

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI



NAZAL POLİPLİ HASTALARDA DİNAMİK TİYOL /
DİSÜLFİD HOMEOSTAZİ VE SİĞARANIN HOMEOSTAZ
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TUĞBA BAYATKARA YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Elif KARALI

BOLU, KASIM - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tuğba BAYATKARA YILMAZ tarafından hazırlanan “ **NAZAL POLİPLİ HASTALARDA DİNAMİK TİYOL / DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE SİGARANIN HOMEOSTAZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ** ” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir. 30/11/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Elif KARALI
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Ahmet URAL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Ender GÜÇLÜ
Düzce Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/175 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

TUĞBA BAYATKARA YILMAZ

ÖZET

NAZAL POLİPLİ HASTALARDA DİNAMİK TİYOL / DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE SİGARANIN HOMEOSTAZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
TUĞBA BAYATKARA YILMAZ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ELİF KARALI)

BOLU, KASIM - 2022
XIV + 57

Amaç: Bu çalışmanın amacı nazal polipli hastalarda bir oksidatif stres belirteci olarak dinamik tiyol/disülfid homeostazı ve nazal polipli hastalarda sigaranın homeostaz parametreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza nazal polipli 40 hasta ve 36 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Hasta grubu kendi içerisinde 20'si sigara içen ve 20'si sigara içmeyen hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların serum örneklerinde tiyol-disülfid homeostazisi parametreleri Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik ölçme yöntemi ile analiz edildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Tiyol/disülfid homeostazına ilişkin her bir parametre native tiyol (SH), total tiyol (ToSH), disülfid (SS), SS/SH%, SH/ToSH% ve SS/ToSH% ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplar arasında tiyol-disülfid dengesine ilişkin belirteçler bakımından belirgin anlamlı farklılıklar saptandı. Nazal polipli hastalarda Total Tiyol (ToSH) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,005$; $p<0,01$), Nativ Tiyol (SH) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,001$; $p<0,01$) ve SH/ToSH % seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken, Disülfid (SS) ($p=0,001$; $p<0,01$), SS/NT % ($p=0,001$; $p<0,01$) ve SS/ToSH % seviyeleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,001$; $p<0,01$)

Sonuç: Tiyol/ disülfid homeostazının nazal polipli hastalarda native tiyol oksidasyonunun bir sonucu olarak disülfid oluşumuna doğru kaydığı gösterilmiştir. Tiyol/disülfid homeostazı parametreleri nazal polipte yeni oksidatif stres belirteçleri olarak kullanılabilir. Nazal polip tedavisinde antioksidan tedavi eklemenin ne kadar etkili olabileceği, tedavi modalitelerini değiştirip değiştirmeyeceğini, cerrahinin mutlak üstünlüğünü kırıp kıramayacağını öğrenmek için daha geniş klinik çalışma ve gözleme ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nazal polip, Oksidatif stres, Tiyol/disülfid homeostazı



ABSTRACT

DYNAMIC THIOL/DISULFIDE HOMEOSTASIS AND EFFECTS OF SMOKING ON HOMEOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH NASAL POLYP

THESIS IN MEDICINE
TUĞBA BAYATKARA YILMAZ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
EAR NOSE THROAT DISEASES DEPARTMENT

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. ELİF KARALI)

BOLU, NOVEMBER 2022
XIV + 57

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of dynamic thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in patients with nasal polyps and the effects of smoking on homeostasis parameters in patients with nasal polyps.

Material and Method: Forty patients with nasal polyps and 36 healthy volunteers were included in our study. The patient group was divided into 2 groups as 20 smokers and 20 non-smokers. Thiol-disulfide homeostasis parameters in serum samples of all participants were analyzed with the new automatic measurement method developed by Erel and Neşelioğlu and compared between groups.

Findings: Each parameter related to thiol/disulfide homeostasis native thiol (SH), total thiol (ToSH), disulfide (SS), SS/SH%, SH/ToSH% and SS/ToSH% were evaluated separately. Significant differences were found between the groups in terms of markers of thiol-disulfide balance. Total Thiol (ToSH) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.005$; $p<0.01$), Native Thiol (SH) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.001$; $p<0.01$) and SH/ToSH % levels in patients with nasal polyps were in the control group. Disulfide (SS) ($p=0.001$; $p<0.01$), SS/NT % ($p=0.001$; $p<0.01$) and SS/ToSH % levels were significantly higher than the control group. found. ($p=0.001$; $p<0.01$)

Results: Thiol/disulfide homeostasis has been shown to shift toward disulfide formation as a result of native thiol oxidation in patients with nasal polyps. Thiol/disulfide homeostasis parameters can be used as new markers of oxidative stress in nasal polyp. Larger clinical studies and observations are needed to find out how effective the addition of antioxidant therapy can be in the treatment of nasal polyps, whether it will change treatment modalities, and whether it can break the absolute superiority of surgery.

Keywords: Nasal polyp, Oxidative stress, Thiol/disulfide homeostasis



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 NAZAL POLİP.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	4
2.1.4 Histopatoloji	5
2.1.5 Etiyoloji	8
2.1.5.1 Alerji	9
2.1.5.2 Kronik Lokal Enfeksiyonlar ve Süperantijenler	10
2.1.5.3 Biyofilmler	12
2.1.5.4 Genetik	13
2.1.5.5 Mukozal temas	14
2.1.5.6 Aerodinamik Faktörler	15
2.1.5.7 İlişkili Hastalıklar	15
2.1.5.7.1 Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı)	15
2.1.5.7.2 Churg-Strauss Sendromu (CSS)	16
2.1.5.7.3 Kistik Fibrozis.....	16
2.1.5.7.4 Young Sendromu	16
2.1.5.7.5 Primer siliyer diskinezi sendromu (PSD)	17
2.1.5.7.6 Allerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu (NARES)	17
2.1.5.7.7 Çevresel faktörler.....	17
2.1.6 Tanı.....	18
2.1.6.1 Semptom ve Bulgular.....	18
2.1.6.2 Fizik muayene	19
2.1.6.2.1 Anterior Rinoskopi	19
2.1.6.2.2 Nazal Endoskopi	19
2.1.6.3 Görüntüleme.....	20
2.1.6.4 Nazal Biyopsi	22
2.1.6.5 Nazal Hava Yolu Değerlendirmesi	22

2.1.6.5.1	Tepe Nazal İnspiratuar Akım (TNİA)	22
2.1.6.5.2	Rinomanometri (RMM).....	23
2.1.6.5.3	Akustik Rinometri.....	23
2.1.7	Tedavi	24
2.1.7.1	Medikal Tedavi	24
2.1.7.1.1	Kortikosteroidlerle Tedavi.....	24
2.1.7.1.2	Antimikrobiyal tedavi.....	27
2.1.7.1.3	Nazal Dekonjestanlar	28
2.1.7.1.4	Antihistaminikler	29
2.1.7.1.5	Aspirin Desentisizasyonu	29
2.1.7.1.6	Lökotrien Antagonistler	29
2.1.7.1.7	Anti-IL5 Antikorları	30
2.1.7.1.8	Anti-IgE	30
2.1.7.2	Cerrahi tedavi	30
2.2	Oksidatif Ve Antioksidatif Sistemler.....	31
2.2.1	Tiyol(-SH)/Disülfit(-S-S-) Dengesi.....	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1	Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	34
3.2	Hasta ve Kontrol Grupları	34
3.3	Biyokimyasal Değerlendirme	35
3.4	İstatiksel İncelemeler	36
4.	BULGULAR	37
5.	TARTIŞMA	42
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7.	KAYNAKLAR.....	49
8.	EKLER.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Nazal Polip Endoskopik Görüntüsü	3
Şekil 2.2 Nazal Polipozisli Hastanın Akustik Rinogramı	24
Şekil 4.1 Lund Kennedy Skorlaması ile Disülfid (SS), $\mu\text{mol/L}$ Ölçümü Arasındaki İlişki.....	41



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 Hastalık Gruplarına Göre Nazal Polip Prevelansı.....	5
Tablo 2.2 Fizik Muayene ve Nazal Endoskopik Değerlendirmeye Göre Modifiye Lund Kennedy Skorlama Sistemi.....	20
Tablo 2.3 Lildholdt Evreleme Sistemi.....	21
Tablo 2.4 Lund –Mackay Evreleme Sistemi	22
Tablo 4.1 Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi	37
Tablo 4.2 Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi	37
Tablo 4.3 Hasta Grubu ve Kontrol Grubuna Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi	38
Tablo 4.4 Sigara İçen Hasta Grubu ve Sigara İçmeyen Hasta Grubuna Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi	39
Tablo 4.5 Gruplara Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	40
Tablo 4.6 Lund Kennedy Skorlaması ile Laboratuvar Ölçümleri Arasındaki İlişki	41

