nazal polipozis hastalarını değerlendiren fazla çalışma ise yoktur. Ponikau ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan çalışmalarında KRS'li hastalarda % 96, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda % 100 oranında kültürde fungal üreme bildirilmiştir.¹⁰⁶ Braun ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında ise hem KRS grubunda hem de kontrol grubunda pozitif fungal kültür oranı % 91,3 olarak bildirilmiştir.¹⁹ Bu sonuçlar dikkat çekici olmakla beraber her iki çalışmada kullanılan örnek toplama yöntemi mantar saptama oranının beklenmedik oranda olan yüksekliğini açıklayabilir. Çünkü her iki çalışmada da serum fizyolojikle nazal kavite lavajı yapılmış ve lavaj sıvısı santrifüj işleminden ve özel muamelelerden sonra geçtikten sonra fungal kültür aşamasına geçilmiştir. Bu çalışmalarda materyal toplama ve işleme tekniğinden dolayı sadece patojen mantarların yanında nazal kavitede ve vestibülde kolonize olmuş patojen olmayan ajanların da üremiş olması olasılığı yüksektir. Bu nedenlerle bu çalışmalarda kullanılan yöntemin uygunluğu tartışılmaktadır.

Taylor ve arkadaşları KRS'li hastalarda floresan işaretli kitinaz boyama tekniği ile mikroskopi uygulandığında tüm hastalarda mantar tespit edilebildiğini bildirmişlerdir.¹²⁴ Rupa ve arkadaşları AFS olduğundan şüphelenilen KRS olgularında müsinin ve dokunun incelemeye ayrı gönderilmesi ve ayrı ayrı incelenmesiyle mantar tespit şansının artabileceğini bildirmişlerdir.¹¹¹ Tüm bu yüksek mantar tespit oranlarına karşın Lebowitz ve arkadaşları KRS olgularında standart laboratuvar yöntemleriyle mantar saptama şansını % 55,6 olarak rapor etmektedir.⁷⁸ Son yıllarda mantar aramasında PZT ve dizileme teknolojileri de kullanılmaya başlamıştır.^{55,48} Weschta ve arkadaşları mikroskopi, kültür ve PZT'yi beraber kullandıkları çalışmalarında, NP olgularının % 63'ünde mantar

tespit ettiklerini bildirmişlerdir.¹³⁷ Catten ve arkadaşları KRS ve kontrol gruplarında kültürde mantar pozitifliği oranlarını sırasıyla % 7 ve % 0 olarak bildirmişlerdir.²⁴ Aynı yazarlar PZT kullanarak ise mantar tespit oranlarını % 42 ve % 40 olarak vermişler ve mantar tespitinde PZT'nin kültüre göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir.²⁴ Hendolin ve arkadaşları KRS'li 8 hastadan 7'sinde PZT ile fungal DNA varlığını göstermişlerdir.⁴⁷ Schueller ve arkadaşları ise KRS'li hastalarda % 21,2, kontrol grubunda % 36,8 oranında PZT ile fungal DNA varlığı bildirmişlerdir.¹¹⁷

Literatürde KRS ya da NP vakalarında ELISA ile fungal etken saptanmasıyla ilgili pek veri bulunmamaktadır. Karpovich-Tate ve arkadaşları öncül çalışmalarında ELISA sonuçları ile patoloji sonuçlarının uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁶ Yazarlar serolojinin hızlı sonuç vermesi açısından allerjik fungal sinüzit tanısında yararlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Literatürde mantar varlığı ile ilişkili oranların çok büyük farklılıklar göstermesinin nedenleri hasta seçimi kriterlerinde, materyal toplama tekniğinde, materyali işleme aşamasında, mantar taramasında kullanılacak metodun seçiminde ve sonuçların değerlendirilmesinde görülen farklı uygulamalardır. Öyle görülüyor ki KRS ve NP'in mantarlarla ilişkisi konusu son yıllarda NP etiyopatogenezi denklemine eklenmiş yeni bir bilinmezdir.

