

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Sorumlu
Doç. Dr. Necat ALATAŞ

ANTROKOANAL POLİP ETİYOPATOGENEZİNDE HUMAN
PAPİLLOMAVİRÜS (HPV)
ve
EPSTEİN-BARR VİRÜS' ÜN ROLÜ

Dr.Esra YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Necat ALATAŞ

KONYA-2017

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**

**Eğitim ve İdari Sorumlu
Doç. Dr. Necat ALATAŞ**

**ANTROKOANAL POLİP ETİYOPATOGENEZİNDE HUMAN
PAPİLLOMAVİRÜS (HPV)
ve
EPSTEİN-BARR VİRÜS' ÜN ROLÜ**

**Dr.Esra YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Necat ALATAŞ**

KONYA-2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nazal Polip	3
2.1.1. Nazal polibin tanımı ve tarihçesi	3
2.1.2. Nazal polibin epidemiyolojisi	4
2.1.3. Burun ve paranazal sinüslerin histoloji ve fizyolojisi	4
2.1.4. Nazal polibin etyopatogenezi	5
2.1.5. Nazal polibin histopatogenezi	13
2.1.6. NP' de Tanı ve Tedavi	14
2.1.7. Tedavi	17
2.2. Antrokoanal Polip	18
2.2.1. Tanımı ve tarihçesi	18
2.2.2. Antrokoanal Polibin Epidemiyolojisi	19
2.2.4. Histopatoloji	21
2.2.5. Klinik Görünüm Ve Preoperatif Değerlendirme	21
2.2.6. Tedavi	23
2.3. Human Papillomavirus (Hpv)	24
2.3.1. HPV Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri	25
2.4. Gerçek Zamanlı PCR (Real Time PCR)	27
2.5. Epstein-Barr Virüs (EBV)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Genomik Dna İzolasyonu	29
3.1.1. DNA varlığının RT-PCR ile gösterilmesi	30
3.3. Human Papilloma Virus (HPV) DNA saptanması	30
3.3.1. HPV Nested PCR	30

3.3.2. HPV tip 11 ve tip 16 saptanması	31
3.4. Epstein-Barr Virus (EBV) saptanması.....	32
3.5. İstatistik İnceleme	32
4. BULGULAR	33
4.1. Genel Bulgular.....	33
4.2. Human Papilloma Virus (HPV) DNA saptanması	34
4.3. HPV tip 11 ve tip 16 saptanması	34
4.4. Epstein-Barr Virus (EBV) saptanması.....	35
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARK	: ARKADAŞLARI
NP	: NAZAL POLİP
ACP	: ANTROKOANAL POLİP
HPV	: HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS
EBV	: EPSTEİN-BARR VİRÜS
RT-PCR	: REAL TIME PCR
DNA	: DEOKSİRİBONÜKLEİK ASİT
KRS	: KRONİK RİNOSİNÜZİT

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sol nazal kavite.	22
Şekil 2: Sağ nazal kavite.	22
Şekil 3: Aksiyal kesit	22
Şekil 4: Koronal kesit.....	22



TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo:1 HPV tipleri	25
Tablo 2: Gruplara göre yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı	33
Tablo 3: HPV DNA sonuçları	34
Tablo 4:HPV tip 11 ve HPV tip 16 sonuçları.....	35
Tablo 5: EBV RT-PCR sonuçları	35



ÖZET

ANTROKOANAL POLİP ETİYOPATOGENEZİNDE HUMAN

PAPİLLOMAVİRUS(HPV) ve EPSTEİN-BARR VİRUS(EBV)' NİN ROLÜ

Amaç: Antrokoanal polibin etiyopatogenezinde HPV DNA, HPV Tip 11, HPV Tip 16, EBV DNA' nın etken olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya 2011 Ocak-2016 Ocak tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 43 antrokoanal polip, 27 nazal polip ve 30 hipertrofik alt konka nedeni ile opere olmuş hasta alındı. Toplam 100 hastanın formalinle fikse edilmiş parafin örneklerinden 10- µm'lik kesitler alındı. Alınan kesit materyallerinden DNA izolasyonu için Bioneer Accuprep Genomic DNA Extraction Kit kullanıldı. Elde edilen Genomik DNA 'da nested PCR methodu ile HPV DNA tespiti, RT-PCR methodu ile HPV tip 11,16 ve EBV DNA bakıldı. Ayrıca bu hastaların yaş, cinsiyet, cerrahi method ve antrokoanal polibin olduğu taraf ile ilgili bilgileri toplandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan antrokoanal polip hastaların toplam yaş ortalaması 26.7 ± 15.4 yaş (7-70) olarak bulundu. Çalışma grubunda 20 kadın (%46.5) / 23 erkek (%53.5) mevcuttu. Antrokoanal polipli hastaların 14' ünde (%32,6), nazal polipli hastaların 3' ünde (%11.1) nested PCR methodu ile HPV DNA tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise HPV DNA tespit edilmemiştir. Grupların tümü HPV DNA pozitifliği açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir. Antrokoanal polip hastalarının 2' sinde HPV tip 11 pozitifliği, 12' sinde HPV tip 16 pozitifliği, nazal polip grubunda ise 1 HPV tip 11 pozitifliği ve 2 HPV tip 16 pozitifliği saptandı. Antrokoanal polip grubunda 16 hastada (%37,2), nazal polip grubunda 11 hastada (%40,7), kontrol grubunda ise 8 hastada (%26,7) EBV DNA pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç: Antrokoanal polip etiyopatogenezinde HPV özellikle de HPV Tip 16' nın etken olabileceği, EBV' nin ise ilişkisiz olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: antrokoanal polip, EBV, HPV, RT-PCR

ABSTRACT

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) AND EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV) IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ANTROCHOANAL POLYP

Purpose: The aim of the study is to investigate whether HPV DNA, HPV type 11, HPV type 16, and EBV DNA play a role in the etiopathogenesis of antrochoanal polyp.

Method: This study included 43 patients with antrochoanal polyps, 27 patients with nasal polyps, and 30 patients with inferior turbinate hypertrophy who underwent surgery in Konya Training and Research Hospital between January 2011 and January 2016. In a total of 100 patients, 10-µm sections were taken from formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples. Bioneer's AccuPrep Genomic DNA Extraction Kit was used for isolation of DNA from the obtained materials. In the obtained genomic DNA, detection of HPV DNA was performed by nested PCR method and detection of HPV type 11 and 16 and EBV DNA was performed by RT-PCR method. Moreover, information about the age, sex, surgical method and side where the antrochoanal polyp occurred were collected from the patients.

Findings: The mean age of the patients with antrochoanal polyps included in the study was 26.7 ± 15.4 years (range 7-70). The study group consisted of 20 women (46.5%) and 23 men (53.5%). HPV DNA was detected by nested PCR method in 14 (32.6%) patients with antrochoanal polyps and 3 (11.1%) patients with nasal polyps. HPV DNA was not detected in the control group. When all groups were compared in terms of HPV DNA positivity, there was a statistically significant difference between the groups. In the group with antrochoanal polyp, 2 patients were positive for HPV type 11 and 12 patients were positive for HPV type 16. In the group with nasal polyp, 1 patient was positive for HPV type 11 and 2 patients were positive for HPV type 16. 16 (37.2%) patients with antrochoanal polyps, 11 (40.7%) patients with nasal polyps, and 8 (26.7%) healthy controls had a EBV-DNA-positive test.

Result: It was considered that HPV, especially HPV type 16, can play a role in the etiopathogenesis of antrochoanal polyp and that EBV was not associated with it.

Keywords: Antrochoanal polyp, EBV, HPV, RT-PCR

1. GİRİŞ

Nazal polip(NP) oluşumunda birçok değişik faktörün rol aldığı ancak etiolojisi tam olarak bilinmeyen üst hava yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır. Çoğu zaman düzgün yüzeyli, sapsız ve jelatinöz yapıdadırlar. Burun kitlelerinin en sık nedenidir (1). Bu benign lezyonlar populasyonun hemen hemen %1-4' ünü etkilemektedir (2).Etiyopatogeneziyle ilgili birçok teori ileri sürülmesine rağmen henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Kronik lokal enfeksiyonlar, alerji, bronşiyal astım, aspirin alerjisi, genetik, anatomik bozukluklar, mukozal temas, konnektif doku değişiklikleri, epitel rüptürü, Bernoulli fenomeni, immünolojik ve biyokimyasal faktörler etyopatogeneizde major etmenler olabileceği düşünülmektedir (2,3). Kronik inflamasyon nazal polibin gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Viral enfeksiyonların nazal poliplerin patogeneğinde, progresyonunda ve rekürrensinde önemli etiyolojik etkenlerden biri olabileceği varsayılmaktadır (4).

Antrokoanal polipler, maksiller antrumdan köken alan ve nazofarenkse uzanım gösterebilen genellikle büyük ve tek taraflı benign kitlelerdir. En sık adolesan ve genç erişkinlerde görülmektedir. Burun tıkanıklığı en sık görülen semptomdur (5).Antrokoanal polipler kronik inflamatuvar ve alerjik nasal poliplerin bir subgrubu olarak da düşünülebilir. Tüm nazal poliplerin %3-6' sını oluşturmaktadır. Prevelansının düşük olması nedeni ile pek fazla çalışma bulunmamaktadır (6,7). Kronik rinosinüzit (KRS) ve alerjinin etiyolojide rol oynayabileceği ileri sürülse de hastalığın nedeni net olarak bilinmemektedir. Etiyopatogeneğinde viral enfeksiyonların etken olabileceği düşünülmektedir.

HPV (Human Papillomavirus) enfeksiyonlarının birçok benign ve malign neoplastik hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. HPV viral ve genital siğiller, servikal intraepitelyal neoplazi, baş boyun skuamöz hücreli kanserleri veservikal kanserler gibi dermatolojik, mukozal enfeksiyonlar ve tümörlerle ilişkili epitelotropik onkogenik DNA virüsüdür (8).

Epstein Barr virüsü (Human Herpes Virüs-4), Herpesviridae ailesinin Gammaherpesvirinae alt ailesinde Lymphocryptovirus cinsi olarak sınıflandırılanbir DNA virüsüdür. Yaygın olarak görülür, tükürük ve boğaz salgılarıyla yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşır. Farklı coğrafi yerlerde virüs ile karşılaşma yaşı

değişken bulunmuştur. Erişkin yaş grubunda seropozitiflik %80-100'dür (9). Nazal ve antrokoanal polip etyopatogenezinde etkin olup olmadığını araştırmak için yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Daha önceki yapılmış çalışmalarda HPV ve EBV enfeksiyonlarının nazal polipozis ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Araştırmaların sonucunda hastaların önemli bir kısmında EBV pozitifliği saptanmış olup etyolojide yer alabileceği düşünülmüştür (10,11). Nazal polip etyopatogenezinde HPV enfeksiyonları araştırıldığında ise %0-40,2 arasında çeşitli prevalanslar karşımıza çıkmaktadır (12,10). Antrokoanal polip çalışmalarına baktığımızda HPV ile yapılmış tek çalışma bulunmakta olup prevalans %53,8 bulunmuştur (7).Ancak EBV ile ilgili yapılmış çalışma yoktur.

Biz çalışmamızda REAL TIME PCR (RT-PCR) yardımı ile antrokoanal ve nazal polipte HPV DNA taranması ve HPV tip 11, tip 16 tespiti yapılması ilaveten daha önce antrokoanal polipte şu ana kadar çalışılmamış olan EBV DNA'yı çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nazal Polip

2.1.1. Nazal polibin tanımı ve tarihçesi

NP; paranasal sinüslerin ve burun mukozasının kronik mukozal inflamasyonu ile karakterize, multifaktöriyel nedenli olduğu düşünülen fakat etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan, nazal kavite içerisine doğru gelişen benign yapıda, pedinküllü, düzgün yüzeyli jelatinöz yapıya sahip kitlelerdir. Burun kitlelerinin en sık nedenidir (1).

Tarihçesi yaklaşık M.Ö 4000 yılına, antik kent Mısır'a dayanır. Hasta ve doktor adının bilindiği (Hasta: Kral Sahura, Doktor: Ni-Ankh Sekh-met) en eski hastalık olduğu düşünülmektedir (13). Polipozis kelimesi latince kökenlidir; poly (çok) ve pous (ayak), kelimelerinden oluşup, çok ayaklı anlamına gelir. 3000 yıl önce Hindistan'da polipektomi için küretler üretilmiş, 2500 yıl önce ise Hipokrat zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır. Hipokrat, polibe ve polipektomiye ilk tanımlama yapan kişidir. İbn-i Sina bugün kullandığımız siner benzeri alet yardımı ile polipleri çıkarmış ve kızgın demirler ile dağlayarak polipleri tedavi etmiştir. (14)

İlk kez Billroth tarafından histolojik tanımı yapılan nazal polipler 19 yy.'a kadar tümoral bir lezyon olarak kabul edilmektedirler, ancak 1882'de Zuckerkandl tarafından poliplerin inflamatuvar yapıda oldukları ve burun lateral duvarından ve etmoid yapılardan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. 1885 yılında Woakes ve 1954 yılında Berdal nazal poliplerin enflamatuvar lezyonlar olduğunu öne sürmüştür. 1872 yılında Voltani nazal poliplerin astım ile olan ilişkisini, 1922 yılında da Widal, nazal poliplerin, aspirin intoleransı ve astım ile birlikteliğini göstermişlerdir. 1930' lu yıllarda nazal poliplerin alerji nedeniyle oluşabileceği düşünülmüş, fakat yapılan birçok çalışmada poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediği ortaya çıkmıştır. Günümüzde ise nazal polipozis enflamatuvar bir sürecin ürünü olarak kabul görmektedir (13,15, 16).

2.1.2. Nazal polibin epidemiyolojisi

NP prevelansının, yapılan araştırmalar neticesinde, %1-4 arasında olduğu dűřünölmektedir. Bu oranın asemptomatik nazal polipler göz önüne alındığında gerçek olmadığını söylemek mümkündür. Postmortem otopsi çalışmalarında normal nazal endoskopi ile nazal polip oranı %26, anterior rinoskopi ile %2, ayrıntılı etmoid sinüs endoskopisi ile %42 oranında bulunmuştur (17, 16). Son yıllarda endoskopik muayenenin uygulanmaya başlanmasıyla birlikte NP insidansı artmaya başlamıştır (18).