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AR	: Alerjik rinit
AS	: Aspirin duyarlılığı
BAFF	: B-cell activating faktör
BM	: Bazal membran
BPPV	: Benign paroksizmal pozisyonel vertigo
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA	: Karbonik anhidraz
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi
CSS	: Churg-Strauss Sendromu
e⁻	: elektron
ESC	: Endoskopik sinüs cerrahisi
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HLA	: Human lökosit antijen
IgE	: İmmünoglobülin E
IL	: İnterlökin
ISSNHL	: İdiopatik ani sensörinöral işitme kaybı
KF	: Kistik fibrozis
KRS	: Kronik rinosinüzit
KS	: Kortikosteroid
LK	: Lund-Kennedy
LTE	: Lökotrien
MLK	: Modifiye Lund-Kennedy

MMP : Matriks metalloproteinazlar

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NARES: Allerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu

NP : Nazal polip

OSI : Oksidatif stres indeksi

PG : Prostaglandin

PSD : Primer siliyer diskinezi sendromu

RMM : Rinomanometri

ROS : Reaktif oksijen türevleri

RS : Rinosinüzit

SA : Staphylococcus aureus

SEA : Stafilokokal Enterotoksin A

SEB : Stafilokokal Enterotoksin B

SOD : Süperoksit dismutaz

SPINK-5: Serin Proteaz İnhibitör Kazal-tip 5

SR : Serbest radikal

TAS : Toplam antioksidan durumu

TDH : Dinamik tiyol/disülfid homeostazı

TLR : Toll like reseptör

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

TNIA : Tepe nazal inspiratuar akım

TOS : Toplam oksidan durumu

TSST-1: Toksik Şok Sendromu Toksin-1

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve bu çalışmanın yürütülmesi sırasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen, her yönü ile örnek aldığım sevgili ve saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Elif KARALI'ya

Eğitimime bulundukları katkıdan dolayı anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet URAL'a, Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER'e ve Doç. Dr. Akif GÜNEŞ'e,

Kliniğimizden ayrılan fakat özellikle asistanlık sürecimin başlangıcında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve her zaman destekleyen saygıdeğer hocam Serap KÖYBAŞI ŞANAL'a

Biyokimyasal testlerin çalışılması aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS'e ve Mert BOSTANCI'ya,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik arkadaşlarım Dr. Akif Samet GEÇER, Dr. Tuğberk SEBİT, Dr. İsa AKİN, Dr. Gül YAMANER, Dr. Oğulcan ÖNDER, Dr. Tuba COŞKUN, Dr. Kübra ATAY ve Dr. Harun DEMİRCİ'ye

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugüne gelmemi sağladıkları ve hep yanımda oldukları için merhum babam Abdullah BAYATKARA, kıymetli annem Şerife BAYATKARA'ya

Her zaman yanımda olan, kendimi güçlü hissettiren, en büyük destekçim, hayat arkadaşım Ömer Faruk YILMAZ'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tuğba BAYATKARA YILMAZ

BOLU-2022

1. GİRİŞ

Nazal polip (NP), nazal mukoza ya da paranasal sinüs mukozasının inflamasyonu ile karakterize, patogenezi henüz açıklığa kavuşmamış, kronik bir hastalıktır. Nazal kitlenin en sık sebebidir (1). Toplumda prevalansı %2-4 arasında değişmektedir (2).

Yapılan araştırmaların çoğunluğunda NP'lerin erkeklerde kadınlardan daha sık ortaya çıktığı görülmüştür. Genel olarak erişkinlerde ve 20 yaş üzerinde görülmektedir. Görülme sıklığı yaşamın 4. ve 5. dekadında pik yapmaktadır. (2-4).

Kronik rinosinüzit (KRS), bronşial astım, alerjik rinit (AR), kistik fibrozis (KF), primer silier diskinezi gibi bazı hastalıklarla birliktelik göstermektedir. Mukozal inflamasyonla başlayan enfeksiyona yatkınlık, vasküler reorganizasyon sonucu nazal mukoza ya da paranasal sinüs mukozasından kaynaklanan ödematöz yumuşak doku kitlesi olan NP'ler, genişleyerek nazal pasaja taşabilir ve böylece semptomlarını ortaya çıkarırlar. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, post nazal akıntı, baş ağrısı gibi semptomlarla kendini gösterirler. Yaşam kalitesinde düşüklük, horlama, KRS, koku alma bozukluğu gibi ikincil şikayetlere sebep olurlar (5).

Nazal polipte hastalığın değerlendirilmesinde birçok tanı yöntemi bulunmaktadır. Bunlarda biri de hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan, endoskopik yöntemle belirlenen Lund-Kennedy (LK) skorumdur. 1995 yılında David W. Kennedy ve Valerie J. Lund tarafından tanımlanmıştır. Bu değerlendirme sistemi ile endoskopik muayenede akıntı, polip, ödem varlığı ve miktarı skorlanmakta ve toplamda 0-12 arası bir puan ortaya çıkmaktadır (6).

Etiyolojisi bilinmeyen bir patoloji olan NP'nin olası nedenleri hakkında önemli araştırmalar yapılmıştır, ancak bugüne kadar kesin bir neden tanımlanmamıştır (7). Bununla birlikte, yapılan histolojik ve patofizyolojik çalışmalar, söz konusu mekanizmanın multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. İnflamasyonun da temel faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle araştırılan etiyolojik nedenlerden biri de serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres (8, 9).

Oksidatif denge, normal fizyolojik koşullarda, hücrelerde sürekli oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile bunların ortadan kaldırılmasını sağlayan

antioksidanlar arasındaki düzendir. ROS lehine bozulan bu denge yani hücrede endojen savunma sistemlerinin yetersizliği ve serbest oksijen radikallerinin birikmesi oksidatif stres olarak tanımlanır (10).

Vücuttaki oksidatif stresini göstermek için kullanılan bir kısmı oksidan bir kısmı ise antioksidan birçok parametre vardır (11). Antioksidan parametrelerden biri olan tiyoller, kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan, içeriğinde bulunan karbon atomuna bağlı sülfidril (-SH) grubu içeren, merkaptan ismiyle de anılan organik bileşiklerdir. Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve  -glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir (12).

Tiyoller, ROS aracılı hücre ve doku hasarını önlemek için serbest radikallerle (SR) reaksiyona girer. SR'ler, bu oksidasyon reaksiyonunun neticesinde sülfür ve disülfür bağları içeren amino asitlerin tiyol gruplarının oksidasyonuna sebep olur. Bu disülfür bağları indigeme yoluyla tiyollere d n   t r lebilir. Bu şekilde, tiyol/disülfid dengesi hücreler ve dokularda sağlanır. Bu şekilde de antioksidan savunma sistemi, enzim aktiviteleri, detoksifikasyon, apoptoz ve hücre içi sinyal iletim mekanizmalarının düzenlenmesi sağlanır. Azalan tiyoller ve artan disülfid miktarı ROS  r nlerinin klerensinin azalmasıyla sonuçlanır. Disülfid seviyesinin artması, oksidasyon ve redoks ürünlerine karşı korumayı olumsuz yönde etkileyerek birçok organ ve sistemde fonksiyonel ve yapısal patolojileri tetikler. Bu şekilde hücresel hasar ve apoptoz sıklığı artar (13).

Literatürde NP'li hastalarda dinamik tiyol / disülfid homeostazı (TDH) ve sigaranın homeostaz parametreleri üzerine etkilerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz  alı mamızda, TDH'nın nazal polip patofizyolojisinde, bir oksidatif stres belirteci olarak oynacağı rolü ve sigaranın homeostaz parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 NAZAL POLİP

2.1.1 Tanım

Polip kelimesi, Yunanca'dan köken olan “polypous” yani “çok ayaklı” (polo:çok, opus:ayak) kelimesinden türetilmiştir. NP'ler multifaktöriyel, paranazal sinüs mukozası veya nazal mukozanın inflamasyonu sonucu oluşan, nazal pasaj içerisine doğru uzanım gösteren benign mukozal patolojilerdir. Pedinküllü, yüzeyi düzgün ve jelatinöz bir yapıya sahiptirler. Nazal kitlenin en sık nedenidirler (14).