Çalışmamızda tespit edilen fungal etkenler *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Debaryomyces*, *Neurospora*, *Penicillium* ve *Ustilago*'dur. Literatürde AFS olgularında en sık rastlanan fungal etkenler tablo 18'de özetlenmektedir.

Tablo 18. AFS’de en çok saptanan mantarlar

Çalışma	Hasta sayısı	En çok rastlanan mantarlar
Ponikau ve ark. ¹⁰⁶	210	Alternaria, Penicillium, Cladosporium, Aspergillus
Braun ve ark. ¹⁹	92	Aspergillus, Penicillium, Cladosporium, Alternaria
deShazo&Swain ³⁴	105	Curvularia, Bipolaris, Aspergillus, Drechslera
Kupferberg ve ark. ⁷¹	26	Curvularia, Aspergillus, Bipolaris, Alternaria
Lebowitz ve ark. ⁷⁸	45	Aspergillus, Penicillium, Candida, Alternaria

Çalışma sonuçlarımıza göre özellikle mikroskopi ve PZT ile mantar saptama oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Mikroskopi özellikle klinik ve radyolojik olarak mantara bağlı olabilecek olgularda ucuz ve kolay bir tarama yöntemi olarak kullanılabilir. PZT/dizileme ise maliyeti, yaygın olmaması ve uygulanma zorluğu nedeniyle daha çok akademik amaçlar için uygun bir yöntemdir.

Kültür ile yüksek oranda üreme gözlenmemiştir. Serolojinin de mantar taramasında ek bir yararı olmadığı görülmüştür. Henüz literatürde invaziv olmayan sinonazal mantar enfeksiyonlarında serolojinin (ELISA’nın) kullanımıyla ilgili fazla veri yoktur. Daha başka çalışmaların yapılması ile beraber bu konu açıklığa kavuşabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde NP olgularının yarısında normal flora elemanı olmayan fungal ajanların varlığına dair kanıtlara ulaşılmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran sadece % 10 civarındadır. Bu çalışma, yaygın NP olgularında fungal etkenlerin varlığını gösteren sonuçlar vermektedir ve NP etiyopatogenezinde mantarların yeri olabileceğini göstermektedir. Mantarların hangi mekanizmalarla NP oluşumuna yol açabileceği daha önceki bölümlerde tartışılmıştır. Ancak NP etiyolojisi ve patogenezindeki

karişıklık göz önünde tutulduğunda, gerçekte mantarların hangi aşamada olaya katıldığı ve NP gelişiminin ne kadarından sorumlu olduğu bilinmemektedir. Bu yüzden bizim sonuçlarımız basit neden-sonuç ilişkisi çerçevesinde değerlendirilmemelidir.

Mantarların NP ve KRS ilişkisinde nasıl bir etkide bulunabildiği de bilinmemektedir. Öncelikle bu ilişkide akla olası dört senaryo gelmektedir. Birincisinde KRS ve NP tamamen birbirinden farklı antitelendir ve etiyopatogenezlerinde belirgin farklılıklar olmalıdır. İkincisinde KRS ile NP aslında aynı olayın komponenti olan, beraber oluşan ve gelişen olaylardır; hemen her KRS'li hastada az ya da çok polipoid gelişim vardır. Üçüncüsünde enflamatuvar ya da enfeksiyöz olay KRS olarak başlar ve (her birey için farklı olabilecek) yeterli zaman geçtikten sonra mutlaka NP gelişir. Son senaryoda ise olay KRS olarak başlar ve sadece bazı kişisel ve/veya çevresel etkenlerin varlığında NP gelişir. Bu dört farklı senaryoya göre KRS'de, KRS'nin NP'ye dönüşümünde ya da KRS/NP ortak tablosunun gelişiminde mantarlar rol oynuyor olabilir. Belki de gelecekte mantarların KRS varlığında polipoid dönüşümde kilit bir rolü olduğu gösterilebilir.