Nazal poliplerin görölme sıklığı 20’li yaşlardan sonra yaş ilerledikçe artış göstermektedir. En sık 40-60 yaş arasında görölür ve 60 yaşından sonra görölme oranı azalır. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görölmemektedir. Çocuklarda insidansı yaklaşık %0,1 civarındadır. Özellikle 10 yaşın altında NP görölün çocuklar mutlaka Kistik Fibrozis ve Kartagener Sendromu ağıısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Çocukluk yaş grubu NP’lerin %20’sini kistik fibrozis,%5’ ini siliyer disfonksiyon oluşturmaktadır. Astımlı hastaların %7’sinde, aspirin intoleransı bulunan hastaların %36’sında ve alerjik rinitli hastaların %1,5’inde nazal polipozis görölümüştür. NP’ in nonalerjik astımlı hastalarda görölme sıklığı %13 iken, alerjik astımlı hastalarda bu oran %5 tir (19, 20).

2.1.3. Burun ve paranasal sinüslerin histoloji ve fizyolojisi

Histoloji

Nazal kavite histolojik olarak; vestiböl, atrium, olfaktör bölge ve respiratör bölge olmak üzere dört farklı bölgede değerlendirilir. Nazal kavitenin girişindeki 1-2 cm’lik kısım vestiböl olarak adlandırılır. Nazal vestibölde kıl folikülleri, sebace ve ter bezleri içeren keratinize çok katlı skuamöz epitel mevcuttur. Alt ve orta konkaların ön yüzleri ile birlikte nazal kavitenin ön 1/3’ü atrium olarak isimlendirilir. Vestibölün çok katlı skuamoz epiteli burada transizyonel epitele dönüşmektedir. Nazal kavitenin üst arka kısmında süperior konkanın üst bölümü ile septum tavanına yerleşmiş, 1 cm²’lik bir bölgede olfaktör epitel bulunur. Olfaktör epitel lamina propria üzerine yerleşmiştir ve submukozası bulunmaz. Respiratör bölge ise olfaktör bölge ile atrium arasında uzanır. Psödostratifiye silialı kolumnar epitel ile döşelidir. Nazal epitel silyalı ve silyazis kolumnar hücreler, goblet hücreleri ve bazal hücrelerden

oluşur. Epitel altında submukozada serömüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koana yakınında bulunurlar. Paranasal sinüslerin içinde bu bezler azdır ve hemen sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Paranasal sinüslerde epitel ve lamina propria tabakaları nazal kaviteden daha incedir ve alttaki periostiuma sıkıca yapışıktır.(20, 21).

Paranasal sinüslerin fizyolojisi

Paranasal sinüslerin fonksiyonları halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Görevleri arasında; havayolu sağlamak, solunum havasını ısıtmak ve nemlendirmek, hava basıncı değişikliklerini tamponlama, ses rezonansına katkı sağlama, olfaktör sahanın alanını genişletme, nazal pasajı nemli tutmak amacıyla mukus salgılama, yüz iskeleti gelişimde rol alma, kafatasının ağırlığını azaltma, orbita ve beyin gibi önemli yapıları travmaların etkisinden koruma gibi maddeler sayılabilir (22). Paranasal sinüsler bu görevleri sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmeleri için, düzenli olarak havalanmaları ve salgılarını doğal ostiumları aracılığıyla nazal kaviteye drene etmeleri gerekmektedir. Bu da paranasal sinüslerin sağlıklı çalışan açık bir ostiuma sahip olmasıyla mümkündür. (23).

2.1.4. Nazal polibin etyopatogenezi

Paranasal sinüs hastalıklarında anahtar bölge olarak kabul edilen ostiomeatal kompleksi daraltan anatomik varyasyonlar polip gelişmesine zemin hazırlar.

Polip oluşumunda temel patolojik durum mukoza ödemidir. Tüm teoriler bu ödemin nedenlerini açıklamaya çalışır. Enfeksiyon, alerji, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis ve inflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler submukozal ödeme neden olarak polip oluşumunda rol oynayabilir. Çeşitli nedenlerle oluşan ödem bu bölgeyi daraltarak veya tıkayarak sıvı stazına ve endotelial birleşim yerlerinden sıvı kaçağına neden olur (1).

İnflamasyonun kaynağı değişken olsa da (mekanik travma, bakteriler, virüsler, mantarlar, çevresel allerjenler vs...) araştırmacılar bu tetikleyici durumların epitelyal örtünün zedelenmesine yol açtığını ve sonuçta da inflamatuvar bir sürecin başladığını savunmaktadırlar (24).

Nazal polip gelişimi ile ilgili çok sayıda teori ileri sürülmüştür. Nazal polibin etyopatogenezi açıklamak için öne sürülen teoriler ve nazal polip ile ilişkilendirilen durumlar şunlardır:

A. Kronik enfeksiyon

KRS burun ve paranasal sinüslerin üç aydan uzun süren semptomatik, polipoid mukozal kalınlaşma ile karakterize enflamatuvar hastalığıdır. Nazal polip oluşumu ise kronik enflamasyonun son basamağı olarak kabul edilir.

Bu hastalardan elde edilen kültürlerde en çok izole edilen patojenler *Staphylococcus aureus*, β -Hemolitik streptokoklar, *Moraxella Catarrhalis*, *Haemophilus influenza* ve *Streptococcus pneumoniae*’dır (25). Bernstein JM ve Kansal R tarafından yapılan çalışmada NP’li hastalardan alınan salgı örneklerinde %60-70 oranında *Staphylococcus aureus*’a rastlanmıştır. *Staphylococcus* ve *streptococcus* ekzotoksinleri süperantijen aktivitesi gösterir. Bu aktivite lenfositlerde klonal hiperplaziye neden olur. Serumda bu toksinlere karşı Ig E antikorları artmaktadır. Özellikle artan TH-1 ve TH-2 lenfositlerden salgılanan sitokinler nazal mukozada hasara yol açarak nazal polipozisi oluşturacak enflamatuvar süreç başlatmış olmaktadır (26,27).

Son yıllarda, özellikle *AspergillusFlavus* ve *Candida Albicans* mantarlarının NP’li hastalarda izole edilmeleriyle birlikte, alerjik fungal sinüzit ile NP arasında bir ilişki olduğuna dair görüşler artmaktadır. NP’ de; lokal antifungal immün yanıtta artış gösteren IL-10’nun arttığı gösterilmiştir (16). KRS olgularının yaklaşık %5-10’unu alerjik fungal rinosinüzitlerin oluşturduğu belirtilmektedir. Bir çalışmada KRS’li olgularda %42,8 oranında mantar alerjisi saptanmıştır (28,29). Mantar enfeksiyonu hipotezine göre, poliplerin oluşmasından mantarlar sorumlu tutulmaktadır. Mukoza enflamasyonu sonucu dokuda artan eozinofiller, saprofit olarak bulunan, henüz zararsız olan fungusu çevreleyerek, degranülasyona uğrar. Parçalanan eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkar ve bunlar fungusu parçalayarak mukozal hasar oluşturarak polipleşmeye neden olmaktadır (30).

NP oluşumunda virüslerin de katkısının olabileceği düşünülmüş fakat yapılan çalışmalarda kesin viral etyoloji kanıtlanamamıştır (16). *Helicobacter pylori*, Epstein

Barr Virüs, Human Papillomavirüs, Human Herpes Virüs 6/7, Herpes Simplex Virüs 1/2, Varicella – Zoster Virüs çalışılmış virüslerden birkaçıdır.

B. Alerji

Nazal polipli hastaların büyük bir kısmında alerjik rinit semptomları mevcuttur. Nazal polipli hastaların burun mukozalarının mikroskopik incelemelerinde inflamatuvar hücre olarak eozinofiller ve nötrofiller tespit edilmiştir. Polip dokusu içerisindeki bu eozinofil hakimiyeti nazal polip etyolojisinde alerjinin önemli bir yerinin olabileceğini göstermektedir.(31)

NP ile alerji arasındaki ilişki kafa karıştırıcı ve tartışmalıdır, çünkü alerji ile korelasyonu göstermek için bildirilen pek çok çalışma kontrollü değildir.

NP'li hastalardaki alerji prevalansının %10-64 arasında değişken olduğu kaydedilmiştir. Alerjik rinitli hastaların %0,5 ila 4,5'inde NP vardır. Atopinin alerji oluşumu için zemin hazırladığı öngörülmektedir. Alerjik rinitte, sinüs ostiumlarındaki nazal mukoza ödemi, sinüs havalanmasının bozulmasına neden olarak kronik rinosinüzit oluşumuna zemin hazırlamaktadır (32).

Birçok çalışmada, deri prick testinin KRS'li hastaların %50-84'ünde pozitif olduğu tespit edilmiştir. Fakat epidemiyolojik çalışmalarda polen mevsiminde polen alerjisi olan hastalarda enfeksiyöz KRS insidansında hiçbir artış olmadığını gösterilmiştir (33).Nazal polipozisli hastaların mukoza örneklerinde %80-90 eozinofil hakimiyeti mevcut olup bunların büyük kısmında alerjik rinit, astım semptomlarının bulunması etyolojide alerjinin rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir (34). Bachert ve ark. NP'de total ve spesifik IgE ile eozinofilik infiltrasyon seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tüm bu bilgiler ışığında alerjik rinitin prevalansının KRS'li hastalarda artış gösterdiği, fakat alerjinin KRS'deki rolünün belirsiz olduğu söylenebilir (32, 33).

C. Astım

Astım NP ile birlikte sık görülen bir hastalıktır. Astım hastalarının yaklaşık %7' sinin nazal polibi de vardır. Astım ve KRS arasındaki ilişki genel olarak uzun zamandan beri bilinmekle beraber bu iki hastalığı birleştiren patofizyolojik mekanizma hala çözülememektedir. Teoriler özet olarak ele alındığında, alt ve üst

solunum yollarındaki enflamasyonun genel enflamatuvar cevabın parçası olduğu sistemik bir model veya alt solunum yollarına sino-nazal etki şeklinde sınıflandırılabilir. Sino-nazal etki, alt solunum yollarının üst solunum yollarından kontaminasyonuna; nöral bir reflekse veya üst solunum yollarının konjesyon veya obstrüksiyonundan dolayı akciğerler için sıcak ve nemli havanın yeterince filtre edilememesine sekonder olabilir. NP'li KRS ve astımın klinik seyri sıklıkla bağlantılıdır ve hava yollarının bir alanındaki patoloji sıklıkla diğer alandaki patoloji ile birliktelik gösterir. Sistemik tedavinin hem alt hem üst solunum yollarındaki enflamasyonu iyileştirmesine rağmen, sinüslerin lokal tedavisinin de akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (35). Astım ile birlikte olan KRS-NP hastalarının hemen hepsi eozinofiliktir.

NP görülme sıklığı, atopik olmayan astım hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Astımı şiddetli olan kişilerde NP'in daha sık görüldüğü ve NP' li hastalarda astımın daha şiddetli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (36).Yapılan bir çalışmada astımlı bireylerde NP %10-15 oranında görülürken, NP' li hastalarda astım %26 oranında ve hırıltı ve solunum rahatsızlığı %31-42 oranında görülmektedir. Aynı çalışmalarda astım görülme sıklığı kontrol grubunda %6 olarak belirtilmiştir (32,35). Bir çalışmada 18-75 yaş arasındaki 52000 yetişkin hasta incelenmiş ve astım ile KRS arasında güçlü bir bağ olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bağın KRS ile alerjik rinit arasındaki bağdan daha güçlü olduğunu görülmüştür (32).

Astım hastalarının PNS-BT incelemelerinde, sinüs mukozası patolojilerinin fazla olduğu görülmüştür. Normal bireylerde NP'nin ortaya çıkma süresi 9-13 yıl iken, aspirine bağlı astımda bu sürenin sadece iki yıl olduğu saptanmıştır. %10' luk kesimde polip ve astım eş zamanlı ortaya çıkarken, geri kalan kesimde önce polip daha sonra astım çıkar. Alobid ve ark. koku duyularının astımı olan NP'li hastalarda, astımı olmayan olgulara göre çok daha fazla bozulduğunu göstermişlerdir. Özellikle inatçı astımın, koku duyusuna etkisinin daha çok olduğunu ve koku kaybının NP ve astımın şiddetini belirlemek için kullanılabileceğini göstermişlerdir (32, 37).

Ç. Aspirin duyarlılığı

NP' li ve KRS' li hastaların küçük bir bölümü aspirinle alevlenen havayolu hastalığı (AAHH) olarak sınıflanır ve klasik adıyla Samter Triadı olarak da bilinirler.

Bu hastaların çoğunluğunda hiperplastik eozinofilik sinüzit de görülmektedir. Samter triadı olan çocuklarda kontrol grubuna göre daha sık NP ve rinosinüzit görülür. Artmış doku eozinofilisi, histamin üreten mast hücreler ve lökotrien C4 sentaz overekspresyonuna sekonder artan sisteinil lökotrien seviyeleri hastalığın sistemik inflamasyonuna katkı sağlar. Siklooksijenaz 2 (COX) inhibitörlerinin kullanımı araşidonik asit metabolizmasının lipoksijenaz yoluna kaymasıyla artan lökotrien seviyeleri nedeniyle hastaların semptomları kötüleşir. Bu hastaların nazal mukozaları da azalmış COX-1 ve COX-2 ürünleri gösterirler. Koruyucu olan PGE2 düzeyleri de hastalarda azalmış seviyelerde üretilir (38).

Aspirin duyarlılığı olan hastaların %36-96'sında NP'li KRS saptanmıştır ve hastaların PNS-BT lerine bakıldığında %96' sında anormal bulgular saptanmıştır. Bu hastalarda astım ve NP sıklıkla non-atopiktir ve görülme sıklığı 40 yaşın üzerinde artmaktadır. Kalıtsal faktörler göz önüne alındığında astımlı ve aspirin hassasiyet olan hastalarda HLA A1/B8' in insidansının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (32).

D. Genetik

Nazal polip gelişen hastaların bir kısmının soy geçmişinde de nazal polip hikayesi mevcuttur. Yapılan bir araştırmada NP' li hastalarda HLA-A1B8 doku antijeninin yüksek olduğu bulunmuştur (39). Otozomal resesif geçiş gösteren kistik fibroziste ise polibin sıklıkla görüldüğü bilinmekle birlikte halen genetik faktörün rolünün kısıtlı olduğu düşünülmektedir.

Kistik fibrozis, Kartagener sendromu ve Young Sendromu gibi NP görülme olasılığının arttığı hastalıklarla birlikte genetik predispozisyon söz edilmektedir. NP' li hastalarda HLA (Human leukocyte antigen)-A1/B8 antijeni normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. Rekürren nazal poliplerde PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ile yapılan bir çalışmada 8.kromozomun uzun kolunda farklılıklar tespit edilmiştir (40).