Şekil 2.1 Nazal Polip Endoskopik Görüntüsü

2.1.2 Tarihçe

Nazal polip tarihi, Mısır kaynaklarına göre M.Ö. 2.000'lere dayanmaktadır. Mısırlılar, mumyalama işlemi esnasında yüz şeklindeki bozulmayı önlemek için rutin olarak burun içinden kranial içeriğin çıkarılması işleminden dolayı burun boşluğuna hakimlerdi. Eski Hindu tıp kaynaklarında ise, M.Ö. 700'lere dayanan rinolojik girişimler bulunmaktadır. Hindistan'da 3000 yıl kadar önce, burundan polipin çıkarılması için küretler üretilmiştir. Hipokrat (M.Ö.460-370) zamanında ise medikal tedaviler ve polipektomi için çeşitli teknikler tanımlanmıştır (15).

1896'da Hajek tarafından, NP'nin ortaya çıkışında vasküler genişlemelerin ve mukozal eksüdanın rolü üzerinde durulmuştur. 1925'de ise Hirschman, NP'in KRS etiopatogenezinde rol oynadığını bildirmiştir (16). 1933'de ilk kez NP gelişiminde alerjinin rolüne Kern ve Schenk tarafından değinilmiştir (17).

İbn-i Sina günümüzdeki aletler benzeri gereçlerle polipleri çıkarmış ve kızgın demirler aracılığıyla polipleri dağlamıştır (18). Türk tıp tarihinde ise Cerrahiyyetül-Haniyye (İmparatorluk Cerrahisi) isimli, Türk cerrahı Şerafettin Sabuncuoğlu' na ait (MS 1385-1468) kitapta ilk kez NP'den bahsedilmektedir (19).

1967' de Messerklinger'in modern endoskopik yöntemleri geliştirilmesi ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile, NP'de cerrahi daha güvenli hale gelmiştir. Bunun ardından NP'in tanımı, etiopatogenezi daha iyi tanımlanmış, medikal ve cerrahi tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur (18)

2.1.3 Epidemiyoloji

Popülasyonun genelinde NP prevalansı %2-4 olarak bildirilmiştir (2). Postmortem çalışmalarda ise bu prevalans %40'lara kadar çıkmaktadır (3). NP, her iki cinsiyette de görülebilmekte ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerde daha sık rastlanmaktadır fakat kadınlarda izlendiğinde hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Genellikle 40-50 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda görülmesi nadirdir ve ortaya çıktığında mutlaka mukosiliyer aktiviteyi bozan durumlar ve immün yetmezlik ile ilgili hastalıklar dışlanmalıdır (2, 4, 20). NP, diğer bazı hastalıklarla beraberlik gösterebilmektedir. Bu hastalıklarla birlikte izlenen NP sıklığı Tablo 1'de belirtilmiştir (21).

Tablo 2.1 Hastalık Gruplarına Göre Nazal Polip Prevelansı

Hastalık	Prevelans
Aspirin intoleransı	%36-72
Yetişkinlerde astım	%7
Yetişkinlerde kronik sinüzit	%2
Çocuklarda astım sinüzit	%0,1
Alerjik fungal sinüzit	%66-100
Primer siliyer diskinezi	%40

2.1.4 Histopatoloji

Nazal polip dokusunun histopatolojisini açıklamaya çalışan hipotezlerin temelini ödem, eozonofili, epitel büyümesindeki değişiklikler ve yeni gland oluşumu oluşturmaktadır.

Polip dokusunda; epitel hasarı, kalınlaşmış bir bazal membran (BM), ödemli bir stroma ve bu stromanın içinde azalmış damar, bez ve nöral yapılar gözlenmiştir. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin yoğun olduğu fibrotik zeminde yoğun plazma proteinleri ve albümin içeren psödo kist oluşumu, etrafında fibronektin birikimi ve fibroblast infiltrasyonunu gösteren yapılar tespit edilmiştir (22).

Sinüs mukozasının normal yapıda olması için sinüs ostiumunun yeterince açık olması gereklidir. Sinüs kavitesi içinde bölgesel pO₂ ve pCO₂ gaz basınçlarında değişiklikler ostium tıkanması sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bunun neticesinde; protein ve plazma kökenli sıvı ekstraselüler alana geçer ve mukozal eksudasyon oluşur. Bu da inflamatuvar mediatörlerin lamina propriada birikimi ile sonuçlanır. Bunun da epitel hasarı ve polip ortaya çıkmasında etken olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla NP; kan damarlarındaki endotelial hücre aralıklarından sızan plazmanın oluşturduğu doku ödemi ile karakterizedir (23).

Yalancı çok katlı silli silindirik epitel çoğu yerde hiperplastik olarak bulunmaktadır. Goblet hücre yoğunluğu hiperplastik psödostratifiye epitel bulunan alanlarda daha fazla izlenmiştir. Transizyonel epitel, genellikle en önde bulunan

poliplerin ön yüzünde yer alırlar ve kalındırlar. Goblet hücre yoğunlukları daha az bulunmaktadır.

Hava akımı; solunum epiteli üzerinde etkili olarak nazal mukozanın bazı bölgelerinde transizyonel veya skuamöz epitele dönüşümüne yol açmaktadır. Burun girişinin deneysel olarak kapatılıp hava akımının engellenmesiyle transizyonel ve skuamöz epitelin solunum epiteline dönüştüğü gözlenmiştir. Belirli bölgelerde goblet hücre yoğunluğu farklılık göstermektedir ve bu goblet hücrelerindeki değişkenlik ve epitel değişimi, NP histopatolojisinin çok faktörlü olduğunu da göstermektedir. Bu değişikliği nazal akım dışında, epiteller arasındaki ilişki, polip yüzeyinin hasarlanıp hasarlanmaması ve yeniden düzenlenmesi evresi, polipin büyüme miktarı ve yaşı, enfeksiyonun, alerji varlığı gibi faktörler etkilemektedir (24).

Nazal polip oluşumunda ve büyümesinde, mukus bezleri önemli rol oynamaktadır. Polip dokusu, nazal mukozaya göre gland yoğunluğu açısından oldukça fakirdir. Glandlar; şekil ve boyut olarak nazal pasajdakilerden farklılık gösterirler.

Glandların nazal mukozadakilerden farklılık göstermesi, glandın saptanması ve dağılımının polipin alt kısmında olması, oluşumu sırasında nazal mukozadan polip dokusuna doğru büyümediğinin ve polip büyürken oluştuğunun göstergesidir. İlk gland oluştuğu zaman polip dokusu belli bir boyuta ulaşmış halde bulunur. Poliple birlikte zamanla glandda büyür ve zamanla uzun halini alır. Gland dejenerasyonu mukus göllenmesi ile başlar, sonrasında distansiyon meydana gelir. Sekretuar epitelin zamanla hücre gerimi artar, küboid ve yassı bir hal alır ve sonunda inaktif hale gelir.

Nazal polip, histolojik olarak incelendiğinde özelliklerine göre dört farklı gruba ayrılabilir. Bunlar eozinofilik ödematöz tip, kronik inflamatuvar tip, serömünöz bez tip ve atipik stromal tiptir. Eozinofilik ödematöz tip %90 oranında en sık görülen tiptir ve sıklıkla bilateral görülürler. Stromal ödem, mast hücre ve eozinofil infiltrasyonu, BM kalınlaşması ve goblet hücre hiperplazisinin görülmesi tipiktir. Yaklaşık %10 sıklıkla görülen kronik inflamatuvar veya fibrotik tipte stromal ödem ve goblet hücre hiperplazisine rastlanmaz. Başlıca inflamatuvar hücre

tipi lenfositlerdir. %5'ten az rastlanan serömüsinöz bez tip başlıca özelliği ise yapısında çok sayıda bez ve kanal içermesidir. Çok nadir görülen atipik stromal tip ise neoplaziyle karıştırılabilir. Neoplazilerden ayıran en önemli özellikleri ise sitoplazmik krosstriasyonların ve mitozun olmaması ayrıca minimal glikojen içermesidir (25).