Henüz spesifik ve etkili tedavi olanağının mevcut olmadığı NP konusunda bu karmaşıklık ve bilinmezlikler yüzünden, ilaç endüstrisi yeni ve etkin moleküller araştırma ve geliştirme konusunda isteksiz davranmaktadır. NP'in tedavisinde ilerleme sağlanabilmesinin en pratik yolu KS'lerin NP olgularında tam olarak hangi mekanizmalarla etki ettiğinin saptanarak; aynı yoldan etki edecek daha potent, güvenilir ve yan etkisi az moleküller geliştirmek olabilir.

Sonuç olarak çalışmamıza göre NP ile mantarlar arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Mantar tespitinde direkt mikroskopik inceleme ve PZT'nin daha yararlı olduğu ancak kültür ile serolojik incelemelerin iyi sonuç vermediği görülmüştür. Elde

ettiğimiz sonuçlara göre mantarlar NP gelişiminde yer alıyor olabilir. Ancak mantarların NP etiopatogeneizde yerinin ne olduğunun daha iyi anlaşılması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.



VI) ÖZET

Nazal polipozis, henüz kesin olarak bilinmeyen ve üzerinde mutabakata varılamamış bir etken nedeniyle başlayan enflamatuvar olaylar ve aracılar zincirinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Henüz oluşum basamaklarının hangisinin çok önemli olduğu ve hedeflendiği takdirde, bir yan yola izin vermeden patolojinin ortadan kaldırılabileceği bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar, NP patogenezinin de en az karsinogenez kadar ve hatta karsinogenezden daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Çalışmalar sürdükçe yakın gelecekte olmasa bile NP'in oluşum nedeni/nedenleri ve gelişim basamakları konusunda taşlar yerine oturacak ve bulmacanın parçaları tamamlanacaktır. Bu sayede hastalığın sebep(lerinden) kaçınmak ve oluştuğu zaman tedavi etmek mümkün olacaktır.

Bizim çalışmamız yaygın nazal polipozis ile mantarların ilişkisini gösteren öncü çalışmalardan biridir. Bu konuda literatürde yapılmış fazla çalışma ve veri yoktur. Çalışmamızda yaygın nazal polipozisli 30 hasta ile başka herhangi bir patolojisi olmayan 18 konka büllozalı hasta mantar varlığı açısından farklı teknikler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre NP'li hasta grubunda % 50, konka büllozalı hasta grubunda % 11 oranında mantara rastlanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Mantar arama yöntemlerinden mikroskopi ve PZT'nin daha hassas sonuç verdiği; kültür ve serolojinin ise daha az yararlı olduğu görülmüştür. Buna göre NP ile mantarlar arasında bir ilişki söz konusudur. Nazal polipozis etiyopatogenezinin karmaşıklığı, eldeki verilerle mantarların bu konuda çok önemli bir rolü olabileceği sonucuna varmayı güçleştirmektedir. Bu konuda yapılacak diğer çalışmalarla nazal polipozis ile mantarların ilişkisi daha iyi açığa konabilir.

VII) KAYNAKLAR

1. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Lafreniere D, Kreutzer D. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 535-541, 1997.
2. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 60: 452-458, 2005.
3. Andes D, Proctor R, Bush RK, Pasic TR. Report of successful prolonged antifungal therapy for refractory allergic fungal sinusitis. *Clin Infect Dis* 31: 202-204, 2000.
4. Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: A clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 105: 186-188, 2000.
5. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: A study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86: 283-285, 2001.
6. Baraniuk JN, Wong G, Ali M, Sabol M, Troost T. Glucocorticoids decrease c-fos expression in human nasal polyps in vivo. *Thorax* 53: 578-582, 1998.
7. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 117: 1-9, 2003.
8. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines III GK, Yarnold PR, Grammar L. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis and asthma. *Laryngoscope* 113: 1703-1706, 2003.
9. Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: An update. *Curr Opin All Clin Immunol* 5: 31-35, 2005.
10. Bent JP, Kuhn FA. Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope* 106: 1331-1334, 1996.