Bazı yayınlarda nazal polipoziste genetik polimorfizm gösterilmiştir. Karjalainen ve ark. ları astımlı hastalarda nazal poliple ilişkili IL-1A genotipini tanımlamışlardır. Cheng ve ark. ları ise IL-1B ve IL-1 reseptör antagonistleriyle kronik rinosinüzit ilişkisini ortaya koymuşlardır. Türkiye'den Erbek ve ark. ları IL-1A, IL-1B ve TNF- α genotiplerinin nazal polipozisle ilişkisi olabileceğini

göstermişlerdir (41). Karatzanis ve ark. larının yaptıkları bir çalışmada 12 astımlı nazal polipozis hastasının nazal sitolojik spesmenleri ve periferik kan örnekleri mikrosatellit instabilitesi açısından incelenmiş olup 3'ünde kromozal patoloji saptanmıştır (42).

E. Bernoulli fenomeni

Enflamasyonun bütün nazal kavitede ve paranazal sinüslerde olmasına rağmen, poliplerin özellikle osteomeatal kompleks çevresinden ve etmoidlerden kaynaklanması, ekspiryum ve inspiryumda değişen burun boşluğu basınçlarının en fazla bu anatomik bölgeleri etkilediğini gösterir. Bernoulli fenomeni; havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra dar bölge arkasındaki düşük basıncın mukozayı o tarafa doğru emerek çekmesi prensibine dayanır (43).

F. Mukozal temas

Enfeksiyon, kimyasal ajanlar, ısı ve toksik etkiler dışında basınç da polip oluşumunu uyaran faktörlerdendir. Nazal polipler sıklıkla nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişmektedir. Özellikle etmoid sinüslerin dar bölgelerindeki mukozada herhangi bir nedenle oluşan ödem, karşı mukozayla temas ederek polip gelişimine zemin oluşturmaktadır. Temas sonrası oluşan mukozal hasar, sinüs drenajını ve siliyer fonksiyonu bozar. Bu da bakteriyel invazyona ve sinüzite yol açar. Sinüzit ise venöz stazı ve mukozal ödemi arttırarak polip oluşumuna ya da olan poliplerin daha fazla büyümesine neden olur (40).

G. Epitel rüptürü teorisi

Bu teoride Tos 'a göre enfeksiyon veya alerjik hastalık gibi durumlarda polip oluşumu, ödemli dokunun basıncıyla epitelde bir açıklık, rüptür ve defekt meydana getirmesi ile başlar. Oluşan bu defekt lamina propria mukozasında prolapsusa neden olur. Epitel bu açıklığı hemen kapatmaya çalışır ve genellikle defektin kenarlarından yürüyen epitel ile kapatır. Eğer defekt hemen kapatılmazsa ve lamina propria herniye olmaya devam ederse içinden damarların geçtiği bir vasküler sapı olan polip oluşmaya başlar. Sapı olan küçük bir polip oluşmuş olsa bile, herniye olan lamina propria tamamen epitelize olsa bile polip kalıcı olur ve yer çekimi etkisiyle büyümeye devam eder. Polipin büyümesi ve defektin epitelizasyonu esnasında bahsedildiği gibi burun mukozasından farklı yeni glandlar oluşur (44).

H. Bağ dokusu veya müköz bezlerdeki değişiklikler

Nazal polip oluşumunda tetikleyici faktörün, müköz bezlerdeki dilatasyonu ve kistik değişikliklere bağlı epitelin zedelenmesi sonucu submukozanın herniasyonu olduğu ileri sürülmüştür (43).

I. Polisakkarid molekül değişiklikleri

Nazal polip oluşumunda polisakkaritlerin ana maddelerindeki değişikliklerin etyolojik sebep olabileceği gösterilmiştir. Polip oluşumu kollajen dokulardaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmış, ama analizlerde kollajen miktarının normal olduğu görülmüştür (45)

İ. Anatomik bozukluklar

Agger nasi hücreleri, konka bülloza, paradoks orta konka, mediale eğimli unsinat çıkıntı, hipertrofik etmoid bulla gibi osteomeatal kompleks bölgesini daraltan anatomik varyasyonların nazal polip oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir. Nazal polibi olan ve olmayan hastalar arasında bu anatomik varyasyonların görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamış ancak poliplerin sıklıkla osteomeatal kompleks bölgesinden kaynaklanması, bu bölgenin nazal polip oluşumunda önemli olduğunu düşündürmektedir (44).

J. Bernstein' in teorisi:

Bu teori viral-bakteriyel mikroorganizmaların konağa etkisi veya türbülant hava akımı sonucu, sinüs mukozasında veya lateral nazal duvarda ilk oluşan inflamatuvar değişikliğe dayanmaktadır. Birçok olguda polipler özellikle yarattığı türbülant hava akımı ile mukozal inflamasyona neden olan ön etmoid alandaki dar yarıktan köken almaktadır. İnflamasyondan sonra submukozada ülserasyon veya prolapsus olabilir. Bunu reepitelizasyon ve yeni bez oluşumu takip eder. Bu süreç içinde nazal mukozadaki respiratuvar epitelyal hücrelerin luminal yüzeyindeki sodyum kanalının biyoelektrik bütünlüğünün bozulmasına cevap olarak artan sodyum emilimiyle oluşan suyun retansiyonu polip gelişimine neden olmaktadır (46).

K. Vazomotor imbalans teorisi

Vazomotor dengesizlik teorisinin son yıllarda yapılan çalışmalarda nazal polipli olguların çoğunda atopi olmaması ve bariz bir şekilde alerji gözlenmemesi nedeniyle üzerinde durulmaya başlanmıştır. Hirarde 1986 yılında nazal polip sempozyumunda nazal poliplerin innervasyonunun bozuk olduğu ve sensitif innervasyon olmadığını çalışmalarıyla göstermişlerdir. Otonomik sinir sistemindeki bu denervasyon glandlarda sekretuar aktivitenin düşmesine neden olup nazal mukoza ve poliplerde vasküler permeabiliteyi artırır. Sonuç olarak denerve glandlar kistleşir ve artmış vasküler permeabilite nazal poliplerde irreversible doku ödemine yol açar. Polipleşmenin erken evresinde innervasyonun normal olduğuna ve polip büyüdükçe bu innervasyonun yavaş yavaş kaybolduğuna inanılır (40).

L. Primer ve sekonder siliyer disfonksiyon

Silyalar, paranazal sinüslerin temizlenmesinde ve kronik enflamasyonun önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Primer silyer diskinezi, Kartegener Sendromu'nda görülür. Bu hastalık genetik geçişi otozomal resesiftir. Tüm vücuttaki siliyer fonksiyonlar etkilendiğinden dolayı hastalarda KRS yanında bronşiektazi ve infertilite de görülür. NP çok sık görülür ve bu hastaların özgeçmişinde çoğunlukla uzun bir solunum yolu hastalıkları hikayesi vardır (47).

KRS'li hastalarda sekonder siliyer diskinezi görülmektedir ve restorasyon zaman alsa dahi dönüşümlü olduğu düşünülmektedir. Bu polipler ozinofilik poliplerin aksine nötrofilik poliplerdir (32).

M. Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis 2500 kişide 1 görülen otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Kistik fibrozisli her hasta kronik sinüzit geçirir. Ancak bu hastaların %7-48' i NP gelişimi gösterir. Nazal polipler kistik fibrozis hastalarında hastalık nedeni değil daha çok sonucunu oluştururlar. Aspirin sensitivitesinde olduğu gibi KF'li hastalarda rekürrens oranları yüksektir. Siliyer klirensteki defekt sıklıkla Pseudomonas aeruginosa içeren bakteriyel kolonizasyona uygun ortam hazırlar. Gelişen nötrofilik yanıt inflamatuvar süreçteki IL-8 ve MPO (Miyeloperoksidaz) baskınlığını açıklayabilir. Bakteriyel patojenlerin rolünü destekleyen diğer mekanizmalar da toll-like reseptörlerin saptanması ve hastaların kortikosteroidlerden yarar görememesidir.

Kronik rinosinüzit ve bronşite göre KF-NP hastalarında IL-8 ve MPO seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Doğal antimikrobiyal peptid olan human defensin β 2 (HDB2) ve PRR TLR-2 seviyeleri KF-NP' de belirgin olarak yüksek bulunmuştur (48).

Burunda polip olan 16 yaşından küçük çocuklarda nazal polip tespit edildiğinde kistik fibrozis mutlaka ekarte edilmelidir. Kistik fibrozisli hastaların çoğunda ilk semptom 4-12 yaşlarında görülmeye başlayan nazal polipozistir (31).

N. Youngsendromu

Bu hastalarda mukus viskozitesinde artış sonucunda belirtiler ortaya çıkar. Sinüzit ve nazal polip yanı sıra infertilite ve bronşektazi de görülebilir. Silier yapıların fonksiyonları bu hastalarda silier diskineziden farklı olarak normaldir (49).

O. Churg Straus Sendromu

Küçük damarları tutan nekrotizan alerjik bir vaskülitir. Tipik olarak, akciğer enfeksiyonları, astım, ekstrasvasküler nekrotizan granülomlar ve hipereozinofili ile karakterize bir sendromdur. Hastaların yaklaşık %50 sinde nazal polip görülmektedir (50).

2.1.5. Nazal polibin histopatogenezi

Nazal polipler histolojik olarak incelendiğinde farklı yapılar içermesinden dolayı 4 farklı ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar;

1. Eozinofilik polip (alerjik polip),
2. İnflamatuvar polip (kronik inflamatuvar polip veya fibro-inflamatuvar polip),
3. Seromüsinöz gland hiperplazisi gösteren polip
4. Stromal atipi gösteren polip (51).

Polipler ödematöz stroma, goblet hücre hiperplazisi ve yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Ancak eozinofiller en baskın enflamatuvar hücrelerdir. Bu enflamatuvar infiltrat primer olarak epitelin lamina propria katında bulunur ve lenfositleri de içerir. Lenfositler primer olarak TH1 ve TH2' den oluşan T hücreleridir ve daha az miktarda B hücreleri de görülür. Polip hücreleri sitokin ve

diğer enflamatuar mediatörlerden oluşan büyük miktarda ve çeşitlilik gösteren bir sıvı üretirler. Bunların çoğu eozinofillerin sağkalımını aktive edip güçlendirir.

Polip fibroblastları, endotelyal ve epitelyal hücreleri interlökin (IL)- 1β ve tümör nekrozis faktör (TNF) salgırlar ve bunlar vasküler yapıdan eozinofil göçünü artırırklar. Aktive olmuş eozinofiller daha sonra doku içine göç ederler ve eozinofil apoptozisini inhibe eden ve pozitif feedback halkasında hücre sağkalımını ve toplanmasını sağlayan IL-3 ve IL-5 salgırlar. Eozinofiller alerjik reaksiyonun geç fazında rol alırlar ancak, NP’deki varlıkları immünoglobulin (Ig) E-aracılı hipersensitiviteden bağımsız olabileceğı düşünölmektedir.

Polipler tipik olarak yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtölüdür. Ancak hava akımına maruz kalan alanlarda değışici veya yassı epitel de göröllebilir. Eozinofiller tarafından arttırılan eozinofilik katyonik protein ve majör temel protein gibi toksik mediatörlerle oluşan epitel yüzey hasarı, goblet hücre hiperplazisi, skuamöz metaplazi veya bazal hücre hiperplazisi ile karakterize yeni epitelin oluşmasına yol açar. Bu gelişme yeni oluşan epitel hücrelerindeki iyon kanallarının anormal çalışması ile sonuçlanabilir. Kistik fibrozis hastalarında göröldüğü gibi anormal iyon transportu göröllebilir ve bu fenomen KF ve KF olmayan hastalarda NP’in görölmesinin benzerliğini açıklayabilir.

Eozinofiller NP’in fizyopatolojisinde en belirgin rolü oynamaktadır ve bu ilişki EKRS-NP adlandırmasına neden olmuştur. Bazı durumlarda NP’de nötrofillerin daha fazla hâkim olduğı infiltrat görölür. Bu nadir fibroinflamatuvar poliplerde tipik olarak stromal ödem ve goblet hücre hiperplazisi yoktur ve örtücü epitelde skuamöz metaplazi görölür. Sürekli olarak eozinofil yokluğu ve artmış IL-5 seviyesi gösteren tek polip antrakoanal poliptir (52).

2.1.6. NP’de Tanı ve Tedavi

Tanı:

Semptomlar

Burun tıkanıklığı polibi olan hastaların en sık şikayetidir. Burun tıkanıklığıyla beraber baş ağrısı da göröllebilir. Şikayetler zamanla artarak anosmiyle sonuçlanabilen total obstrüksiyona neden olabilir. Hastalarda hiponazal konuşma da

görülebılır. Anamnezde hastaların tat ve koku almada bozukluk, son zamanlarda horlama gelişmesi, rinore gibi şikayetleri görülebilir. Özellikle alerjik olgularda hem burundan hem de nazofarenksten akıntı olabilir. Burun, sert damak ve nazofarenkste rahatsız edici kaşıntı hissedilir. Aile anamnezinin negatif olması kişiyi alerjiden uzaklaştırmaz. Hekim alerjiyi değerlendirirken hem inhaler hem de gıda alerjenlerini dikkate almalıdır (53). Aspirin duyarlılığı özellikle sorgulanmalıdır. Bütün bu yakınmaların sonucunda hastada genel bir yaşam kalitesi düşüklüğü mevcuttur.

Nazal polipli hastalarda sık görülen birtakım şikayetler; bozulmuş koku duyusu, baş ağrısı, geniz akıntısı, kulakta tıkanıklık hissi, halitozis, diş ağrısı, nazal - farengeal - larengeal ve trakeal irritasyon, uyku bozukluğu, konuşma sesinde değişiklik ve öksürük NP' de görülebilen minör semptomlardır. Şikayetler hastaların %80-90' ında bilateralidir. Tanı için altın standart yöntem endoskopik muayenedir. Endoskopik muayene bulgularını standardize etmek üzere birtakım evrelemeler kullanılmıştır.

Lund ve Mackay 3 evreli bir sistem tariflemişlerdir;

0: polip yok,

1: orta meatusa sınırlı ve

2; orta meatusun ötesinde.

Lildholdt ve ark. ları çoklu tedavi sonuçlarını değerlendirmeye yönelik daha geliştirilmiş 4 evreli bir sistemi tanımlamışlardır; alt konkanın alt ve üst sınırlarını polip yaygınlığını belirtmede kullanmışlardır. En yüksek skor alt konkanın alt sınırını aşan, nazal kavitenin tabanına temas eden ve kaviteyi dolduran poliplerde elde edilmiştir (48).