Nazal polipte başlıca inflamatuvar hücre tipi %50'sini oluşturarak eozinofillerin olduğu gösterilmiş ve aktive eozinofil oranı %80 olarak gözlenmiştir. Alerjik, parazitik, malign ve idiyopatik birçok olayda eozinofiller rol oynamaktadır. NP dokusunda eozinofiller ortaya çıkınca aktive olur ve degranülasyonu ise interlökin-3(IL-3) ve IL-5 ile birlikte olur. Bu sitokinler, eozinofillerin otokrin upregülasyonunu ve apoptozisin inhibisyonu sağlayarak eozinofil ömrünün uzamasından sorumludurlar (26). NP dokusunda, hücreler tarafından eozinofil birikiminden sonra; eozinofilik katyonik protein (EKP), eozinofil peroksidaz, eozinofil derive nörotoksin ve majör bazik protein (MBP) gibi sitotoksik ajanlar salgılanmaktadır. Bu ajanlar sayesinde; anjiyogenez, stromal fibrozis, epitel hasarı, epitel ve gland hiperplazisi meydana gelmektedir. NP dokusunun karakteristik özelliği olan ödem, solunum epitel hücrelerin üst kısmında ortaya çıkan epitel hasarının sodyum emiliminde ve klor salgılanmasında artışa neden olmasıyla gelişmektedir (27, 28). Bakteri yerleşmesi ve çoğalması için, bu hasar bir yol oluşmaktadır (29). Ayrıca kalsiyum ve çinko bağımlı nötral proteazlardan olan matriks metalloproteinazlar (MMP) ve üreaz plazminojen aktivatörü de eozinofiller tarafından salgılanmaktadır. Bir serin proteaz olan ve üreaz plazminojen aktivatörü sonucu ortaya çıkan plazmin ve MMP; bazal membran ve doku hasarına fibrin, laminin, fibrinojen gibi hücre dışı matriks elemanlarını sindirerek yol açmaktadır (30).

Hava yolu mukozasının doğal immün yanıtında T lenfositler ve dentritik hücreler önemli rol oynamaktadır. Tehlike arz eden bir ajanın epitelyal bariyeri geçtiği durumda; enfekte doku hücresinin veya patojenin direkt fagositozu, gerekli immün yanıtın başlatılmasına neden olmaktadır. Lokal uyarılmış dentritik hücreler T lenfositleri, dokunun drene olduğu lenf nodlarına gidip aktive eder. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda Th1 tipinde aktivasyon olurken, parazit enfeksiyonlarında Th2 tipinde gözlenmektedir. NP'de normal dokuya göre T lenfositlerin (CD3) ve

aktif T lenfositlerin (CD25) sayısı çok daha fazladır (31). Dendritik hücrelerin bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde etkin olduğu düşünülse de NP patogenezindeki etki mekanizmaları net olarak ortaya konulamamıştır. NP gelişiminde T hücreler daha çok Th2 yanıtı ile kronik inflamatuvar süreçte rol oynamaktadır (31).

Nazal polip dokusunda diğer bir yoğun olarak izlenen inflamatuvar hücre grubu mast hücreleridir. Mast hücre kemotaksisi ve aktivasyonu IL-6, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 artışı sonucu oluşmaktadır (14). Mast hücreleri, immünglobulin E (IgE) bağımlı ve bağımsız olmak üzere birçok inflamatuvar olayda rol oynamaktadır. NP mast hücrelerinin granülleri göreceli olarak dış lamellar elemandan yoksun ve küçüktür. Heparin, triptaz ve histamin başta olmak üzere IL-4,5,6,8,13, tümör nekrozis faktör (TNF) - β ve GM-CSF salgılamaktadırlar (32). Allerjik reaksiyonlarda histamin önemli rol oynamaktadır. NP dokular incelendiğinde; fibroblastlar üzerinde, histamin salınımının inflamatuvar hücrelerarası bağlantıyı sağlayan vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM- 1) artışına yol açtığı tespit edilmektedir. NP içerisinde degranüle mast hücrelerinin dağılımı değişkenlik göstermekle birlikte degranüle mast hücreleri genellikle derin stromal alanda bulunur. NP pedinkül kısmı; apeksine göre daha fazla degranüle olmuş mast hücresi bulundurmaktadır.

2.1.5 Etiyoloji

Tartışmalara konu olan NP etiyolojisi için birden fazla görüş bulunmaktadır fakat kesin sebep olarak gösterilen bir teori bulunmamaktadır. NP multifaktöriyeldir. NP etiyolojisinde enfeksiyonlar, aerodinamik faktörler, aspirin duyarlılığı, metabolik bozukluklar, alerji, immünolojik faktörler, genetik yatkınlık, aile öyküsü, anormal vazomotor cevap, bozuk otonomik fonksiyon gibi faktör veya hastalıklar rol oynayabilir (2).

2.1.5.1 Alerji

Alerjik rinite bağı semptomlar NP'li hastaların çoğunda mevcuttur. NP'li hastalarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, %10 ile %64 arasında alerji prevalansına rastlanmaktadır. Alerjisi olan hastalara bakıldığında ise NP insidansı %5'ten daha az olarak izlenmiştir (33).

Nazal polip ve alerji öyküsü olan hastaların nazal mukozalarındaki inflamatuvar baskın hücre grubu, genellikle eozinofillerden oluşmaktadır. Bu nedenle alerji, NP' ler için bir etiyolojik bir faktör olarak düşünülmüştür.

Görülme sıklığı açısından NP'li hastalarda alerji insidansı ile, normal popülasyon arasında fark izlenmemiştir. Ayrıca atopik NP'li ve non-atopik NP'liler arasında IL- 4, IL-5 ve IgE seviyelerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (34).

Nazal polip görülme sıklığı %1-4 iken, AR sıklığı %10-15 civarındadır. Ancak AR' li kişilerde NP görülme sıklığı oldukça düşük olup %0,1-%0,5 arasındadır. Allerjenlere karşı NP'li hastalarda normal popülasyonla kıyaslandığında aynı oranda pozitif deri prick testi gözlenmiştir (34). NP ve nazal mukozadan oluşturulan doku kültürlerinde; NP ve alerjik reaksiyon esnasındaki eozinofilik infiltrasyonun kısmen de olsa kontrolünün epitel hücreleri tarafından sağlandığı gözlenmiştir. Normal nazal mukozadaki epitel hücreleri NP'dekiler ile kıyaslandığında, solunum mukozasının eozinofillerle infiltrasyonunu çok daha güçlü bir şekilde uyardığı tespit edilmiştir (35).

Serum spesifik IgE ve deri testleri aracılığıyla non-atopik yapı tanımlanan hastalarda, nazal mukozada lokalize IgE aracılı alerji bulunabilir. 9 farklı çalışmanın metaanalizinde NP hastalarının %19'unda spesifik IgE aracılı nazal mukozal alerji görülmesine rağmen sistemik alerji bulgusu izlenmemiştir (36). Tüm bunlar alerjinin NP etyopatogenezinde etiyolojik faktörden çok komorbid bir faktör olarak görev aldığını düşündürmektedir (35).

2.1.5.2 Kronik Lokal Enfeksiyonlar ve Süperantijenler

Burun ve sinüslerin kronik enfeksiyonuna NP'li hastalarda sık rastlanmaktadır. NP'lerin çoğunluğunda aerob bakteri hakimiyeti gözlenir. Bakteri gözlenme sıklığının artması ile eozinofilden çok nötrofile kayan bir infiltrasyon yoğunluğu bulunmaktadır; ancak steril olgularda çoktur (37).

Virüsler; glikoprotein kapsül bulunduran, nükleik asit olarak DNA veya RNA molekülü içeren mikroorganizmalardır (38). Adenovirüs, Human papilloma virüs, Epstein-Barr virüs, Herpes simpleks virüs üzerinde çalışılarak, viral enfeksiyonun ortaya çıkardığı inflamasyon ve virüsün sinüste oluşturduğu antijenik uyarının sonucunda NP gelişebileceğine dair teoriler oluşmuştur (39). Ancak etiyolojide virüslerin yer alması yapılan tüm çalışmalara rağmen netlik kazanmamıştır.

Bakteriler incelendiğinde erişkinlerde staphylococcus epidermidis, staphylococcus aureus (SA), corynebacterium difteroides, propionibacterium acnes, alfa ve gama hemolitik streptokok çeşitleri normal flora elemanlarını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda NP mikrobiyolojisi incelendiğinde; h. influenza, peptostreptococcus, alfa hemolitik streptokok s.pneumoniae, SA ve koagülaz negatif streptokok gibi bakterilerin ürediği tespit edilmiştir. Bakterilerin ortaya çıkardığı inflamasyonda eozinofillerden çok nötrofillerin baskın olduğu görülmektedir. Ratlarda yapılan deneysel çalışmada sinüs ostiumu tılandıktan sonra sinüslerin s.pneumonia tip 3, SA , bacterioides fragilis ile inokülasyonunu takiben maksiller sinüzit oluşturulması sonucu NP gelişimi gözlenmiştir (40).