11. Bent JP III, Kuhn FA. The diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111: 580-588, 1994.
12. Bernstein JM, Ballow M, Rich G, Aleen C, Swanson M, Dmochowski J. Lymphocytes subpopulations and cytokines in nasal polyps: Is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 526-535, 2004.
13. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol* 99: 165-175, 1997.
14. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 13: 39-44, 2005.
15. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 993-996, 1994.
16. Bhandari A, Takeuchi K, Suzuki S, Harada T, Hayashi S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Majima Y. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 124: 1165-1170, 2004.
17. Bonfils P, Avan P. Non-specific bronchial hyperresponsiveness is a risk factor for steroid insensitivity in nasal polyposis. *Acta Otolaryngologica* 124: 290-296, 2004.
18. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 115: 684-686, 2005.
19. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': A common disorder in Europe? *Laryngoscope* 113: 264-269, 2003.
20. Brown CL, Graham SM. Nazal irrigation: Good or bad? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 12: 9-13, 2004.

21. Brummond W, Kurup VP, Haris GJ, Duncavage JA, Arkins J. Allergic sino-orbital mycosis. A clinical and immunologic study. *J Am Med A* 256: 3249-3253, 1986.
22. Burgel PR, Escudier E, Coste A, Dao-Pick T, Ueki IF, Takeyama K, Shim JJ, Murr AH, Nadel JA. Relation of epidermal growth factor receptor expression to goblet cell hyperplasia in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 106: 705-712, 2000.
23. Carter KD, Graham SM, Carpenter KM. Ophthalmic manifestations of allergic fungal sinusitis. *Am J Ophthalmol* 127: 189-195, 1999.
24. Catten MD, Murr AH, Goldstein JA, Mhatre AN, Lalwani AK. Detection of fungi in the nasal mucosa using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 111; 399-403, 2001.
25. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: Development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* 138: 5385-5394, 2001.
26. Chrzanowski RR, Rupp NT, Kuhn FA, Phillips AE, Dolen WK. Allergenic fungi in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79: 431-435, 1997.
27. Cohen J. The agony of nasal polyps and the terror of their removal 200 years ago: One surgeon's description. *Laryngoscope* 108: 1311-1313, 1998.
28. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope* 114: 1242-1246, 2004.
29. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Tech Ass* 17: 1-78, 2003.
30. Davis LJB, Kita H. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: The role of airborne fungi and bacteria. *Immunol Allergy Clin N Am* 24: 59-73, 2004.

31. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptomes and surgical outcomes. *Laryngoscope* 114: 1932-1935, 2004.
32. Denburg JA. Haemopoietic mechanisms in nasal polyposis and asthma. *Thorax* 55: 24-25, 2000.
33. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 337: 254-259, 1997.
34. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 96: 24-35, 1995.
35. Dhiwakar M, Thakar A, Bahadur S, Sarkar C, Banerji U, Handa KK, Chhabra SK. Preoperative diagnosis af allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 113: 688-694, 2003.
36. Drake-Lee AB. Nazal polyps. In: Scott-Brown's Otolaryngology vol. 4 (6th ed.). Mackay IS, Bull TR (rhinology eds.); Kerr AG (general ed.). Oxford. Butterworth & Heinemann, 1997, s. 4/10/1-4/10/16.
37. Dufour X, Bedier A, Ferrie JC, Gohler C, Klossek JM. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: Long-term results, a 65-case study. *Laryngoscope* 114: 1982-1987, 2004.
38. Facer ML, Ponikau JU, Sherris DA. Eosinophilic fungal rhinosinusitis of the lacrimal sac. *Laryngoscope* 113: 210-214, 2003.
39. Fang SY, Yang BC. Overexpression of fas-ligand in human nasl polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109: 267-270, 2000.
40. Feger TA, Rupp NT, Kuhn FA, Ford JL, Dolen WK. Local and systemic eosinophil activation in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79: 221-225, 1997.
41. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 33: 227-235, 2000.

42. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 110: 799–813, 2000.
43. 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.
44. Groman JD, Bolger W, Bras-Ernst R, Macek M, Zeitlin P, Cutting G. Recurrent and destructive nasal polyposis in 2 siblings: A possible case of Woakes' syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 1009-1011, 2004.
45. Hassid S, Degaute MP, Dawance S, Rombaut K, Nagy N, Choufani G, Decaestecker C, Danguy A, Salmon I, Kiss R. Determination of proliferative activity in nasal polyps. *J Clin Pathol* 50: 923-928, 1997.
46. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalance of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 28: 717-722, 1999.
47. Hendolin PH, Paulin L, Koukila-Kahkola P, Anttila VJ, Malmberg H, Richardson M, Ylikoski J. Panfungal PCR and multiplex liquid hybridization for detection of fungi in tissue specimens. *J Clin Microbiol* 38; 4186-4192, 2000.
48. Hızel K, Köktürk N, Kalkancı A, Öztürk C, Kuştimur S, Tufan M. Polymerase chain reaction in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycoses* 47; 338-342, 2004.
49. Hoffmann M, Kahn T, Goeroegh T, Lohrey C , Gottschlich S, Meyer J, Rudert H, Maune S. Tracing human papillomavirus DNA in nasal polyps by polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol* 120: 872-875, 2000.
50. Iino Y, Sasaki Y, Kojima C, Miyazawa T. Effect of macrolides on the expression of HLA-DR and costimulatory molecules on antigen-presenting cells in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 457-463, 2001.

51. Jang YJ, Lee CH. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in epithelial cells of nasal polyps and postoperative polypoid mucosae. *Acta Otolaryngol* 121: 93-97, 2001.
52. Jang YJ, Rhee CK, Oh CH, Ryoo HG, Kim HG, Ha M. Arachidonic acid metabolites in antrochoanal polyp and nasal polyp associated with chronic paranasal sinusitis. *Acta Otolaryngol* 120: 531–534, 2000.
53. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear Nose Throat J* 83: 692-694, 2004.
54. Johansson L, Bramerson A, Holmberg J, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 124: 77-81, 2004.
55. Kalkancı A, Tuncer C, Değertekin B, Eren A, Kuştimur S, İlhan MN, Dursun A. Detection of *Candida albicans* by culture, serology and PCR in clinical specimens from patients with ulcerative colitis: Re-evaluation of an old hypothesis with a new perspective. *Folia Microbiol* 50; 263-267, 2005.
56. Karpovich-Tate N, Dewey FM, Smith EJ, Lund VJ, Gurr PA, Gurr SJ. Detection of fungi in sinus fluid of patients with allergic fungal rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 120: 296–302, 2000.
57. Katzenstein AL, Sale R, Greenberger PA. *Aspergillus* sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 72: 89-93, 1983.
58. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 mg once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 30: 1460-1468, 2000.
59. Keller JJ, Westerman AM, Giardiallo FM, Weterman MAJ. Molecular genetic evidence of an association between nasal polyposis and the Peutz–Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 136: 854-855, 2002.

60. Khan DA, Cody II DT, George TJ, Gleich GJ, Leiferman KM. Allergic fungal sinusitis: An immunohistological analysis. *J Allergy Clin Immunol* 106: 1096-1101, 2000.
61. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 682-686, 2002.
62. Kim YK, Uno M, Hamilos DL, Beck L, Bochner B, Schleimer R, Denburg JA. Immunolocalization of CD34 in nasal polyposis: Effect of topical corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20: 388-397, 1999.
63. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El Hasnaoui A. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy* 60: 233-237, 2005.
64. Koç A, Erginoğlu U, Karaaslan O. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113: 414-417, 2004.
65. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 57: 493-500, 2002.
66. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, Dubuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine *allergy* 60: 80-85, 2005.
67. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 110: 1056-1062, 2000.
68. Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: Eosinophils and interleukin-5. *Allergy* 54: 669-680, 1999.

69. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: Perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin N Am* 33: 419-432, 2000.
70. Kumar S, Osman E, Deans JAJ, Scally J. Nasal polyposis: Unusual indication for tracheostomy. *J Laryngol Otol* 118: 305-306, 2004.
71. Kupferberg SB, Bent III JP, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 35-41, 1997.
72. Kupferberg SB, Bent JP. Allergic fungal sinusitis in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 1381-1384, 1996.
73. Lara JF, Gomez JD. Allergic mucin with and without fungus: A comparative clinicopathologic analysis. *Arch Pathol Lab Med* 125: 1442-1447, 2001.
74. Larsen K, Tos M. A long term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1: S85-S88, 1997.
75. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 114: 556-559, 1994.
76. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: An endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 114: 710-719, 2004.
77. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109: 871-876, 2000.
78. Lebowitz RA, Waltzman MN, Jacobs JB, Pearlman A, Tierno PM. Isolation of fungi by standard laboratory methods in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112: 2189-2191, 2002.
79. Lee SH, Paeng JP, Jung HH, Lee SH, Lee HM, Kwon SY, Lim KJ, Jung KY. Expression of guanylin and uroguanylin mRNA in human nasal mucosa and nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 124: 179-185, 2004.

80. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, Bochner BS. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *J Allergy Clin Immunol* 114: 783-90, 2004.
81. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257: 137–139, 2000.
82. Mabry RL, Mabry CS. Allergic fungal sinusitis: The role of immunotherapy. *Otolaryngol Clin N Am* 33: 433-330, 2000.
83. Mabry RL, Marple BF, Mabry CS. Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 104-106, 2000.
84. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 108: 1485-1496, 1998.
85. Manning SC, Schaefer SD, Close LG, Vuitch F. Culture-positive allergic fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 174-178, 1991.
86. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: A 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 361-366, 2002.
87. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. *Laryngoscope* 111: 1006–1019, 2001.
88. McCann WA, Cromie M, Chandler F, Ford J, Dolen WK. Sensitization to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89: 203-208, 2002.
89. McClay JE, Marple B, Kapadia L, Biavati MJ, Nussenbaum B, Newcomer M, Manning S, Booth T, Schwade N. Clinical presentation of allergic fungal sinusitis in children. *Laryngoscope* 112: 565–569, 2002.

90. Mehle ME. Are nasal steroids safe? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11: 201–205, 2003.
91. Millar JW, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax* 36: 710, 1981.
92. Mladina R, Clement P, Lopatin A, Mann W, Passali D. International consensus on nasal polyposis 2002–2004. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262: 519–521, 2005.
93. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 110: 422–425, 2000.
94. Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa ad nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 27: 59-64, 2000.
95. Mostafa BE, El Fiky L, Salam FA. Simple clinical staging system for the prediction of recurrence of nasal polypi. *Auris Nasus Larynx* 26: 165-168, 1999.
96. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 55: 79-83, 2000.
97. Nagl M, Lass-Flörl C, Neher A, Gunkel A, Gottardi W. Enhanced fungicidal activity of N-chlorotaurine in nasal secretion. *J Antimicrob Chemother* 47: 871–874, 2001.
98. Nakagawa T, Yamane H, Shigeta T, Takashima T, Nakai Y. Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. *Laryngoscope* 109: 557-561, 1999.
99. Neugebauer P, Thomas JP, Michel O. The ‘case’ of Joseph Haydn: A rhinological patient during the eighteenth century. *Laryngoscope*: 110: 1078-1081, 2000.
100. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl* 539: 71–75, 1998.

101. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol* 119: 816–820, 1999.
102. Nussenbaum B, Marple BF, Schwade ND. Characteristics of bony erosion in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 150-154, 2001.
103. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: Role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 298-301, 2000.
104. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115:601–606, 2005.
105. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, Stracci F, Simoncelli C, Bistoni F, Romani L. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun* 72: 7275–7281, 2004.
106. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 74: 877-84, 1999.
107. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 414-417, 2005.
108. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 116: 261-263, 2002.
109. Robson JM, Hogan PG, Benn RA, Gatenby PA. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z J Med* 19: 351-353, 1989.
110. Rogala B, Namyslowski G, Mrowka-Kata K, Gawlik R, Gabriel A. Concentration of s-ICAM-1 in nasal polyps tissue. *Med Sci Monit* 6: 1109-1112, 2000.