Fizik muayene

İnspeksiyonda burun akıntısı, konuşma anında sesin rezonansı, kraniofasial anomali olup olmadığı, ağız solunumu yapıp yapılmadığı, naresten taşan polipler görülebilir. Anterior rinoskopik muayene, çok büyük polipleri değerlendirmede yeterlidir fakat küçük ve yeni başlangıçlı poliplerde tek başına sınırlıdır. Anterior rinoskopide düzgün yüzeyli, kirli sarı renkte şeffaf, soliter ya da çok sayıda, yuvarlak veya armut şeklinde, dokunmakla çukurlaşan ve mobil bir kitle varlığı büyük

olasılıkla nazal polip olarak değerlendirilir. Polipler genellikle çift taraflı gelişirler. Kitlenin tek taraflı olması her zaman hekimi muhtemel başka bir hastalık konusunda uyarmalıdır. Ayırıcı tanıda antrokoanal polip, inverted papillom, malignite, lenfoma, sarkom, nazal gliom, juvenil nazofarengeal anjiofibrom, mukosel, meningoel, meningoensefalosel ve ensefalosel düşünülebilir. Polipler dokunulduğunda hassas değildirler ve kolay kanamazlar. Genellikle etmoid sinüslerden kaynaklanıp orta meada görülürler. Poliple birlikte alerjisi olan kişilerde fizik muayene bulgusu olarak alerjik şiner, dennie çizgileri ve alerjik selam görülebilir (54).

Görüntüleme

Düz sinüs grafileri (Waters, Cald-Well ve lateral grafilere) sinüs opasifikasyonu ile birlikte nazal kavitedeki yumuşak dokular hakkında fikir verebilir. Düşük maliyet, hastaya az radyasyon veren teknik olması ve kolay ulaşılabilirliğine rağmen, lateral nazal duvar değerlendirmesinde, ostio-meatal kompleks ve ethmoid sinüs değerlendirmesinde çok yetersiz kalmaktadır.

NP tanısında en değerli yöntem paranazal sinüs BT' dir. Çünkü hem kemik yapıyı güzel görüntüler hem de optimal bir yumuşak doku görüntülemesi sağlar. Eğer hastada çok şiddetli hastalık, bağışıklık sistemi patolojisi, komplikasyon düşündüren bulguları ve ameliyat gerekliliği yoksa hasta ilk görüldüğünde Paranazal BT' ye ihtiyaç yoktur. Daha çok medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda, öykü ve endoskopik muayeneyi desteklemek için veya cerrahi öncesi başvurulur. BT her cerrahi öncesi mutlaka koronal ve aksiyal planda istenmelidir. Anatomik varyasyonların cerrahi öncesi tespit edilmesi, komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Aksiyel kesitte internal karotid arterlerin ve optik sinirlerin posterior etmoid ve sfenoid sinüslerle ilişkilerini detaylı bir şekilde incelemek mümkündür. BT ile paranazal sinüslerde oluşan patolojik değişiklikler, kronik enflamasyon ve polip basıncı etkisiyle ince kemik septalardaki ve etmoid hücrelerin duvarındaki erime ve destrüksiyon, hatta infundibulumdaki çok küçük nazal polipler bile değerlendirilebilir. Fakat retansiyon kistleri ve mukozal kalınlaşmaları polipten ayırt etmesi zordur (32).

Daha pahalı bir görüntüleme yöntemi olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) radyasyon riskinin olmaması ve yumuşak dokuların oldukça iyi

değerlendirilebilmesine olanak tanınması mukus ve polip ayırıcı tanısının yapılabilmesi nedeniyle iyi bir tetkiktir. Ayrıca fungal enfeksiyonlar, mukosel ve ensefalosel değerlendirmelerinde yardımcı bir görüntüleme yöntemidir. Şüpheli neoplastik süreç tetkiklerinde MRG, BT'yi tamamlamaktadır (32).

2.1.7. Tedavi

NP tedavisi, hakkında halen kesin bilgilerin olmadığı ve tartışılan bir konudur. NP cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilebilir. NP tedavisinin öncelikli amacı hastanın primer semptomlarında (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku bozuklukları vb) iyileşme sağlamaktır. İkincil amaçlar enfeksiyon sıklığını ve rekürrensi azaltmak, alt solunum yolu ile ilgili semptomlarda iyileşme sağlamak ve komplikasyonların önüne geçmektir. Tüm bunlar; poliplerin nazal kavitede kapladıkları alanı küçülterek veya tamamen ortadan kaldırarak fizyolojik nazal solunum ile sinüslerin normal ventilasyon ve drenajını sağlayarak mümkün olur. NP tedavisinde, öncelikle medikal tedavinin denenmesi, başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir (55).

Medikal Tedavi

NP medikal tedavisinde kortikosteroidler açık ara temel tedaviyi oluştururlar. Bu ilaçlar etkilerini hedef dokuda sitoplazmik glukokortikoid reseptörlere yapışarak gösterirler. Dokudaki başlıca etkileri eozinofil artışına yol açan sitokinlerin (IL-5) üretilmesini azaltması, T hücre sayısında ve mikrovasküler kaçakta azalmaya neden olmasıdır. Bu nedenle özellikle eozinofilinin eşlik ettiği polip olgularında tedaviye yanıt oldukça iyidir. Sistemik kortikosterodler sıklıkla medikal polipektomi olarak tercih edilmektedir. Hem nazal kavitedeki hem de paranazal sinüslerdeki poliplere etkilidir fakat sistemik yan etkileri daha fazladır. Preoperatif steroid uygulaması polip boyutlarında küçülme ile kan kaybını azaltmaya yardımcı olmaktadır. Postoperatif steroid uygulaması ise rekürrensi önlemek için tercih edilmektedir. Topikal tedavinin sistemik yan etkileri yok kabul edilir fakat sinüs içerisindeki poliplere etkisi zayıftır. Yan etkilerinin az olması nedeniyle genelde ilk tercihtir. Topikal kortikosteroidlerin, özellikle obstrüktif poliplerde, burun tıkanıklığı, rinore ve koku bozukluğunda önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Fakat semptomlardaki ve polip büyüklüğündeki iyileşme sürelidir ve rekürrens oranı

yüksektir (56).Steroidler dışında nazal polipozisin tedavisinde lökotrien antagonistleri, intranazal furosemid, intranazal dekonjestanlar, intranazal kapsasin ve antimikrobiyal ilaçlar kullanılmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlardan düşük doz ve uzun süreli makrolid tedavisinin antibakteriyel etkisinin yanında steroidlere benzer bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Makrolidlerin immünmodülatör etkilerinden de yararlanılmaktadır (57, 58).

Cerrahi tedavi

Nazal polipoziste cerrahi tedavinin esas amacı burun tıkanıklığını düzeltmek, sinonazal patolojiyi ortadan kaldırmak, sinüslerin ventilasyon drenajını sağlamak, hastanın koku problemlerini ortadan kaldırmak ve astım gibi komorbid hastalıkların atak sıklığını ve medikal tedaviye gereksinimini azaltmaktadır (44).

Cerrahi tedavi hastaların tek başına nazal mukoza hiperreaktivitesine çözüm sağlamaz. Sonuç olarak da altta yatan patolojiyi düzeltmez. Uygulanacak hiçbir cerrahi yöntemin NP’ de tam bir kür sağlama garantisi yoktur. Bu hastalığın seyri boyunca her zaman revizyon cerrahi ve uzun süreli medikal tedavi ihtimali vardır. Cerrahi tedavi özellikle tek taraflı olgularda patolojik şüpheyi ortadan kaldırmak için erken evrede, özellikle medikal tedavinin başarısız olduğu olgularda uygulanması gerekli olabilir. Alerjik fungal sinüzitte genellikle cerrahi ve medikal tedavi (antifungal ilaçlar ve steroidler) kombinasyonu gereklidir. Ağır polip skoru olanlarda, revizyon cerrahi sonrası, astım veya alerjisi olan hastalarda rekürrens riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Endoskopik sinüs cerrahisi nazal polip ve astımı olan hastaların nazal ve astım semptomlarını azaltmaktadır. Cerrahi tedavi medikal tedaviye oranla polip boyutlarında daha dramatik küçülme sağlar ve nazal semptomlarda en az sistemik steroid tedavisi kadar düzelme sağlar (45, 55).

2.2. Antrokoanal Polip

2.2.1. Tanımı ve tarihçesi

Koanal polipler genel terimi nazal mukozadan kaynak alıp koanayı tutan veya aşan poliplere verilen addır. Orijin aldığı yere göre adlandırılırlar ve genelde 3 ana gruba ayrılırlar. Antrokoanal polipler, sfenokoanal polipler ve etmoidokoanal polipler. Nazal septum, alt ve orta konkalar, kribriform düzlük ve damaktan kaynaklanan koanal polip de bildirilmiştir. En sık karşılaştığımız antrokoanal poliptir

(59).Antrokoanal polipler, maksiller antrumdan köken alan ve nazofarenkse uzanım gösteren genellikle büyük ve tek taraflı benign kitlelerdir (5). Antrokoanal polipler kistik antral ve solid polipoid olmak üzere 2 komponentten oluşmuştur.

1691 yılında ünlü Flemenk anatomist Fredrik Ruysch Higmoro antrumundan kaynaklanan 2 nazal polip vakası tanımlamıştır (60).

1891 yılında Zuckerland maksiller sinüsden kaynaklanan ve geniş aksesuar ostiumdan çıkan bir polip vakası tanımlamıştır (61).

Profesör Gustav Killian,14 Temmuz 1906 yılında Lancet dergisinde yayınlanan “The origin of Choanal polypi” yazısı antrokoanal polibin yapılan ilk tanıımıydı. Koanal polip genellikle tek taraflı ve soliterdir. Armut görünümlü bir forma sahiptir. Polibin kalın kısmında büyük kistik bir alan mevcuttur. Bu kısım polibin sapına kadar uzayabilir veya sap kistin ince cidarından başka bir şey içermeyebilir. Mikroskopik olarak bu polipler nasal polibe göre daha küçüktür. Koanal polipler aslında yarısı antrumda diğeri burunda ve nazofarenkste sıkışmış kese şeklinde olmalıdır. Böylelikle maksiller kısım nazofarengeal kısımdan ayırt edilir. Antrumun aksesuar ostium yoluyla irrigasyonu veya inflamasyonu ile polip burun boşluğuna taşar’’(62, 63).

Gustav Killian’dan 3 yıl sonra 1909 yılında Brown Kelly antral kist ile geniş bir aksesuar ostium varlığı arasında sıkı bir ilişki saptamıştır (64).

2.2.2. Antrokoanal Polibin Epidemiyolojisi

Adölesan ve genç erişkinlerde sık görülür. Tüm nazal poliplerin yaklaşık %4-%6 sını oluşturur (65). Cook PR ve arkadaşları antrokoanal polip için en yüksek insidansı vermiştir. Tüm nazal poliplerin %10,4’ünü antrakoanal poliplerin oluşturduğunu söylemiştir. Bunun da %33’ünün çocuklardan oluştuğunu vurgulamıştır (66). Nazal poliple karşılaştırıldığında çocuklarda daha sık görülür. Larsen ve Tos yaptıkları çalışmasında nazal polip için yaş ortalamasını 50, antrokoanal polip için yaş ortalamasını 27 bulmuştur (67).P. Frosini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antrokoanal polipli hastaların yaş ortalamasını 40, M. Panduranga Kamath ve arkadaşları ise 23.42 bulmuştur (63,68).

Antrokoanal polibin kadın/erkek oranlarına bakacak olursak; Cook PR ve arkadaşları hastaların %70'nin erkek, %30'unun kadın olduğunu bulmuştur. P. Frosini ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %64'ünün erkek, %36'sının kadın olduğu bulunmuştur (63,66).

Antrokoanal polibin etiyopatogenezi net açıklanamamıştır. Bu konu ile yapılmış az çalışma mevcuttur. Lee ve Huang yaptığı çalışmasında kronik sinüzitin etken olduğunu savunmuşlardır. Antrokoanal polipli hastaların %65 inde kronik sinüzit olduğunu söylemişlerdir. Kronik maksiller sinüzitin antrokoanal polibin maksiller sinüs ostiumunda oluşturduğu tıkanıklık sonucu olarak ortaya çıktığı savunulmuştur (69).

Bazı yazarlar antrokoanal polibin alerji ile ilişkisini bulmuşlardır. Cook PR ve arkadaşları antrokoanal polipli hastaların %70'inde alerjik rinit tespit etmiştir. H.H. Balıkçı ve arkadaşları hastalarının %44,11'inde alerjik rinit tespit etmişlerdir (66,70). Bazı yazarlar ise ilişkisi olmadığını savunmuştur (71,72).

Özcan ve arkadaşları indüklenabilir nitrik oksit sentazın antrokoanal polip etiyolojisinde etkisi ile ilgili çalışma yapmışlardır. Antrokoanal poliplerde anlamlı olarak artmış epitelyal ve stromal indüklenabilir nitrik oksit sentaz ekspresyonu olduğunu bulmuşlardır (73).

Mahfouz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antrokoanal polipte nazal polip ve sağlıklı mukozaya göre artmış fibroblast growth faktör ve transforming growth faktör ekspresyonu tespit etmişlerdir (74).

Martinez-Anton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antrokoanal polipli hastalarda MUC1, MUC4 ekspresyonunda artış, MUC2 ekspresyonunda ise azalma tespit etmişlerdir (75).

Topal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antrokoanal polipli hastalarda matriksmetalloproteinaz-9 (MMP-9) enzim ekspresyonunun anlamlı bir şekilde arttığını bulmuşlardır (76).

Jang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada araşidonik asit metabolitlerinin konsantrasyonunun antrokoanal polip grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak az olduğu tespit edilmiştir (77).

Knör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antrokoanal polip, nazal polip ve kontrol grubunda HPV DNA prevelansına bakılmıştır. Antrokoanal polip grubunda %53,8, nazal polip grubunda %15,1, kontrol grubunda ise %5,8 oranında HPV DNA pozitifliği tespit edilmiştir (7).

2.2.4. Histopatoloji

Antrokoanal polipler, maksiller antrumdan köken alan ve nazofarenkse uzanım gösteren genellikle büyük ve tek taraflı benign kitlelerdir. Antrokoanal polipler kronik inflamatuvar ve alerjik nasal poliplerin bir subgrubu olarak da bilinir. Antrokoanal polipler kistik antral ve solid polipoid olmak üzere 2 komponentten oluşmuştur (6).