Mantar enfeksiyonlarında ise solunumla geçen fungal ajanlar, sinonazal mukus aracılığıyla yakalanır ve eozinofillerin respiratuar mukozadan lümene doğru geçişine neden olurlar. Saprofit olarak bulunan funguslar eozinofiller tarafından sarılır ve ardından degranüle olurlar. Degranülasyon sonucu toksik proteinlerin açığa çıkması ve bu proteinlerin fungusu parçalaması mukozada hasara neden olmaktadır (41). Yapılan çalışmalarda fungal enfeksiyonların IgE aracılı alerjik yanıt oluşturdıkları ortaya konmuştur (42). Fungal antijenler diğerlerinin aksine tip III ve tip IV immün reaksiyonlara da neden olmaktadır (43).

Süperantijen terimini ilk defa; White ve arkadaşları 1989 yılında insan ve diğer memelilerde, T lenfosit, CD4+ ve CD8+ uyarımına yol açan bir grup bakteriyel ve viral mitojen ve protein yapılı toksin için kullanılmıştır (36). Süperantijenler, immün sistemi hedefleyen T hücrelerini olağandışı yolla, poliklonal olarak, güçlü ve hızlı bir şekilde aktive eden mikrobiyal kaynaklı toksinlerdir (44). Süperantijenler; salınan eksotoksinler, hücre yüzey adezinleri ve antifagositik faktörlerle insanda hastalık yapabilmekte; bunlar mikroorganizmaya besin kaynağı oluşturmakta ve immün sistemi baskılamaktadır (45).

Yapılan bazı çalışmalara göre, NP oluşumu ile nazal mukozada SA kolonizasyonu arasında bağlantı bulunmaktadır (46). SA, *pseudomonas aeruginosa* ve *bacteroides fragilis* gibi bakteriler, rinosinüzit ve NP ile ilişkili yaygın patojenlerdir. SA, NP hastalarının %60-70'inde bulunur ve NP dokusuna yakın mukusta kolonize olur (7). SA'nın intraepitelyal olarak yerleştiği ve süperantijenleri intraepitelyal alandan doku içine doğru saldıgı gösterilmiştir. Bu fenomenden doğal bağışıklık ya da kazanılmış bağışıklıktaki bir düzensizlik sorumlu olabilir. Lokal IgE oluşumundaki artışa, folikül benzeri oluşumlar, bağlayıcı enterotoksinler ve lenfosit birikimleri yol açarlar ve NP dokularında bulunabilirler. Ayrıca süperantijen tarafından uyarılan immün yanıt, eozinofilik inflamasyonun modülasyonuna yol açarak NP hastalarında alt solunum yolu komorbiditesi ile bağlantılı olabilir. Enterotoksinlere karşı oluşan IgE antikorları, IL-5 ve eozonofilik katyonik proteindeki artışla ilişkili olan aspirine sensitif polip dokularının çoğunda bulunabilir (47).

Süperantijen teorisine göre, *Staphylococcus*'lar başta stafilokokal Enterotoksin A (SEA), Enterotoksin B (SEB) ve Toksik Şok Sendromu Toksin-1 (TSST-1) olmak üzere toksinler üretirler. Bu süperantijenler, burnun lateral duvarı üzerinde lenfositlerin aktive olmasına ve klonal çoğalmasına sebep olurlar (37). Kronik lenfositik eozinofilik mukozal hastalığa sebep olan Th1 ve Th2 sitokinleri, aktif lenfositler aracılığıyla üretilirler (37, 48). Th1 hücreleri, fagosit bağımlı enflamasyona veya hücre aracılı bağışıklık ve makrofaj aktivasyonuna yol açarlar. Th2 hücreleri, fagosit bağımsız enflamasyonu inhibe eder ve IgE'nin güçlü antikor yanıtlarını ortaya çıkarır ve eozinofilleri biriktirir (49). Stafilokokal enterotoksinler, T hücrelerini nonspesifik şekilde aktiflerler. Böylece proinflamatuvar Th2 sitokin

seviyelerini arttırır ve upregüle ederler. Yapılan bir çalışmada, SEB ve SEA'ye karşı IgE antikorları NP dokusunun %50'sinde tespit edildi ve NP hastalarının %78'inde plazmada SEB ve TSST-1'e spesifik IgE antikorları bulundu (50). Tripathi'nin çalışmasının sonuçlarına dayanılarak, Staphylococcus varlığı NP hastalarının çoğunda bulunmaktadır.

Süperantijen teorisi, NP'in etiyolojisinde yer alan olası nedenlerin bir kısmını açıklamaktadır. Fakat hastaların prognozunun üzerindeki etkinliği konusunda bilgi eksikliği olması, bakteriyel kültürler için test edilememesi nedeniyle hastalara antibiyotik tedavisi, özellikle penisilinaza dirençli penisilin verilmesi tavsiye edilmemektedir (51). Bununla birlikte, son zamanlarda NP gelişiminde bakterilerin rolüne yönelik yapılan araştırmalar artmıştır.

2.1.5.3 Biyofilmler

Mikroorganizmalar bakteri, mantar vs. sinonazal kavitelere planktonik form olarak adlandırılan formda, herhangi bir yüzeye bağlı olmadan serbest halde ya da biyofilmler oluşturarak yaşarlar. Temelde eksopolisakaritlerden, proteinlerden ve nükleik asitlerden matriks oluşturan biyofilmler, biyotik veya abiyotik bir yüzeye bağlı, jelsi bir tabaka içinde toplu halde yaşayan mikroorganizma toplulukları olarak tanımlanırlar (52). Biyofilmlerin yapısı, antimikrobiyal maddelere karşı direnç oluşturarak konağın savunmasına ve olumsuz koşullara karşı koruma sağlar (53). Bu biyofilmlerdeki bakteriler, endotoksinleri ve diğer virülans faktörlerini konakçı savunmasından ve antibiyotiklerden korunurken metabolize eder ve üretirler. Bu durum, enflamatuar konak yanıtını devam ettirerek kronik enflamasyonu ortaya çıkarabilir (54). Biyofilmler NP'siz KRS hastalarında ve NP'li KRS hastalarında bulunurlar, dolayısıyla biyofilmlerin her iki KRS türünde de etyopatogeneze rol aldığı gözlenmiştir. Biyofilm tespit edilen olgularda NP'nin daha kötü seyrettiği ve tedavi sonrası rekürrenslerin daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Fakat biyofilmlerin KRS'nin ve NP'nin ortaya çıkışında rolü olup olmadığı hakkında henüz yeterli bilgi sağlanamamaktadır (55). Biyofilmler içindeki monomikrobiyal hücreleri hedefleyen antimikrobiyal tedaviler onları yok edemezler. Bu nedenle

biyofilm enfeksiyonlarına karşı mücadele etmek için tüm biyofilmi, multiorganizma olarak hedefleyen ya da biyofilme özgü basamakları hedefleyen antibiyofilm tedavilerine ihtiyaç vardır.

2.1.5.4 Genetik

Nazal polip ile ilgili genleri tanımlamak için normal burun dokusu ile kıyaslayarak yapılan ve diferansiyel gen ekspresyon profillerini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır.

Kistik Fibrozis (KF) hastaları ve kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi (CFTR) genetik olarak en çok çalışılan genlerdendir (56). Heterozigot olarak defektif gen mutasyonu olması halinde, mekanik bariyer fonksiyonlarında azalma, doğal immün yanıtta azalma, doğal immün yanıtın edinsel immün yanıtta aktarımında bozulma görülmektedir.

Nazal polipte genellikle IL-22 seviyeleri düşük ölçülmüştür (57). IL-22'ye, düşük molekül ağırlıklı protein grubu olan ve yapısında kalsiyum bağlayıcı bölgesi bulunan S-100 ailesi duyarlıdır. Normalde miyoepitelyal hücreler, langerhans hücreleri, makrofajlar ve dentritik hücreler S-100 bulunmaktadır. S-100 gen ailesinde NP'lerde azalma gözlenmiştir (58).

Kazal Tip 5 Serin Proteaz İnhibitörü (SPINK-5) gen ekspresyonunun NP'te azaldığı gözlenmiştir (59). Bu gen serin proteaz inhibitörlerini ortaya çıkarmaktadır ve mukozal yüzeylerin antimikrobiyal korunması bu inhibitörler aracılığıyla olmaktadır. Mikroorganizmalara karşı olan koruma fonksiyonları, SPINK-5 gen ekspresyonunun azalması sonucu epitelyal hücreler arası bulunan sıkı bağlantıların defekte uğramasıyla azalmaktadır (60).

S-100 proteinleri ve SPINK-5 ekspresyonundaki azalma hücre yıkımına sebep olmaktadır. Hücre yıkımının artışı inflamatuvar cevabın uyarılmasını artırarak, toll like reseptör (TLR) ve PAR aktivitesine yol açmaktadır (57, 60).