111. Rupa V, Jacob M, Mathews MS. Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. *J Laryngol Otol* 15: 636-638, 2001.
112. Sánchez-Segura A, Brieva JA, Rodríguez C. Regulation of immunoglobulin secretion by plasma cells infiltrating nasal polyps. *Laryngoscope* 110: 1183–1188, 2000.
113. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperthrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 67: 181-188, 2001.
114. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 37: 301-326, 2004.
115. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: Pathogenesis and management strategies. *Drugs* 64: 363-374, 2004.
116. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 90-101, 2000.
117. Schueller MC, Murr AH, Goldberg AN, Mhatre AN, Lalwani AK. Quantitative analysis of fungal DNA in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 114; 467–471, 2004.
118. Sciano G. Asthma, nasal polyposis and ulcerative colitis: A new perspective. *Clin Exp Allergy* 32: 1144-1149, 2002.
119. Seong JK, Koo JS, Lee WJ, Kim HN, Park JY, Song KS, Hong JH, Yoon JH. Upregulation of MUC8 and downregulation of MUC5AC by inflammatory mediators in human nasal polyps and cultured nasal epithelium. *Acta Otolaryngol* 122: 401–407, 2002.
120. Serrano E, Percodani J, Uro-Coste E, Yardeni E, Abbal M, Linas MD, Recco P, Delilse MB. Value of investigation in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis: Results of a prospective study. *J Laryngol Otol* 115: 184-189, 2001.

121. Shin SH, Ye MK. Effects of topical amphotericin B on expression of cytokines in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 124: 1174-1177, 2004.
122. Shu J, Zhen D, Doongdong Z, Zhanquan Y. Local tissue hypoxia and formation of nasal polyps. *Chin Med J* 116: 243-247, 2003.
123. Suh KS, Park HS, Nahm DH, Kim YK, Lee YM, Park K. Role of IgG, IgA, and IgE antibodies in nasal polyp tissue: Their relationships with eosinophilic infiltration and degranulation. *J Korean Med Sci* 17: 375-380, 2002.
124. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Gaffey TA, Kephart G, Kita H. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 377-383, 2002.
125. Tingsgaard PK, Bock T, Larsen L, Tos M. Topical budenosid treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 119: 362-368, 1999.
126. Triglia JM, Richard N. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope* 107: 963-966, 1997.
127. 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.
128. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Rawell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive nasal polyposis in asthmatic patients *J Laryngol Otol* 116: 185-189, 2002.

129. 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.
130. Venarske DL, deShazo RD. Sinobronchial allergic mycosis: The SAM syndrome. *Chest* 121: 1670-1676, 2002.
131. 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.
132. Vento SI, Wolff CHJ, Salven PJ, Hytönen ML, Ertama LO, Malmberg CHO. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 170-174, 2000.
133. Voegels RL, Padua FDGM. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 613-616, 2005.
134. Wallwork B, Coman W. Chronic rhinosinusitis and eosinophils: do macrolides have an effect? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 12: 14-17, 2004.
135. Wang, QP, Estelle E, Roudot-Thoraval F, Samad IAA, Peynegre R, Coste A. Myofibroblast accumulation induced by transforming growth factor-[beta] is involved in the pathogenesis of nasal polyps. *Laryngoscope* 107: 926-931, 1997.
136. Weir N. History of medicine: Otorhinolaryngology. *Postgrad Med J* 76: 65-69, 2000.
137. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A randomized double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 113; 1122-1128, 2004.

138. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Riechelmann H. Local production of *Aspergillus fumigatus* specific immunoglobulin E in nasal polyps. *Laryngoscope* 113: 1798–1802, 2003.
139. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 585-589, 2004.
140. Yang J, Dong Z, Kong H, Guimei G, Zhanquan Y. Expression and significance of the vascular permeability factor in nasal polyps. *Chin Med J* 115: 1251-1252, 2002.
141. Ziroli NE, Na H, Chow JM, Stankiewicz JA, Samter MA, Young MRI. Aspirin-sensitive versus non-aspirin-sensitive nasal polyp patients: analysis of leukotrienes/fas and fas-ligand expression. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 141-146, 2002.