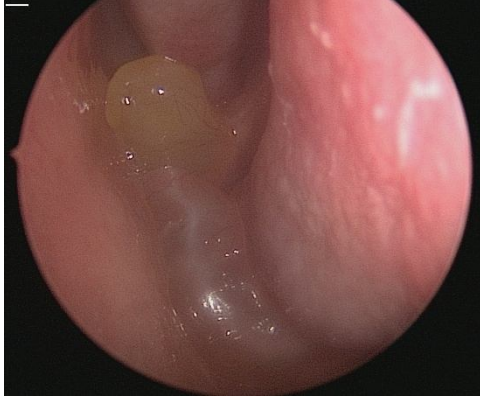
Antrokoanal polip histolojik olarak incelendiğinde maksiller sinüsün non-alerjik polibine benzemektedir ve solunum yolu epiteli olan psödostratifiye epitel ile döşelidir. Stromal multinükleuslu dev hücreler ve dejeneratif endotelial hücreli aşırı vaskülarizasyon gösteren fibrotik stroma ile karakterize olduğu görülmüştür. Genellikle plasma hücresi ve eosinofil ile infiltre olduğu görülmüştür. Nazal polip ile karşılaştırıldığında antrokoanal polipte goblet hücre hiperplazisinin görülmediği silyalı epitelyum değişimi yaygın bulunmuştur. Skuamöz hücre metaplazisi görülebilmektedir (78).

2.2.5. Klinik Görünüm Ve Preoperatif Değerlendirme

Detaylı bir anamnez, tam bir fizik muayene, nazal endoskopi ve radyolojik tetkikler ile antrokoanal poliplerin tanısı koyulabilmektedir.

Hastaların başvuru semptomları diğer nazal patolojileri taklit edebilir. Bunlar; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, horlama, baş ağrısı, ağız solunumu, burun kanaması, koku almada bozukluk, disfaji, disfoni ve halitozistir. Hatta literatürde obstrüktif uyku apnesi ve kaşeksi semptom olarak görüldüğü bildirilmektedir (79). En sık görülen semptom nazal obstrüksiyon ve burun akıntısıdır.

Anterior rinoskopide intranazal polipoid kitle şeklinde görülebilir. Daha büyük polipler nazofarenkse uzanım gösterebilir ve ağızdan da görülebilir. Nazal endoskopide mavimsi, sarımsı renkte düzgün yüzeyli bir kitle şeklinde görülür. (Şekil 1, Şekil 2)



Şekil 1: SAĞ NAZAL KAVİTE



Şekil 2: SOL NAZAL KAVİTE

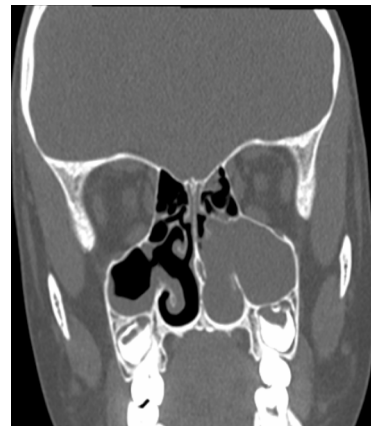
***Sol Antrokoanal Polibi Olan Hastanın Koanaya Uzanımı Sonucu Sağ Nazal Kaviteden Görünümü.**

Ayırıcı tanıda tek taraflı nazal patolojiler akılda bulundurulmalıdır. Bunlar juvenil angiofibroma, meningoensefaloseller, inverted papilloma, mukoseller, retansiyon kistleri, nazal ve paranasal sinüs tümörleri olarak sayılabilir. Bu patolojilerden genellikle endoskopide pembemsi, pulsasyon göstermeyen görünümü ile ayırt edilmekle birlikte bazen paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekebilir.

Bilgisayarlı tomografide kemik erozyonu olmaksızın maksiller antrumdan kaynaklanan, nazal kaviteye bazen de koanaya uzanım gösteren yumuşak doku kitleleri şeklinde görülür.



Şekil 3: Aksiyal kesit



Şekil 4: Koronal kesit

Manyetik rezonans görüntülemelerde antrokoanal polipler T1'de hipointens, T2'de ise sinyal artışı görülür. İntravenöz gadolinyum enjeksiyonu sonrasında ise antrokoanal polibin kistik kısmının periferik alanında tutulum görülür (59).

2.2.6. Tedavi

Tedavisi cerrahidir. Önceleri en sık tercih edilen cerrahi yöntem basit polipektomi ve Caldwell-Luc yaklaşımıdır. Fakat son yıllarda en sık tercih edilen cerrahi yöntem endoskopik sinüs cerrahisidir.

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde öncelikle uncinektomi ve maksiller sinüsün ostiumunun bulunması ile başlanır. Polibin maksiller sinüsün doğal mı aksesuar ostiumundan mı kaynaklandığı tespit edilir. Daha sonra polibin sapı maksiller sinüs içerisinde takip edilerek olabilecek en proksimalden tutularak dışarıya doğru çekilir. Bu çekme esnasında polip koparılmamaya çalışılmalıdır. Sonra sap daha derinden kavranarak dışarı yavaş ve kademeli olarak kopartmadan tek parça olarak çıkarılmaya çalışılmalıdır. Polip maksiller sinüse yapıştığı yerden ayrıldıktan sonra küçük polipler burundan, koanal kısmı büyük olup koanadan geçmeyen polipler transoral olarak çıkarılabilir. Maksiller sinüs ostiumu yeterince genişletildikten sonra 70 derecelik endoskopla veya fleksible fiberoptik ile sinüs içerisine bakılarak olası remnantlar çıkarılmalıdır. Bu işlemlere rağmen hala sinüs içerisinde kalıntı var ise trokar yardımı veya 5x7 mm genişliğinde ufak bir pencere açılarak (mini Caldwell-Luc) sağlıklı mukoza korunarak polibe ait kısımlar çıkarılmalıdır. Fakat mini Caldwell-Luc genellikle erişkinlerde ve kalıcı dişleri gelişmiş çocuklarda seçilmesi gereken bir cerrahi tedavidir. Burada cerrahideki en önemli prensip solid nazal kısımla birlikte muhakkak rekürrenslerin önlenmesi için kistik antral kısmının da tamamen çıkarılması gerekmektedir. Caldwell-Luc tekniği sinüs içini önden geniş panoramik görünüm vermekle beraber yanakta his kaybı, yanakta şişlik, infraorbital sinir yaralanması ve çocuklarda kalıcı dişlerin kaybı gibi sıkıntıları beraberinde getirmektedir. Bazen de bu komplikasyonları azaltmak için 4mm endoskopun içinden geçebileceği trokar yardımı ile transkanin yapılacak sinoskopi aracılığı ile sinüs içinde kalan kısımlar trokar içerisinden geçirilecek shaver ve ostiumdan açılı endoskoplarla bakarak çıkarılabilir. Bu farklı yöntemleri kombine ederek maksiller sinüsün lateral, anterior ve medial duvarlarına transnazal

yola oranla daha fazla bir hakimiyet olur. Anrokoanal polip cerrahisinde kistik sinüs içi parçasının çıkarılması çok önemlidir. Literatürde bu cerrahinin başarı oranları %80-100 arasında değişmekle beraber basit avulsiyonlarda rekürrens oranları %40-50'lerde verilmektedir. Rekürrensleri azaltmak için klasik endoskopik sinüs cerrahisinin yetersiz kaldığı durumlarda kombine yaklaşımları tercih etmenin başarı oranlarını yükselttiği bildirilmektedir (59).

2.3. Human Papillomavirus (Hpv)

HPV Papillomaviridae ailesinden çift iplikli, zarfsız, ikozahedral simetrikli, DNA virüsüdür. Virion yaklaşık 55 nm çapındadır. Sirküler, yuvarlak çift iplikli DNA genomu, hücresel histonlara bağlı olarak yaklaşık 8000 bp uzunluğundadır (80). Viral kapsid 60 hekzon ve 12 penton olmak üzere toplam 72 kapsomerden oluşmakta olup, protein kılıfta 1 majör ve bir minör olmak üzere iki kapsid proteini bulunur.

Human Papilloma virüsün 200'den fazla tanımlanmış olan tipi mevcuttur. HPV'nin sadece insan epitelial hücrelerini enfekte ettiği bilinmektedir. Klinik olarak kütanöz ve mukozal tip olarak ayrılır. Kütanöz tipler daha çok siğillere sebep olurlar. Mukozal tiplerin 6-11 gibi düşük riskli olanları benign mukozal ve anogenital papillomlara neden olurken 16-18 gibi yüksek riskli olan grup ise invaziv servikal, anogenital ve orofaringeal karsinomlara neden olur. Kendi E6 ve E7 genlerinin onkolojik potansiyellerine göre Düşük ve yüksek riskli HPV olarak farklılaşmaktadır. E6 ve E7 genlerikonak hücre nükleusunun işleyişini bozduğu zaman HPV hücreye onkojenik potansiyel kazandırmış olur. HPV ubiquitin bağlantılı proteoliz aracılığıyla p53 tümör süpresör proteinlerin bozulmasına yol açar. P53 genin fonksiyon kaybı sonucu intrinsik DNA tamiri, apoptotik mekanizmalarda bozulmalar ortaya çıkar. E6 cevabına karşı telomeraz aktivitesinin artması sonucu hücrelerin yaşam süreleri uzar. Bu E6 aracılı benzersiz mekanizma geleneksel olarak alkol ve tütün alımıyla oluşan kanser mekanizmasından farklıdır (81,82).

Tümör supresor proteinlerinin E6-E7 gen bölgelerine bağlanması HPV' nin onkojenite potansiyeline göre düşük risk, olası yüksek risk ve yüksek risk gibi

gruplara ayrılmasını sağlar. Bu bağlanma ile virus genomu konak hücre genomuna entegre olmaktadır (83).

<u>Onkojenite</u>	<u>HPV tipleri</u>
Yüksek risk (HR HPV)	16,18,31,33,35,39,45,51,52,55,56,58,59,66,68,73,82,83
Olası yüksek risk	26,53,66
Düşük risk (LR HPV)	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81 (37)

Tablo:1 HPV tipleri

HPV yapısı, onkogenez mekanizması, malignitelerle ilişkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.3.1. HPV Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri

HPV enfeksiyonlarının tanısını koymada birçok method bir arada çalışılmaktadır. Makroskobik olarak görüp değerlendirilen lezyonlarda, sitolojik ve moleküler metodlarla oluşan hücresel değişiklikleri ve HPV varlığını göstermek esastır. Halen en çok kullanılan tanı yöntemi sitolojik değerlendirmedir. HPV DNA varlığını göstermede ise temel yöntem PCR'dir (84).

Sitoloji: HPV enfeksiyonunun tanısında mikroskobik olarak histolojik muayenede koilositozun gösterilmesi önemlidir. Viral enfeksiyonun varlığını gösteren sitolojik değişikliklerin Papanicolau boyası ile saptanması servikovaginal hücrelerde tarama amacı ile bugün kullanılmaktadır. Bu yöntem kısaca Pap smear olarak isimlendirilmektedir. Duyarlılığı düşük bir yöntemdir (85).

Seroloji: Doku kesitleri veya sürüntü örneklerinde bütün tipler arasında reaksiyon veren cinse özgü antiserumlar kullanılarak herhangi bir immünojenik yöntem ile PV (papillomavirus) kapsid antijenleri saptanabilir. HPV tip spesifik Ig G antikor pozitifliği yıllarca devam edebilir. Bu yüzden serolojik testler akut ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt etmede kullanılmaz (86).

Moleküler yöntemler: Viral nükleik asidin belirlenmesi esasına dayanır.

1. Hibridizasyon testleri: HPV tanısı için yapılan ilk çalışmalarda kullanılmıştır. İSH (İn Situ Hibridizasyon), intraselüler HPV DNA ile hibridize olan spesifik problemlerin kullanımına dayanır. SBH (Southern blot), DBH (Dot-blot), FISH (Floresan in situ hibridizasyon) methodları HPV DNA tespiti için kullanılan diğer tekniklerdir. Bu testler genellikle araştırma amacıyla kullanılır çünkü yapılması yorucu ve zaman alıcıdır. Çok fazla sayıda örneğin incelenmesi için kullanılmaz

2. Sinyal amplifikasyonu: Hybrid capture I ve II (HC I ve HCII) HC I (Digene) ve HC II (Digene) olmak üzere iki tipi mevcuttur. HC Tube Test olarak da bilinen HC I testi tüpte yapılan non-radyoaktif sinyal amplifikasyon metodudur. HC II ise HC I'in mikropakta yapılmış halidir.

3. Hedef amplifikasyonu: DNA hedef alan testler, L1 – L2 gen bölgesini hedef alırken RNA hedef alan testler, E6-E7 proteinlerini hedef alan testlerdir.

4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR); DNA'nın hedeflenen bölgesine özgü DNA parçasının, bu bölgeyi içine alan bir çift sentetik primer kullanılarak in vitro koşullarda çoğaltılmasıdır. PCR ile hedeflenen DNA 106-1012 adet kopyaya sahip olmaktadır. Hedef bölgenin PCR tekniği ile çoğaltılabilmesi için tepkime karışımında; çoğaltılması hedeflenen DNA örneği, hedeflenen bölgeye özgü bölgeyi sınırlayan bir çift sentetik primer, bu DNA primerlerine bağlanan ve bunlara 3' ucundan nükleotidleri ekleyerek sentez yapacak olan yüksek ısıya dayanıklı DNA polimeraz, sentezde kullanılacak olan deoksिनүkleotidler (dNTP'ler; A, G, C, T), polimerazın çalışabilmesi için uygun pH ve iyon koşullarını (Mg++) sağlayan tampon karışımı gerekmektedir (87).

PCR tekniği tek veya çift iplikli DNA'yı, RNA'yı hedef olarak kullanabilir. Bu teknik çok az miktarda DNA örneği ile çalışma imkanı da sağlayabilmektedir ve PCR tekniği ile moleküler tekniklerin kullanıldığı laboratuvar tanısında büyük bir hız ve kesinlik kazanılmıştır (87).

En yaygın kullanılan hedef amplifikasyon metodudur. PCR ile HPV DNA amplifikasyonu için çeşitli konsensus primer sistemleri mevcuttur. Konsensus PCR primerler ile geniş spektrumda farklı HPV genotipleri amplifiye edilebilir. En çok seçilen protokol, HPV genomunun son derece korunan bölgesi L1 genini hedef alan konsensus veya genel primerlerin kullanımındır. Hemen hemen bütün mukozal HPV

tipleri tespit edilebilir. HPV genomunun L1 bölgesine yönelik en yaygın kullanılan konsensus primer setleri MY09/11 ve modifiye şekli PGMY09/MY11, GP5/GP6 ve daha uzun şekli GP5+/GP6+ ve SFP primerleridir. MY09/MY11 primerleri L1'e ait 450bp, GP5/GP6 primerleri 150bp ve SFP primerleri 65 bp'lik bölgeyi hedef alır (85,86).

HPV PCR amplifikasyon ürünleri analizinde, konsensus HPV primerleri ile yapılan PCR testi sonucu HPV pozitif bulunan örneklerde daha sonra spesifik HPV tipinin tespiti için hibridizasyon, dizi analizi, RFLP (restriction fragment length polymorphism) ve tip spesifik PCR gibi birçok testler kullanılır.