TLR-2 uyarım bozuklukları (TLR2/-16934), edinsel immün cevapla artan IL-6 artışına yol açan genetik başka bir faktördür. IL-6 artışı inflamasyonu, IL-10 seviyelerini azaltarak artırır (61).

TNF ailesinden olan ve B hücre immünitesini kontrol eden B-cell Activating Faktör (BAFF) protein miktarının da NP hastalarında artmış olduğu gözlenmiştir (62). Ayrıca BAFF proteini T Cell Reseptör (TCR) sinyal yolu stimülasyonu ile T hücre uyarımı da yapmaktadır. Bunun sonucunda Ig seviyeleri (özellikle IgA) artmakta, eozinofil degranülasyonu oluşmakta ve inflamasyon tetiklenmektedir (63).

Bir dizi genetik temelli çalışma, NP ile human lökosit antijen (HLA) arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. NP oluşum riski, HLA-DQB1 * 0201 ve HLA-DQA1 * 0201 haplotip olan kişilerde 3-5 kat kadar yüksek bulunmuştur (64). NP’de, birçok genle ve potansiyel tek nükleotid polimorfizmleriyle mukozal enflamasyon gelişiminin ilişkili olduğu bildirilmiştir (65). Ayrıca, normal olmayan mukozal immün yanıtın, hastalık oluşumunun altında yattığı ileri sürülmüştür (66). Epitel bariyerinin onarım ve bakımıyla ilişkili birkaç gen de NP’nin inflamatuvar durumunda görev almaktadır. Örneğin, karbonik anhidraz (CA) bir çinko metalloenzimdir. Su ve iyon transportu dahil olmak üzere çeşitli sıvı taşınımı ve epitelin biyolojik işlemlerine katılmaktadır. CA ekspresyon seviyesinin düşük olması, epitel hücrelerinin bozulmuş iyon ve su taşınımı ile ilişkilidir ve bu durumun da NP dokusunun ödemeine sebep olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur (67). NP’nin ortaya çıkmasına neden olan genlerin ve çeşitlerinin tanımlanması, öncelikle NP gelişimini önlemek, sonrasında ise tanı ve tedavide gelişime giden yol için önem arz etmektedir.

2.1.5.5 Mukozal temas

Nazal polip oluşumunu uyaran bir diğer faktör de basınçtır. Mukozanın nazal pasajdaki basınç noktalarında birbirine temadiyeti sonucu polip oluşumunun tetiklenebildiği gözlenmiştir. Özellikle herhangi bir sebeple etmoid sinüs gibi dar olan bölgelerdeki mukozada gelişen ödem arttıkça, bu ödemli mukozanın karşı

mukozaya temas etmesi sonucu tıkanıklık ortaya çıkar. Oluşan mukozal hasar sonucu sinüs drenajı bozulur ve siliyer fonksiyon engellenir ve ortaya çıkan bu durum bakteriyel invazyona ve rinosinüzite (RS) zemin oluşturur. RS, venöz göllenme sonucu mukozal ödemi arttırarak, dolaylı yoldan polip oluşumunu tetikler (1).

2.1.5.6 Aerodinamik Faktörler

Nazal polip dokusu genellikle osteomeatal kompleks çevresinden ve etmoidden gelişmektedir. Paranasal sinüs boşlukları ile nazal kavite arasındaki türbülant hava akımında osteomeatal kompleksin bütünlüğü önemli rol oynamaktadır. Bakterilerin ve alerjenlerin uzaklaştırılmasında siliyer aktivite ve mukus drenajı önemli rol oynamaktadır. Paradoks orta konka, konka büllosa, agger nasi hücresi, eğri unsinat çıkıntı, aşırı pnömotize bulla gibi anatomik farklılıklar osteomeatal kompleks bölgesini özellikle etmoid labirent kısmını daraltarak, NP oluşumunu tetiklemektedir (68).

Bernoulli fenomeninde, nazal pasajdaki daralma sonucunda, hava basıncı bu bölgenin ardına düşmekte, mukozanın lümene doğru çekilmesiyle o bölgeye doğru çıkıntı oluşturmaktadır. Bu bölgedeki mukoza zamanla kalınlaşmakta ve zamanla polip oluşumuna neden olmaktadır (69).

2.1.5.7 İlişkili Hastalıklar

2.1.5.7.1 Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı)

Widal ve arkadaşlarının 1922 yılında ilk kez tanımlanan bu triad; NP, aspirin intoleransı ve astım ile karakterizedir (70). Patogenezinde; 5-lipooksijenaz yolunun baskın hale geçmesine sebep olan, aspirin tarafından baskılanan araziidonik asit COX-1 enzim eksikliği rol oynamaktadır. Tüm mukozal yüzeylerde meydana gelen reaktivasyon, prostaglandin E2 (PGE2) azalması ve lökotrien (LTE) artması sonucu hem LTE'lerin inflamatuvar etkisi hem de PGE2'nin antiinflamatuvar etkisi

azalır. Bu reaktivasyonda eozinofiller ve mast hücreleri en önemli hücre grubudur (71).

Aspirin sensitivitesi (AS) olan hastalarda NP görülme sıklığı %35-96'dır. NP hastalarda AS görülme sıklığı ise %2 oranındadır. NP'li hastalarda, %20-40 arasında astım gelişme oranı bulunmaktadır. Samter triadı; genellikle 30-40 yaş aralığında ortaya çıkar. Hastaların %15' i kendilerinde AS bulunduğundan habersizdirler.

2.1.5.7.2 Churg-Strauss Sendromu (CSS)

Alerjik granülomatöz vaskülit olarak tanımlanan CSS; atopi, eozinofili, astım ile seyretmektedir. Bu hastalarda NP görülme sıklığı %34 oranındadır. CSS ile birlikte seyreden NP perenial rinit benzeri bulgularla seyretmektedir (72).

2.1.5.7.3 Kistik Fibrozis

7. kromozomda yer alan KF geni, CFTR proteinini kodlamaktadır. Bu gende mutasyon sonucu ortaya çıkan KF, otozomal resesif geçişli ve herediter bir hastalıktır. Klor kanallarında fonksiyon bozukluğu bu mutasyon sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Mukus bezleri ve respiratuar epiteldeki hücrelerde klor kanalı fonksiyon bozukluğu sonucu; mukus viskozitesinde artma, mukosiliyer aktivitede aksama ve sinüs ostium tıkanıklığı oluşmaktadır (73, 74). KF'de NP çocuklarda %10, yetişkinlerde ise %20-48 oranında tespit edilmiştir (75).

2.1.5.7.4 Young Sendromu

1970 yılında Young tanımladığı sendrom; NP, obstruktif azospermi ve rekürren üst solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize bir sendromdur. KF' ten, pankreas fonksiyonlarının ve terde klor testi normal olmasıyla ayrılır. Siliyer yapının normal olduğu, mukus viskozitesinin artış göstermesiyle seyreden Young sendromu, polip oluşumuna zemin hazırlamaktadır (76).

2.1.5.7.5 Primer siliyer diskinezi sendromu (PSD)

Kronik sinüzit ve NP, PSD hastalarının %40'ında mevcuttur. Çocukların çoğunda kulak problemleri rekürren ya da kronik olarak seyretmektedir. Mikrotübül yapısındaki dynein eksikliğine bağlı gelişen hastalık, siliyer işlev bozukluğu sonucunda oluşmaktadır (77).

2.1.5.7.6 Allerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu (NARES)

Alerji belirti ve bulguları NARES hastalarında yoktur ve serum IgE seviyeleri ve cilt testleri normaldir. Eozinofil nazal sekresyonlarda oldukça fazla miktarda bulunur. NARES, NP prevalansı %29 oranındadır ve KRS ile karakterizedir (78).

2.1.5.7.7 Çevresel faktörler

2.1.5.7.7.1 Yaş

NP, erkek ve kadınlarda 3:2 oranında görülmektedir. NP'lerin prevalansının artışı yaşıyla artmasıyla kolerasyon gösterir ve kentsel alanlarda daha çok görülür (79). NP, astım ve KRS birlikteliğinin yaşla birlikte artmasıyla ve yaşlanan nüfusun da artış göstermesi ileri yaşlarda hastalık yükünün artacağını göstermektedir (80).