2.4. Gerçek Zamanlı PCR (Real Time PCR)

Gerçek zamanlı PCR sistemi, polimeraz zincir reaksiyonu sonuçlarına ulaşmak için harcanan zamandan tasarruf sağlamaktadır. Ayrıca kullanıcının PCR ürünlerinin amplifikasyonunu aynı zamanda, eş zamanlı olarak görüntülemesine olanak sağlamaktadır. Sistemin özellikleri, tek bir reaksiyondan elde edilen bilginin miktarını en üst seviyeye çıkarabilmek üzere geliştirilmiştir. Bu şekilde sistemi kantitatif PCR için aşırı derecede güçlü bir cihaz haline dönüştürmektedir. Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonunu kısa sürede tamamlamak için yeni bir hızlı ısı döngüsü kullanmaktadır. Çok yönlüdür. Çalışmanın esnek dizaynı için farklı flüoresan formatlarını kullanabilir, aynı anda birçok renk tespit edebilmektedir. PCR ürünlerini yeni erime eğrisi analiz programları kullanarak yeni sınırları araştırmamıza yardımcı olarak daha önceden ulaşılabilenin aksine daha zengin bir bilgiye sahip olabilmeye olanak sağlamaktadır. RT-PCR, üstün kopyalama yeteneği, hassasiyet ve dinamik alan gibi performans sağlamaktadır. PCR uygulamalarında optimum performansa ulaşabilmek için geliştirilmiştir (88).

2.5. Epstein-Barr Virüs (EBV)

Epstein Barr virüsü (Human Herpes Virüs-4), Herpesviridae ailesinin Gammaherpesvirinae alt ailesinde Lymphocryptovirus cinsi olarak sınıflandırılan dünyada yaygın olarak görülen, tükürük ve boğaz salgıları aracılığıyla yakın temas, kan ve kontamine eşyalarla bulaşan bir DNA virüsüdür. EBV genomu yaklaşık 172 kb uzunluğunda çizgisel çift iplikçikli DNA'dan oluşur ve EBV genom bölgeleri,

genomun BamHI restriksiyon endonükleaz haritasındaki pozisyonuna bağı olarak açıklanır.

EBV ile karşılaşma yaşı farklı coğrafi yerlerde değişken bulunmuştur. Erişkin yaş grubunda seropozitiflik %80-100'dür. Türkiye'de ise erişkin yaş grubunda seropozitiflik %70-99,4'dür. Ege bölgesinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında da erişkin grubunda seropozitiflik %84,4, 0-4 yaşta %67,9 olarak saptanmıştır ve seropozitifliğin yaşla anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür (9).

EBV oral geçiş gösterir ve enfekte virüs, Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN) hastalarının oral sekresyonlarından, immünolojik olarak baskılanmış bireylerden ve sağlıklı EBV seropozitif bireylerden geçebilir (89). EBV'nin tek hedef hücresi B-lenfositlerdir. İnsan B lenfositleri EBV ile enfekte olduğunda sürekli hücre kültürleri elde edilebilir. Hücreler virüs tarafından ölümsüzleştirilir.

Korunmada hijyen kurallarına özen göstermek virüsün yakın temasla bulaşması sebebi ile önemlidir. Son yıllarda korunma ile ilgili değişik immunoterapi yaklaşımları, multiepitop vektör aşıları ve DNA aşıları ile ilgili çalışmalar vardır (9, 90).

EBV İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

1. Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN)
2. Burkitt Lenfoma
3. Farklılaşmamış (Undiferansiye) Nazofarengeal Karsinoma
4. İmmün Yetersizlik Zemininde Lenfoproliferatif Hastalık
5. Hodgkin Hastalığı (HD)
6. T-Hücre Lenfomaları
7. Oral hairy lökoplaki

EBV izolasyonu için kullanılan moleküler tekniklerine bakacak olursak EBV DNA kan örnekleri ve lenf nodu biyopsilerinden fenol/kloroform ekstraksiyon yöntemi ve etanol çöktürmesi ile elde edilebilmektedir. Ancak en sık kullanılan yöntem Real Time PCR' dir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2016/18 sayılı kararı ile onaylandı. Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Konya Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticiliği Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmaya 2011 Ocak – 2016 Ocak tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde antrokoanal polip, nasal polip veya hipertrofik alt konka nedeni ile opere olmuş hastaların patolojik preparatları alındı. 43 antrokoanal polip, 27 nazal polip ve 30 hipertrofik alt konka çalışmaya alındı. Toplam 100 hastanın parafin bloklanmış patoloji spesmenlerinden izole edilen Genomik DNA ile çalışma yapıldı. Elde edilen Genomik DNA'da RT-PCR methodu ile HPV DNA, HPV tip 11,16 ve EBV DNA bakıldı. Ayrıca bu hastaların yaş, cinsiyet, cerrahi method ve antrokoanal polibin olduğu taraf ile ilgili bilgileri toplandı. Patoloji arşiv materyaline ulaşamayan hastalar, Parafin blok patoloji spesmeninden DNA izolasyonu yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Genomik Dna İzolasyonu

Toplanan 100 hastanın (43 antrokoanal polip, 27 nasal polip, 30 kontrol grup) parafin blok patoloji spesmeninden öncelikle DNA izolasyonu yapıldı. Formalinle fikse edilmiş parafin örneklerinden 10- µm'lik kesitler alındı. Parafin blok patoloji materyalinden DNA izolasyonu için Bioneer Accuprep Genomic DNA Extraction Kit kullanıldı. Her bir örneğin 1 ml xylene içinde tekrar süspansiyonu hazırlandı ve 10 sn miks edildi(IKA Vortex Genius 3 ile). Süspansiyon daha sonra 2 dk. boyunca dakikada 14.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Üzerindeki süpernatant pipet yardımı ile atıldı. Üzerine 1 ml %100 ethanol eklendi. Daha sonra 2 dk. boyunca dakikada 14.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Üzerindeki süpernatant pipet yardımı ile atıldı. 37°C'de 5 dk. ya da oda sıcaklığında 10 dk. inkübe edildi. Sonraki aşamada DNA izolasyonu bir ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi (Bioneer Accuprep Genomic DNA Extraction Kit). 40 µl Proteinase-K ve 200 µl tissue (doku) lizis pellete eklendi. Her 10 dakikada vortex yardımı karıştırılarak yaklaşık 1-3 saat boyunca 60°C'de inkübe edildi. Daha sonra 200 µl Binding Buffer eklendi. Vortex yardımı ile

karıştırıldı. 10 dk 60°C’de inkübe edildi. 100 µl isopropanol eklendi ve vortexle karıştırıldı. 1 dk boyunca dakikada 8.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Filtrasyon için her bir örnek yeni 2ml tüpe (Binding column tube) transfer edildi. 500 µl W1 (Washing Buffer) eklendi. Tüpler kapatılıp 1 dk boyunca dakikada 8.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Kapakları açıldı ve 2ml’lik tüplerden disposal bottle e aktarıldı. Her bir örneğe 500 µl W2 (Washing Buffer 2) eklendi. Tüpler kapatılıp 1 dk boyunca dakikada 8.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Ethanolü tamamen uzaklaştırmak için tekrar 1 dk boyunca dakikada 12.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Örnekler elüsyon için yeni 1.5 ml tüplere aktarıldı. Her tüpe 200 µl Elution Buffer (Nükleaz-free water)eklendi. 1 dk oda sıcaklığında beklendi. 1 dk boyunca dakikada 8.000 rpm (devir) santrifüj edildi. Böylece DNA izolasyon işlemi tamamlanmış oldu.

3.1.1. DNA varlığının RT-PCR ile gösterilmesi

Örneklerde PCR işlemleri için uygun kalitede DNA varlığını izlemek amacıyla insan beta globin genine özgül primerler ve prob (forward 5’-ACACAACTGTGTCTCACTAGC-3’, reverse 5’-CAACTTCATCCACGTTCACC-3’, prob CY5-ATCAAACAGACACCATGGTGCATCTGACTCC-BHQ2) kullanılarak amplifikasyon yapıldı (91). Her bir 25µl’lik reaksiyon karışımı için iki kat yoğunlukta olan RT-PCR master miks (AccuPower® Plus DualStar™ qPCR master miks, Bioneer, G Kore) içine her biri 0.2µM olacak şekilde primerler, 0.1µM olacak şekilde proplar eklendi ve deiyonize su ile 20µl’ye tamamlandı. Her örnekten 5µl karışıma eklendi. Amplifikasyon işlemi LightCycler 480 (Roche, ABD) cihazında 95°C’de 10dk ilk denatürasyon sonrası 45 döngü olacak şekilde 95°C’de 15saniye, 60°C’de 20saniye, 72°C’de 20saniye koşullarında gerçekleştirildi. Floresan ışığa, primerlerin bağlanması aşamasında cihaz tarafından ölçülerek amplifikasyon eğrileri oluşturuldu.

3.3. Human Papilloma Virus (HPV) DNA saptanması

3.3.1. HPV Nested PCR

HPV DNA varlığı literatürde belirtilen yöntemle nested PCR ile araştırıldı (92, 93). Pozitif kontrol olarak HeLa hücreleri kullanıldı. Bu amaçla her biri 0.5µM olacak şekilde MY09 5’-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3’ ve MY11 5’-GCMCAGGGWCTATAAYAATGG-3’ primerleri, 2mM MgCl₂, 0.2 mM her bir

dNTP, 2.5U/reaksiyon Taq polimeraz enzimi (Promega, ABD) ve 1x yoğunlukta tampon içeren karışım hazırlanarak içine izole DNA örneklerinden eklendi. Termal döngü cihazına (GeneAmp® PCR System 9700, Applied Biosystems, ABD) yüklenen örnekler 94°C'de 5 dakika denatüre edildikten sonra, 40 döngü halinde 94°C'de 30 saniye, 42°C'de 80 saniye, 72°C'de 1 dakika olarak birinci tur amplifikasyon yapıldı. Ardından bu PCR ürünlerinden 2.5µl alınarak MY09 ve MY11 primerlerinin yerine GP5+ 5'-TTTGTTACTGTGGTAGATACYAC-3' ve GP6+ 5'-GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC-3' primerlerini içeren ikinci tur karışıma eklendi ve aynı termal döngü koşullarında amplifikasyon yapıldı. Nested PCR ürünleri 0.5µg/ml etidyum bromür içeren %2'lik agaroz içeren jelde yürütüldü ve ultraviyole ilüminatör altında görülen 140-142bp uzunluğundaki bandlar pozitif olarak değerlendirildi.

3.3.2. HPV tip 11 ve tip 16 saptanması

HPV pozitif örneklerde HPV tip 11 ve 16 varlığı, Real Time PCR yöntemi (RT-PCR) ile araştırıldı. Pozitif kontrol olarak daha önce laboratuvarında pozitif olarak saptanmış biyopsi örnekleri kullanıldı. RT-PCR için Moreau ve arkadaşları tarafından kullanılan HPV tip 11 primerleri ve probu

(Forward 5'-TAGCAGACGAGGCATTATGGAAA-3',

reverse 5'-CCTGCAAAACACGCACTGAAT-3',

prob HEX-5'-AGACGTTTAATCTTTCTTTGCACACTCT-3'-BHQ1)

kullanıldı (94).

HPV tip 16 saptanması ve DNA izolasyonunun doğrulanması ise Schmitz ve arkadaşlarının kullandığı HPV tip 16'ya özgül primerler ve prob

(forward 5'-GAACCGAAACCGGTTAGTATAA-3',

reverse 5'-ATGTATAGTTGTTTGCAGCTCTGT-3',

prob FAM-ATGTATAGTTGTTTGCAGCTCTGT-BHQ1) ile yapıldı (91).

Amplifikasyon için gerekli bileşenlerin miktarları ve termal döngü cihazı koşulları insan beta globin geninin amplifikasyonu kısmında belirtildiği şekilde uygulandı.

3.4. Epstein-Barr Virus (EBV) saptanması

İzole nükleik asit örnekleri içinde EBV aranması amacıyla Robert ve arkadaşları tarafından yayınlanan oligonükleotidler

(forward 5'-CGGAAGCCCTCTGGACTTC-3',

reverse 5'-CCCTGTTTATCCGATGGAATG-3',

prob FAM-TGTACACGCACGAGAAATGCGCC-TAMRA) kullanıldı (95).

Laboratuvarda daha önce pozitif olarak saptanan bir serum örneği pozitif kontrol olarak çalışmaya dahil edildi. Amplifikasyon için gerekli bileşenlerin miktarları ve termal döngü cihazı koşulları insan beta globin geninin amplifikasyonu kısmında belirtildiği şekilde uygulandı ve floresan ışıma, primerlerin bağlanması aşamasında cihaz tarafından ölçülerek amplifikasyon eğrileri oluşturuldu.

3.5. İstatistik İnceleme

Antrokoanal polip, rastgele seçilmiş nazal polip hastalarının ve rastgele seçilmiş alt konka grubunun yaşları Shapiro-Wilk testinde nasal polip hastaları dışında normal dağılmadığından ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla karşılaştırmada Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Cinsiyet, cerrahi method ve antrokoanal polibin olduğu taraf ile ilgili bilgiler kayıt edildi. Cinsiyet, taraf, HPV pozitif - negatifliği, EBV pozitif – negatifliği için 2x2 tablolarda Fisher Exact Test, 2X3-4 lü tablolarda Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Verilerin analizi Windows için SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri önemlilik olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya toplam 100 hasta alınmıştır. Hastalar üç gruba ayrılmıştır.

Gruplar;

1.grup antrokanal polip=43 hasta,

2.grup nazal polip=27 hasta,

3.grup kontrol grubu (hipertrofik alt konka) =30 hasta şeklindedir.

Çalışmaya alınan antrokoanal polip hastaların toplam yaş ortalaması $26,7 \pm 15,4$ (7-70) olarak bulundu. Nazal polipli hastaların yaş ortalaması $45,63 \pm 17,18$ (10-79) bulundu. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $27,87 \pm 7,99$ (18-45) bulundu. Kontrol grubu ve antrokoanal polip arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. $p=0,187$ (Mann-Whitney – U test) Nazal polip ve antrokoanal polip arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi, $p=0,001$ (Mann-Whitney – U test).

Antrokoanal polip grubunda 20 kadın (%46,5) / 23 erkek (%53,5);kontrol grubunda bu oran 8 kadın (%26,7) / 22 erkek(%73,3) ve nazal polip grubunda ise 11 kadın (%40,7) / 16 erkek (%59,3) vardı. Gruplar arasında kadın /erkek oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, $p=0.226$ (Pearson chi-square test).