2.1.5.7.7.2 Sigara

Sigara, nazal mukosiliyer aktiviteyi bozmakta, üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı arttırmaktadır (81). Çevresel tütün dumanı maruziyeti ve aktif sigara kullanımı, sinonazal bölgedeki dendritik hücrelerin bileşimini değiştirmektedir. Bunu açıklayacak mekanizma sigara dumanının nazal epitel hücrelerini; monosit kökenli dendritik hücrelerin aktivasyonunu, olgun hale gelmesini ve göçünü başlatmak için uyarmasıdır. Tütün dumanına maruziyetin,

patojenik bakterilerin kolonizasyonunun artışı ve orta meada daha düşük kommensalizm göstermesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Sigaranın bırakılması ve AR tedavisi, NP gelişiminin engellenmesini sağlayabilir (82).

2.1.6 Tanı

Nazal polip tanısı detaylı anamnez, fizik muayene, alerji testleri, rinometrik incelemeler, radyolojik değerlendirme, histopatolojik değerlendirme ile konur. RS ve NP'ler Üzerine Avrupa Durum Bildirir Raporunda (EPOS); büyük NP'ler anterior nazal bakı ile görülebilirken, küçük boyutta NP'lerin tanısı için nazal endoskopinin gerekli olduğuna değinilmiştir.(83).

2.1.6.1 Semptom ve Bulgular

Nazal poliplerin subjektif değerlendirmesi semptomlara dayanır:

- Burun tıkanıklığı (En sık), konjesyon veya burundan nefes almada güçlük
- Yüzde ağrı veya basınç hissi
- Baş ağrısı
- Rinore veya postnazal akıntı
- Koku alma duyusunda değişiklikler, azalması ya da kaybı
- Hiponazal konuşma
- Şiddeti değişen öksürük
- Boğaz ağrısı
- Disfoni

Nazal polipte, burun tıkanıklığı genellikle polip dokusunun nazal boşluklarda doluluk oluşturması sonucunda ortaya çıkar. Bu, paranazal ve burun boşlukların genişlemesine neden olabilen etmoidal polip için tipik bir durumdur. Hiposmi ve anosmi NP'li hastalarda, diğer KRS'li hastalara göre yaygındır (84). Nazal direncin artırarak ortaya çıkardığı horlama ve uyku apnesi

sonucu uyku bozukluğu ile ilgili ilişkisi de sorgulanmalıdır. (85). NP'li, hastalarda horlama, uyku bozuklukları, hipoksi, hiperkapni ve bunların sonucunda ortaya çıkan hipertansiyon riskinde artış görülebilir (2).

Endoskopik muayene ve anterior rinoskopide, polipler genellikle soluk renkli, pürüzsüz, parlak, üzüme benzeyen kitleler olarak görünür. Pedinküllü ya da pedinkülsüz olabilirler, dokunulduğunda genellikle kanamazlar ve aspirasyona karşı duyarsız olabilirler. Genellikle multiple ve iki taraflı olma özelliğine sahiptirler (80). İlişkili olduğu KRS bağlı olarak nazal pasajda pürülan akıntı görülebilir. İzole etmoid polipte, patolojiyi konka hipertrofisinden veya orta konka büllosadan ayırt etmek gerekir.

2.1.6.2 Fizik muayene

Nazal polipte anterior rinoskopi veya endoskopik muayene ile nazal mukozanın görüntüsü, rengi, konka hipertrofisi varlığı, poliplerin boyutu ve yaygınlığı, nazal anomaliler veya varyasyonların eşlik edip etmediği, septum deviasyon olup olmadığı değerlendirilir.

2.1.6.2.1 Anterior Rinoskopi

Nazal polip hastasının muayenesinde anterior rinoskopi ilk basamaktır. Ancak, burun boşluğunun tamamının değerlendirilmesini kapsamadığı için, NP'nin tamamen dışlanması için yeterli değildir (86).

2.1.6.2.2 Nazal Endoskopi

Nazal endoskopi, mutlaka nazal pasajlar dekonjeste edildikten sonra yapılmalıdır. NP'ler için birden fazla evreleme sistemi önerilmiştir (6, 87, 88). KRS hastaları için 1995 yılında Lund ve Kennedy, LK endoskopik skrolama sistemini tanımlamışlardır. Bu LK endoskopik skrolama sisteminde, total skorun %40'ını oluşturan kabuklanma ve sineşi parametreleri, cerrahi sonrası değerlendirme ile ilgili parametrelerdir. Bu durumda cerrahi geçirmemiş hastalarda bu skrolama

sisteminin hastalığın değerlendirilmesinde korelasyonunun zayıf olabileceğini düşündüren bazı hipotezler öne sürülmüştür. Sineşi ve kabuklanma parametreleri, bu nedenlerle skorlama sisteminden çıkarılmıştır. Bu güncellemeyle ortaya çıkan Modifiye Lund Kennedy (MLK) skorlama sisteminde (Tablo 1), hastalığın değerlendirilmesinde güvenilirliğinin ve korelasyonunun daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ve sonuç olarak MLK skorlama sisteminin cerrahi durumuna bakılmaksızın uygulanabilir bir sistem olabileceği vurgulanmıştır (6, 89).

Bu sistemde, burnun endoskopik görüntülenmesinde polip varlığı (her nazal pasaj için ayrı ayrı; 0-yok, 1-orta mea ile sınırlı, 2-orta mea'nın dışına taşan), sekresyon durumu (her nazal pasaj için ayrı ayrı; 0-yok, 1-açık renkte ve ince, 2-yoğun ve pürülan) ve ödem (her nazal pasaj için ayrı ayrı; 0-yok, 1-hafif, 2-şiddetli) değerlendirilir (90).

Tablo 2.2 Fizik Muayene ve Nazal Endoskopik Değerlendirmeye Göre Modifiye Lund Kennedy Skorlama Sistemi

Özellik		Sol	Sağ
Polip	Yok	0	0
	Orta meatusta sınırlı	1	1
	Nazal kaviteye doğru taşan polip	2	2
Sekresyon	Yok	0	0
	Hyalin	1	1
	Kalın ve/veya mukopürülan sekresyon	2	2
Ödem	Yok	0	0
	Hafif-orta	1	1
	Polipoid dejenerasyon	2	2
Toplam skor			

2.1.6.3 Görüntüleme

Nazal polip tanısı için sinüs grafilere, yanlış negatif ve pozitif sonuçlar göstermesi nedeniyle sınırlı fayda sağlar.

Paranasal sinüslerin ve komşuluğundaki yapıların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) altın standart görüntüleme yöntemidir. Hastalığın yayılımının doğru değerlendirilmesine olanak sağlar. Tanıda tek taraflı belirti ve

semptomlar yoksa ya da başka patolojik durumlar düşünülüyorsa, ilk basamak olarak tercih edilmemelidir. Daha çok cerraha cerrahi işlem öncesi rehberlik sağlaması amacıyla kullanılmalıdır. BT taraması, günümüzde cerrahi öncesi değerlendirmede, özellikle de görüntü rehberliğinin önem arz ettiği revizyon cerrahilerde mutlaka yapılmalıdır.

Paranasal sinüsün manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) pahalı olmasından dolayı değerlendirmede öncelikli olarak kullanılmaz. MRG'nin BT'ye üstünlüğü yumuşak doku kontrast çözünürlüğünün yüksek olmasından kaynaklanır. Özellikle bakteriyel ve fungal RS ayırımında ya da tümör ve inflamasyonun ayırımında BT'ye üstünlük sağlar (91).

Nazal polipte, tedavi öncesi ve sonrası mevcut durumun değerlendirilebilmesi ve bu değerlendirmede standardizasyon sağlanması için radyolojik ve endoskopik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Lildholdt evreleme sistemi, NP boyutundaki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi evreleme yöntemlerinden biridir (Tablo 2.3). Lund-Mackay evreleme sistemi ise, paranasal sinüs BT görüntülemelerinde evreleme için en sık kullanılan radyolojik evreleme yöntemidir (Tablo 2.4) (5, 92).

Tablo 2.3 Lildholdt Evreleme Sistemi

Polip yok	0
Orta meatusta sınırlı küçük polipler	1
Orta meatustan taşmış alt konkanın üst yüzüne uzanan polipler	2
Alt konkanın alt kenarının arkasına uzanan polipler	3

Tablo 2.4 Lund –Mackay Evreleme Sistemi

Etkilenen Sinüs	Sol	Sağ
Maksiler	0-1-2*	0-1-2*
AnteriorEthmoidal	0-1-2*	0-1-2*
PosteriorEthmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoidal	0-1-2*	0-1-2*
Frontal	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal Kompleks	0 veya 2*	0 veya 2*

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

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

2.1.6.4 Nazal Biyopsi

Nazal biyopsinin özellikle tek taraflı patolojilerde mutlaka alınması gerekmektedir, neoplazi gibi daha ciddi durumları ekarte etmekte fayda sağlamaktadır (93).