Antrokoanal polipli hastalarda polibin olduğu taraflara bakıldığında 23 hastada sağda, 20 hastada solda olduğu bulundu. Nazal polipli hastaların hepsi panpolipozisti.

	Antrokoanal polip (ACP)	Nazal polip (NP)	Konka hipertrofisi	$p1$ (ACP-NP)	$p2$ (ACP-KH)
Yaş	$26,7 \pm 15,4$ (7-70)	$45,63 \pm 17,18$ (10-79)	$27,87 \pm 7,99$ (18-45)	$p=0,001$	$p=0,187$
Cinsiyet					
Kadın	20(%46,5)	11 (%40,7)	8 (%26,7)	$p=0.226$	
Erkek	23 (%53,5)	16 (%59,3)	22 (%73,3)		

Tablo 2: Gruplara göre yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

4.2. Human Papilloma Virus (HPV) DNA saptanması

HPV DNA tespitine bakıldığında antrokoanal polipli hastaların 14 tanesinde pozitif izlendi (%32,6). Nazal polipli hastaların 3 tanesinde pozitif (%11,1). Kontrol grubunda ise HPV DNA tespit edilmedi. Antrokoanal polip ve nazal polip grupları HPV DNA pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir $p=0,049$ (Fisher's Exact test). Antrokoanal polip ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak çok anlamlı bir fark izlenmiştir $p=0,001$ (Fisher's Exact test). Bu bulgulara baktığımızda antrokoanal polipli hastalarda HPV DNA pozitifliği daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu sonuç HPV DNA' nın antrokoanal polip etiolojisinde etkin bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Yüz adet parafinize dokudan izole edilen DNA örneklerinin nested PCR yöntemiyle elde edilen HPV DNA sonuçları **Tablo 3'**de sunulmuştur.

HPV DNA	ACP n=43 (%)	NP n=27 (%)	KH n=30	$p1$ (ACP-NP)	$p2$ (ACP-KH)
Pozitif (Örnek numaraları)	14 (%32,6) (5, 6, 11, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 28, 29, 40, 41, 43)	3 (%11,1) (8, 9, 20)	0	$p=0,049$	$p=0,001$
Negatif	29 (%67,4)	24 (%88,9)			

Tablo 3: HPV DNA sonuçları

4.3. HPV tip 11 ve tip 16 saptanması

HPV pozitif örneklerde HPV tip 11 ve tip 16 bakıldığında ise antrokoanal polipte 2 tane HPV tip 11 pozitifliği, 12 tane HPV tip 16 pozitifliği saptandı. Nazal polip grubunda ise 1 tane HPV tip 11 pozitifliği ve 2 tane HPV tip 16 pozitifliği saptandı. Antrokoanal polip ve nazal polip grupları HPV tip 11 pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir $p=1,000$ (Fisher's Exact test). Antrokoanal polip ve kontrol grubu karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark izlenmemiştir $p=0,509$ (Fisher's Exact test). HPV tip 16 pozitifliği gruplar karşılaştırıldığında; antrokoanal polip ve nazal polip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark $p<0,07$ ye göre izlenmiştir $p=0,063$ (Fisher's Exact test). Antrokoanal polip ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak çok anlamlı bir fark izlenmiştir $p=0,001$ (Fisher's Exact test). Tüm bu bulgulara

bakıldığında HPV DNA pozitifliği olan hastaların büyük çoğunluğunda HPV DNA tip 16 tespit edilmiştir. Üç grup içinde en fazla antrokoanal polip grubunda pozitif bulunmuştur. Sonuç olarak HPV DNA Tip 16'nın antrokoanal polip etiyojisinde bir etken olabileceği düşünülebilir.

HPV pozitif örneklerde HPV tip 11 ve 16 sayıları ve örnek numaraları **Tablo 4**'te sunulmuştur.

HPV DNA Tip 11 ve Tip 16	ACP n=43	NP n=27	KH n=30	p1 (ACP-NP)	p2 (ACP-KH)
HPV 11Pozitif (Örnek numaraları)	2 (19, 22)	1 (20)	0	p=1,000	p=0,509
HPV 16 Pozitif (Örnek numaraları)	12 (5, 6, 11, 16, 17, 20, 21, 28, 29, 40, 41, 43)	2 (8, 9)		p=0,063	p=0,001

Tablo 4:HPV tip 11 ve HPV tip 16 sonuçları

4.4. Epstein-Barr Virus (EBV) saptanması

EBV DNA pozitifliğine bakıldığında antrokoanal polip grubunda 16 hastada (%37,2) , nazal polip grubunda 11 hastada (%40,7), kontrol grubunda ise 8 hastada (%26,7) pozitiflik saptanmıştır. Antrokoanal polip ve nazal polip grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir $p=0,805$ (Fisher's Exact test). Antrokoanal polip ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir $p=0,449$ (Fisher's Exact test).EBV DNA'nın normal mukozada da yerleşmiş olması, üç grup arasında da pozitiflik oranlarının hemen hemen aynı olması EBV DNA'nın antrokoanal polip etiyojisinde yeri olmadığını düşündürmektedir. EBV RT-PCR sonuçları **Tablo 5**'de sunulmuştur.

EBV DNA	ACP n=43	NP n=27	KH n=30	p1 (ACP-NP)	p2 (ACP-KH)
Pozitif	16 (%37,2) 3, 5, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 27, 32, 35, 36	11 (%40,7) 1, 3, 8, 9, 12, 15, 16, 17, 24, 25, 26	8 (%26,7) 4, 5, 6, 12, 14, 18, 21, 22	p=0,805	p=0,449
Negatif	27 %62,8	16 %59,3	22 %73,3		

Tablo 5: EBV RT-PCR sonuçları

5. TARTIŞMA

Antrokoanal polipler, maksiller antrumdan köken alan ve nazofarenkse uzanım gösteren genellikle büyük ve tek taraflı benign kitlelerdir (Cingi C. 2009). Tüm nazal poliplerin yaklaşık %4-%6' sını oluşturur (Sirola R. 1965). En sık görülen semptom nazal obstrüksiyon ve burun akıntısıdır. Anterior rinoskopide intranazal polipoid kitle şeklinde görülebilir. Daha büyük polipler nazofarenkse uzanım gösterebilir ve ağızdan da görülebilir. Antrokoanal polip histolojik olarak incelendiğinde maksiller sinüsün non-alerjik polibine benzemektedir ve solunum yolu epiteli olan psödostratifiye epitel ile döşelidir. Stromal multinükleuslu dev hücreler ve dejeneratif endotelial hücreli aşırı vaskülarizasyon gösteren fibrotik stroma ile karakterize olduğu görülmüştür (78).

Antrokoanal polibin etiyopatogenezi net açıklanamamıştır. Etiyopatogenezi için yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Bunlara kabaca bakacak olursak kronik rinosinüzit, alerji, araşidonik asit metabolitleri, matriks metalloproteinazlar, fibroblast growth faktör, transforming growth faktör β , musin genleri, indüklenabilir nitrik oksit sentaz ekspresyonu, stafilokokal ekzotoksinler ve virüslerdir. Viral etyolojide şu ana kadar sadece Human Papillomavirüs bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise HPV DNA, HPV Tip 11, HPV Tip 16, EBV DNA bakılmıştır. Antrokoanal polip etiyolojisinde EBV DNA taranması ilk defa bizim çalışmamızda yapılmıştır.

Antrokoanal polipli hastaların demografik özelliklerine bakacak olursak Aydın ve ark. larının yaptığı çalışmada antrokoanal polipli hastaların yaş ortalaması $16,6 \pm 6,7$ (9-35), Güven ve ark. larının çalışmasında $25,62 \pm 16,11$ (9-60), Balıkcı ve ark. larının çalışmasında $24,94 \pm 8,08$ (10-63), bizim yaptığımız çalışmada ise yaş ortalaması $26,7 \pm 15,4$ yaş (7-70) olarak bulundu (96, 70, 97). Literatürle karşılaştırıldığında bizim çalışmamızın sonuçları ile birbirine yakın olduğu izlendi.

Cinsiyet oranlarına bakıldığında Knör ve ark. larının yaptığı çalışmada %48,71' i kadın, %51,28 i erkek, Frosini ve ark. larının yaptığı çalışmada %36 kadın, %64 erkek, balıkcı ve ark. larının yaptığı çalışmada %64,8 erkek, %35,2 kadın olarak bulunmuştur. Antrokoanal polibin erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu

söylenmektedir (7, 63). Bizim araştırmamızda ise antrakoanal grupta 20 kadın (%46,5) ve 23 erkek (%53,5) hasta vardı. Güncel literatürle uyumluydu.

Antrokoanal polipli hastalarda polibin anatomik lokalizasyonuna bakıldığında 23 hastada sağda, 20 hastada solda olduğu bulundu. Frosini ve ark. larının yaptığı 200 vaka sayılı çalışmada 100 hastada sol kavitede, 97 hastada sağ kavitede ve 3 hastada da bilateral izlenmiştir (63). Balıkçı ve ark. ları yaptıkları çalışmada her iki tarafta aynı oranda, Aydın ve ark.ları ise 76 hasta içeren çalışma grubunda 37 hasta sağda 39 hasta sol kavitede bulmuşlardır (96, 70).Bizim oranlarımızın literatürle uyumlu olduğu izlendi.

İzole edilen DNA örneklerimizin nested PCR yöntemiyle elde edilen HPV DNA sonuçlarını değerlendirdiğimizde antrokoanal polipli hastaların 14 tanesinde (%32,6) ve nazal polipli hastaların 3 tanesinde (%11,1) pozitif. Kontrol grubunda ise HPV DNA tespit edilmedi. Literatürde antrokoanal polip – HPV DNA ilişkisi ile ilgili yapılmış tek bir çalışma mevcuttur. Knör ve ark. larının yaptıkları bu çalışmada antrokoanal polipli hastaların %53,8’ inde, nazal polipli hastaların %15,1’ inde, kontrol grubunun da %5,8’ inde HPV DNA tespit etmişlerdir (7). Bu iki çalışmayı göz önüne aldığımızda antrokoanal polibin etyopatogenezinde HPV DNA’ nın etkili olabileceği düşünülmüştür. HPV DNA’nın nazal polipte yapılmış çalışmalarına bakıldığında Pei ve ark. larının Çin popülasyonunda flow through hybridization yöntemi ile yaptığı çalışmada prevalansı %40.2 olarak bulmuşlardır. Kontrol grubunda HPV DNA tespit edilememiştir (12). Zaravinos ve ark. larının PCR methodu ile yaptığı çalışmada nazal polipli hastalarda HPV DNA prevalansı %13, kontrol grubunda %4 olarak bulunmuştur (11). Koçoğlu ve ark. ları yaptıkları çalışmada örneklerin %13,3’ ünde tespit etmişlerdir (98). Sham, Hoffmann ve Ioannidis’ in ayrı ayrı yaptıkları çalışmada ise nazal polipli hastalarda HPV DNA prevalansı %0 bulunmuştur (99, 100, 10). Bütün sonuçlara bakıldığında sinonazal poliplerde değişken HPV prevalanslarını (%0-40,2) rastlanılmıştır.

HPV Tip 11 ve Tip 16 oranlarına baktığımızda bizim çalışmamızda en sık HPV Tip 16 görülmüştür. HPV DNA pozitif 14ACP vakasının 12’sinde (%85,72), HPV Tip 16, ikisinde (%14,28) HPV Tip 11 tespit edilmiştir. Knör ve ark. larının çalışmasında bu oran HPV Tip 16 için %61,9, HPV Tip 11 için %14,3, bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre en sık görülen HPV Tip 16'nın antrokoanal polip etyopatogenezinde etkin olabileceği düşünülmüştür (7). Pei ve ark. larının nazal poliplerde yaptığı çalışmasında en yaygın genotip LR-HPV-11 bulunmuştur (%45.28). Diğer genotipler HR-HPV-58 (%16.04), HR-HPV-52 (%10.38) oranındadır (12). Knör ve ark. larının çalışmasındaki nazal polip grubunda %76 HPV Tip 16, %8 HPV Tip 11 ve %8 HPV Tip 56 bulunmuştur (7). Bizim nazal polip hastalarımızda HPV Tip 11%33,3, HPV Tip 16%66,6 oranında bulunmuştur.

EBV DNA pozitifliğine bakıldığında antrokoanal polip grubunda 16 hastada (%37,2), nazal polip grubunda 11 hastada (%40,7), kontrol grubunda ise 8 hastada (%26,7) pozitiflik saptanmıştır. Üç grup karşılaştırıldığında ise EBV DNA pozitifliği oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde antrokoanal polipte EBV prevalansı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bizim araştırmamız bu konuda ilk çalışmadır. Sham ve ark. larının inverted papillom, nazal polip ve hipertrofik alt konka gruplarında yaptıkları çalışmada EBV DNA saptanmamıştır (99). Zaravinos ve ark. ları 23 nazal polipli hastanın %35' inde EBV DNA tespit etmiş ve kontrol grubunun da hiçbirinde tespit edememiştir, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunup EBV' nin nazal polip etyopatogenezinde kuvvetli bir şekilde etken olabileceği düşünülmüştür (11). Ioannidis ve ark. ları 91 nazal polip hastasının %26,4'ünde, kontrol grubunun da %10,5' inde EBV tespit etmiştir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (10). EBV normal nazofarengeal mukozada yer almaktadır. Hatta Tao ve ark. larının yaptığı çalışmaya göre popülasyonun %88' inde EBV DNA tespit edilmiştir. Ancak nazal polibin bu kadar yaygın görülmemesi etyopatogeneizde EBV'nin yeri olmadığını düşündürmektedir (101).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda antrokoanal polip etyopatogenezinde Human Papillomavirüs (HPV), HPV Tip 11, HPV Tip 16 ve Epstein-Barr Virüs (EBV)' nin rolü olup olmadığını araştırdık ve sonuç olarak;

1. Antrokoanal polipli hastaların 14 tanesinde (%32,6), nazal polipli hastaların 3 tanesinde (%11,1) nested PCR methodu ile HPV DNA tespit edildi. Kontrol grubunda ise HPV DNA tespit edilmedi.

2. HPV'nin antrokoanal polip etiyolojisinde bir etken olabileceğini düşünüldü.

3. Antrokoanal polip hastalarının 2 tanesinde HPV tip 11 pozitifliği, 12 tanesinde HPV tip 16 pozitifliği saptandı. Nazal polip grubunda ise 1 tane HPV tip 11 pozitifliği ve 2 tane HPV tip 16 pozitifliği saptandı. HPV tip 16' nın antrokoanal polip gelişiminde özellikle rolü olabileceği düşünüldü.

4. Antrokoanal polip grubunda 16 hastada (%37,2), nazal polip grubunda 11 hastada (%40,7), kontrol grubunda ise 8 hastada (%26,7) EBV DNA pozitifliği saptandı.

5. Çalışmaya alınan antrokoanal polip hastaların toplam yaş ortalaması $26,7 \pm 15,4$ yaş (7-70) olarak bulundu. Antrokoanal polip grubunda 20 kadın (%46,5) ve 23 erkek (%53,5) vardı. Hastalarda polibin olduğu taraflara bakıldığında 23 hastada sağda, 20 hastada solda olduğu bulundu.

6. Literatürde antrokoanal polip etyopatogenezinde HPV DNA ile ilgili tek çalışma, EBV DNA ile ilgili hiç çalışma olmaması nedeniyle çalışmamızda elde edilen veriler değerlidir ve daha fazla çalışmayla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Koç, C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013 syf;551
2. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. The Journal of Laryngology & Otology. 2003;117(01):1-9
3. Wang X, Dong Z, Zhu D-D, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 2006;115(6):450-6.
4. Stierna, P. L. (1996). Nasal polyps; Relationship to infection and inflammation. Allergy Asthma Proc 17, 251-257
5. Cingi C, Kulak Burun Boğazda Semptomlar, 2009
7. Knör M¹, Tziridis K¹, Agaimy A², Zenk J¹, Wendler O¹. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence in Nasal and Antrochoanal Polyps and Association with Clinical Data. PLoS One. 2015 Oct 28;10(10):e0141722. doi: 10.1371/journal.pone.0141722. eCollection 2015
6. Nikakhlagh S, Rahim F, Saki N, Mohammadi H, Maliheh YM. Antrochoanal polyps: report of 94 cases and review the literature, Niger J Med. 2012 Apr-Jun;21(2):156-9.
8. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and human papillomavirus: summary of a national cancer institute state of the science meeting, November 9-10, 2008, Washington, DC. Head Neck 2009;31;1393-1422.
9. Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein-barr virus. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi'nde. İstanbul: Nobel tıp Kitabevi; 2008:1672-9.
10. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virüs in nasal polyposis and controls. Braz J Otorhinolaryngol. 2015 Nov-Dec;81(6):658-62. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.08.010. Epub 2015 Sep 8.

11. Zaravinos A¹, Bizakis J, Spandidos DA. Prevalence of human papillomavirus and human herpes virus types 1-7 in human nasal polyposis. *J Med Virol*. 2009 Sep;81(9):1613-9. doi: 10.1002/jmv.21534
12. Pei F¹, Chen XP, Zhang Y, Wang Y, Chen Q, Tan XJ, Zhang JF, Xue XC, Wu J, Qing ZR. Human papillomavirus infection in nasal polyps in a Chinese population. *J Gen Virol*. 2011 Aug;92(Pt 8):1795-9. doi: 10.1099/vir.0.031955-0. Epub 2011 May 11
13. Brain TJ. Historical background of nasal polyps. Settignano G, Lund V, Berstein J, Tos M, (eds). *Nasal Polyps, Epidemiology, Pathology, Treatment*. 4. ed., Rhode Island: Oceanside Publications 1997: 7-15.
14. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(9):871-6.
15. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. 1990;247(2):63-76.
16. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. *Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management*. Hanülton: B.C. Decker 2001: 57-68.).
17. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996; 10: 21-216.
18. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: The Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 625-629.
19. Koç C. Temel Rinoloji. 1. baskı, Ankara: Güneş tıp kitabevi; 2009
20. Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2. Baskı, Bölüm I, S; 1 - 12, 1999.
21. Lee KJ. Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi. 9.baskı, Ankara: Güneş kitabevi; 2012.
22. Koç, C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013 syf:386

23. Gerçeker M. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş Boyun Cerrahisi. 1. baskı, Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi; 2014
24. Stammberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1988 Sept-Oct;134:3-23
25. Norlander T, Fukami M, Westrin KM, et al. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1993; 109: 522-9
26. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2005; 13: 39-4
27. Gevaert P, Holtappels G, et al. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005; 60:71-9.
28. Pant H, Kette FE, Smith WB, Macardle PJ, Wormald PJ. Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? *The Laryngoscope.* 2006;116(7):1241-7.
29. Telmesani LM. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. *Annals of Saudi medicine.* 2009;29(3):212.
30. SARISOY, A. B.(2006).Kronik rinosinüzit hastalarındaki nazal poliplerde myeloperoksidaz aktivitesi.(uzmanlık tezi).Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.İstanbul.
31. Cingi C, Altuntaş E, TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi 2007 Nazal Polipler, Nazal Polip Etiyolojisi syf.25
32. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1-12.).
33. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson S, Van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001;107(4):607-14.).
34. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta otolaryngologica.* 1996;116(2):160-3.

35. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto A, Haines G, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *The Laryngoscope*. 2003;113(10):1703-6.
36. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology*. 2007;12(2):272-6.
37. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2011;49(5):519-24.
38. Koç, C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013 syf:554
39. Luc H. Une nouvelle methode operatoire pour le cure radicale et rapide de l'empyeme chronique du sinus maxillare. *Archives internationales de laryngologie, d'otologie et de rhinologie* 1897.10:273285.
40. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. *Van Tıp Dergisi*. 2005;12(3):212-22.
41. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1094–1100.
42. Alexander D, Karatzanis, Eleni Tzortzaki, Katerina D. Samara, Eirini Neofytou. Microsatellite DNA Instability in Nazal Polyposis. *The Laryngoscope* 119: April 2009: 752-756
43. Koç, C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013 syf:552
44. Önerci M. Burun poliplerinin patogenezi. Ed. Metin Önerci. *Nazal Polipozis*. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006; 7–14.
45. Kökten N(2005).Nazal polipozisli hastalarda semptomatoloji ve nazal polipozisin alerji İle ilişkisinin araştırılması.(uzmanlık tezi).Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.
46. Bernstein, JM, Yankaskas, J.R, Increased ion transport in cultured nasal polyps epithelial cells, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 120, 993-996, 1994.
47. Kobylanskiı V. [To the optimization of the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Klinicheskai meditsina*. 2003;82(7):62-5.

48. Moss RB, King VV. Management of sinüsitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995 May, 121:859, 566-72
49. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi. Ankara:1996. s.66-71
50. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome. Current opinion in rheumatology. 2007;19(1):25-32.
51. Helmquist HB. Histopathology. In: Settipane GA, Lund VJ, Berntein JM, Tos M(eds). Nasal polyposis. Rhode Island: OceanSide Publication;1997.p.31-9
52. Byron J. Bailey&Jonas T. Johnson Baş Boyun Cerrahisi OTOLARENGOLOJİ 4.Baskı 2011 Cilt 1 syf:395
53. DrakeLee AB, McLaughlan P: Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyps. İnt Arch Allergy Appl Immunol, 1982. 69: 268-71
54. Yalçın S, Keleş E, 2007 TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi 2007 Nazal Polipler, Nazal Polip Etiyolojisi syf 41-56.
55. EKİNCİ S.(2010).Nazal Polipozisli Hastalarda Eotaksin Gen Polimorfizmlerinin Pcr-Rflp Yöntem İle Belirlenmesi(uzmanlık tezi).Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı.Ankara.
56. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Cauwenberge PV. Pharmacological management of nasal polyposis. Drugs 65:1537-1552,2005
57. Holmstrom M, Holmberg K, Lundblad L et al. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. Acta Otolaryngol 2002;122: 736-744.
58. Lund VJ. Maximal medical therapy for chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2005; 38: 1301-1310, x.
59. Keskin G. Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3 Bölüm:13, Antrokoanal polip 2016- Ankara
60. Ruysch F. Observation um anatomica chirurgicaram anturaca. 1691
61. Zuckerkandl E. Normale und pathologische Anatomie der Nasenholme. Vienna 1892

62. Killian G. The Origin of choanal polypi. *Lancet* 1906;2:81-2
63. Frosini P, Picarella G, De Campora E. Antrochoanal polyp: analysis of 200 cases.(2009) *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009 Feb;29(1):21-6
64. Brown K. Nasal antral polyposis. *Lancet* 1909;1:89-91
65. Sirola R, Choanal Polyps. *Acta Otolaryngol* 1965;64:42-8
66. Cook PR, Davis WE, McDonald R et al (1993) Antrochoanal polyposis: a review of 33 cases. *Ear Nose Throat J* 72(6):401-2, 404-10
67. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyposis. *Laryngoscope* 1991;101:305-12.
68. Kamath MP, Hedge MC, Sreedharan S, Padmanabhan K. Antrochoanal polyps and allergy-A comparative study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jan;54(1):7-11
69. Lee TJ, Huang SF. Endoscopic sinus surgery for antrochoanal polyps in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Nov;135(5):688-92.
70. Balikci HH¹, Ozkul MH, Uvacin O, Yasar H, Karakas M, Gurdal M. Antrochoanal polyposis: analysis of 34 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 May;270(5):1651-4. doi: 10.1007/s00405-012-2274-2. Epub 2012 Nov 21
71. Aktaş D, Yetişer S, Gerek M, Kurnaz A, Can C,
72. Min YG, Chung JW, Shin JS, Chi JG. Histologic structure of antrochoanal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1995 Jul;115(4):543-7
73. Özcan C, Apa DD, Pata YS, Görür K, Akbaş Y (2003) Ekspresyon of inducible nitric oxide in antrochoanal polyp. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67:383-388.
74. Mahfouz ME, Elsheikh MN, Ghoname NF. *Am J Rhinol.* 2006 Jul-Aug;20(4):466-70
75. Martínez-Antón A¹, Debolós C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, Xaubet A, Picado C, Mullol J. *Clin Exp Allergy.* 2006 Apr;36(4):448-57
76. Topal O¹, Erbek SS, Kiyici H, Cakmak O. *Am J Rhinol.* 2008 Jul-Aug;22(4):339-42. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3183

77. Jang YJ¹, Rhee CK, Oh CH, Ryoo HG, Kim HG, Ha M. *Acta Otolaryngol.* 2000 Jun;120(4):531-4
78. Ozcan C¹, Zeren H, Talas DU, Küçükoğlu M, Görür K. Antrochoanal polyp: a transmission electron and light microscopic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Jan;262(1):55-60. Epub 2004 Mar 5
79. Salib RJ, Sadek SA, Dutt SN, Pearman K. Antrochoanal polyp presenting with obstructive sleep apnoea and cachexia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Aug 31;54(2-3):163-6
80. Sohrab Bodaghi, Lauren V. Wood, Gregg Roby, Celia Ryder, Seth M. Steinberg, and Zhi-Ming Zheng, *J Clin Microbiol.* Nov 2005; 43(11): 5428– 5434. Could Human Papillomaviruses Be Spread through Blood?
81. Bonne W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practise of infectious diseases.* Philadelphia: Elsevier; 2010:2035-49.
82. Genden EM, Sambur IM, de Almeida JR, Posner M, Rinaldo A, Rodrigo JP, et al. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270(2):405-16.
83. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, Di Bonito P. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. *PLoS One.* 2013;8(1):e52391.
84. Durmuşlu A. 2014, UZMANLIK TEZİ Kolorektal karsinoma'lı hastalarda real-time polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) yöntemi ile human papillomavirus Tip 16 pozitifliğinin gösterilmesi
85. Camilleri G, Blundell R. The Human papillomaviruses (HPVs) and HPV DNA testing. *Research Journal of Biological Sciences*, 2009 Volume: 4 Issue: 1, Page No.: 29-36.
86. Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, VonVille HM, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2013 Jun;2(3):367-90

87. AKAR, N. Prof. Dr. (1999). Klinik Moleküler Patolojiye Giriş (Genişletilmiş ikinci Baskı). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antip A.S. Yayınları.
88. Roche, Molecular Biochemicals Light Cycler System. Mannheim, Almanya
89. YAO, Q.Y. Rickinson, A.B, EPSTEIN, M.A. (1985). A re-examination of the Epstein-Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. *Int. J. Cancer* 35:35-42.
90. Johannsen EC, Kaye KM. Epstein barr virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practise of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2010:1989-2010.
91. Schmitz M1, Scheungraber C, Herrmann J, Teller K, Gajda M, Runnebaum IB, Dürst M. Quantitative multiplex PCR assay for the detection of the seven clinically most relevant high-risk HPV types. *J Clin Virol.* 2009 Apr;44(4):302-7. doi: 10.1016/j.jcv.2009.01.006. Epub 2009 Feb 14.
92. Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells* 1989;7:209–14.
93. Jacobs MV, de Roda Husman AM, van den Brule AJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Group specific differentiation between high- and low-risk human papillomavirus genotypes by general primer-mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes. *J Clin Microbiol* 1995;33:901–5.
94. Moreau F1, Fetouchi R, Micalessi I, Brejeon V, Bacon N, Jannes G, Le Pendeven C, Lekbaby B, Kremsdorf D, Lacau Saint Guily J, Soussan P. Detection and genotyping of human papillomavirus by real-time PCR assay. *J Clin Virol.* 2013 Mar;56(3):244-9. doi: 10.1016/j.jcv.2012.11.003. Epub 2012 Nov 22.
95. Robert M. Wadovsky,^{1,2,3*} Stella Laus,³ Michael Green,^{3,4,5} Steven A. Webber,^{3,4} and David Rowe². Measurement of Epstein-Barr Virus DNA Loads in Whole Blood and Plasma by TaqMan PCR and in Peripheral Blood Lymphocytes by Competitive PCR. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Nov. 2003, p. 5245–5249 Vol. 41, No. 11

96. Aydın S, Taskin U, Orhan I, Altas B, Oktay MF, Toksöz M, Albayrak R. The analysis of the maxillary sinus volumes and the nasal septal deviation in patients with antrochoanal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Nov;272(11):3347-52. doi: 10.1007/s00405-014-3460-1. Epub 2014 Dec 23.
97. Guven M, Karabay O, Akidil O, Yilmaz MS, Yildirim M. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;148(2):302-7. doi: 10.1177/0194599812465586
98. Koçoğlu ME, Mengeloğlu FZ, Apuhan T, Özsoy Ş, Yilmaz B. *Turk J Med Sci*. 2016 Feb 17;46(2):310-4. doi: 10.3906/sag-1406-103.
99. Sham CL¹, To KF, Chan PK, Lee DL, Tong MC, van Hasselt CA. Prevalence of human papillomavirus, Epstein-Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. *Head Neck*. 2012 Apr;34(4):520-33. doi: 10.1002/hed.21772. Epub 2011 May 23
100. Hoffmann M¹, 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*. 2000
101. Tao Q, Srivastava G, Dickens P, Ho FC. Detection of Epstein-Barr virüs-infected mucosal lymphocytes in nasal polyps. *Am J Pathol*. 1996 Oct;149(4):1111-8.