2.1.6.5 Nazal Hava Yolu Değerlendirmesi

2.1.6.5.1 Tepe Nazal İnspiratuar Akım (TNİA)

1980’de Youlten tarafından geliştirilen TNİA metre, düşük maliyetli ve kullanımı kolaydır, hızlı ve non-invaziv bir ölçüm sağlar. TNİA metre ile hastanın burnu ve ağzı hava kaçıışı olmayacak şekilde, hastanın dudakları sıkıca kapalıyken, burundan zorlu bir nefes alması istenir ve cihazda oluşan negatif basıncın sonucu hareket eden belirtecın durduğu noktaya denk gelen değer kaydedilir. NP değerlendirmesinde doğrudan rolü çok azdır. NP’de kabaca oluşan akımdaki azalmayı değerlendirmek için kullanılabilir, burun tıkanıklığının değerlendirilmesini sağlayabilir (94, 95).

2.1.6.5.2 Rinomanometri (RMM)

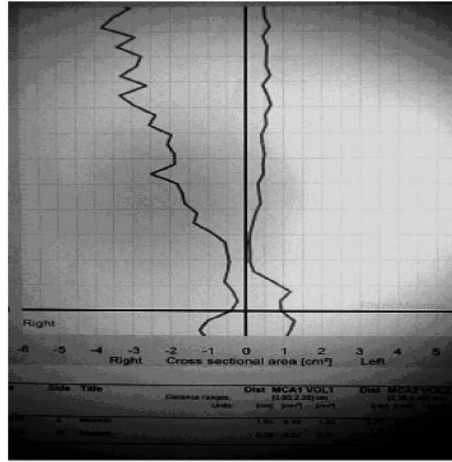
Rinomanometri, nazal hava akımının ve eş zamanlı bu akımı etkileyen transnazal basınç değişikliğinin ölçümünden ibarettir. Nazal hava akımı, yüze oturtulan maske aracılığıyla ile bu hava akımının pnömotakografa aktarılmasıyla ölçülür. Posterior RMM ile ağızda tutulan, basınca duyarlı kateter yardımı ile nazofaringeal basınç ölçülür. Ancak ağızdan nazofaringeal basınç tayini güvenilir sonuçlar vermemektedir. Posterior RMM'nin, hasta uyumunda yaşanan güçlükler, ölçüm öncesi hasta eğitimi gerektirmesi kullanımını kısıtlayıcı faktörlerdir (96). Anterior RMM'de basınca duyarlı katater, eksternal nareslerden birini tamamen tıkayacak şekilde yerleştirilir ve bu bölgede ölçülen basınç, nazofaringeal basıncının yansıması olarak kaydedilir. Eş zamanlı nazal hava akımı, diğer açık nareslerden ölçülür (97).

Nazal polipte RMM kullanımı sınırlıdır, ancak nazal tıkanıklıktaki iyileşmenin mekanik tıkanmanın ortadan kalkmasından çok inflamasyondaki azalmanın bir sonucu olduğunu göstermekte faydalı olabilir (98).

2.1.6.5.3 Akustik Rinometri

Hilberg ve ark. tarafından akustik rinometri 1989 yılında geliştirilmiştir. Bu cihaz tarafından üretilen ses dalgası, bir tüp aracılığıyla burun girişine iletilir ve yansıyan ekolar analiz edilir. Analiz esnasında ses dalgalarının patern ve boyutuna bakılması nazal hava yolunun anatomisi; yansıyan ekoların geliş süresinin hesaplanması ise darlığın burun girişine olan uzaklığı hakkında fikir verir. Veriler iki boyutlu grafi olarak alınmaktadır. Burun tıkanıklığına sebep olan patolojiyi tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu nedenle septal deviasyonlu, adenoid vejetasyonlu, konka hipertrofili, NP'li hastaların değerlendirilmesinde ve cerrahi sonrası cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (99-101).

Probun yanlış pozisyonu sonucu nostrilden oluşan akustik kaçaklar artefakt oluşumuna yol açabilir. RMM'ye göre minimal hasta uyumu gerektirmesi, kolay uygulanabilirliği, non-invaziv olması, ağrısız uygulanabilirliği ve her iki nostrilin ayrı değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır.



Şekil 2.2 Nazal Polipozisli Hastanın Akustik Rinogramı

2.1.7 Tedavi

Tedavide amaç, NP'lerin sinonazal semptomlarını ve nazal pasaj içindeki hacmini azaltmak, koku duyusunu geri döndürmek, nüks oranını düşürmek ve tüm bunlarla hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Güncel Avrupa kılavuzlarına göre semptomatik rahatlatma için A sınıfı kanıta dayalı medikal tedaviler, intranazal kortikosteroidler (KS), oral kortikosteroidler (OKS) ve nazal tuzlu su irrigasyonlardır (102). NP, etyopatogenezdeki faktör göz önünde bulundurularak, medikal ve cerrahi tedavi modalitelerinin kombine edilmesi ile yönetilir (51, 103). Kullanılan en etkili tedavi cerrahidir. Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) ve nazal polipektomi başlıca cerrahi tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Cerrahi prosedür, rijit endoskoplar altında NP ve çevresindeki hastalıklı sinonazal kompartmanları temizleyerek, paranazal sinüslerin drenajını ve ventilasyonunu fizyolojik yollardan düzeltmeyi amaçlar (104). Eş zamanlı, diğer medikal tedaviler NP hacmini küçülterek semptomları hafifletebilir ve ve nüks ihtimalini en aza indirebilirler (102).

2.1.7.1 Medikal Tedavi

2.1.7.1.1 Kortikosteroidlerle Tedavi

Nazal polipte uygulanan tedavi modaliteleri medikal ve cerrahi tedavi ya da bu tedavilerin kombine edilmesinden oluşur. Topikal ve sistemik KS'ler medikal tedavide kullanılan başlıca ajanlardır. Cerrahi tedavi tek başına inflamasyonu düzeltmeye yeterli olmadığı için, genellikle KS'lerde kombine edilerek kullanılmaktadır (105, 106).

Steroidler, vazodilatasyon, mukoza ödemi ve lokal inflamasyonu tetikleyici mediatörlerin birikmesini önlemektedir. Bu nedenle, topikal ve sistemik KS'lerin NP tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Sonuç olarak da hastalık şiddetinde belirgin bir düşüşe yol açmaktadır (107).

Sistemik KS'lerin özellikle koku duyusunun düzelmesinde, NP boyutunu küçültmede, sinüzit semptomlarının ve alerjik semptomların giderilmesinde etkisi daha belirgindir. Özellikle endoskopik bulgulara (medikal polipektomi) ve burun semptomlarında nispeten hızlı cevaba ihtiyaç duyulan, ileri aşama veya refrakter durumlar için kullanımı önerilmektedir (108, 109). Sistemik KS'lerin NP tedavisinde etkili oldukları kabul görmesine rağmen, bunların cerrahi öncesi veya sonrası kullanımı ve dozları, çok fazla çalışmada ele alınmamıştır (83). Sistemik steroid tedavisinde depo enjeksiyonlar ve oral KS'ler olmak üzere 2 şekilde uygulama mevcuttur. Sistemik KS'in kullanım protokolü için net bir fikir birliği yoktur. Bachert ve arkadaşlarının protokolü 32 mg metilprednisolon 8 mg'a düşecek şekilde (5 günde bir azaltılarak) 3 hafta sürecek şekilde tedavi düzenlenmektedir. Bu protokol aynı hastada eğer kontraendikasyon yoksa yılda 4 kez uygulanabilmektedir (110). Fakat kabaca oral KS'lerin NP tedavisindeki yeri, etkisinin uzun dönemde intranazal KS'lerle ile sürdürüldüğü (111, 112), 2 haftalık oral kortikosteroid kürü olarak düşünülebilir (113).

Nazal damla veya sprey formülasyonları topikal KS tedavisinde uygulanabilir tedavi formlarıdır. Yaygın olarak kullanılan topikal ajanlar mometazon furoat, flutikazon propiyonat, budesonid, betametazon, flunisolid, triamsinolon asetonid, beklametazon bipropiyonatdır. Nazal damla formlarının spreylere göre daha etkili olduğu düşünülmektedir (114). İntranazal KS'ler, NP tedavisinde; polip boyutunu küçültmesi, nazal pasaj açıklığını artırması, burun tıkanıklığı, rinore, hapşırmaya gibi rinit semptomlarının azaltılması, postoperatif

polip nüks ihtimalini ve tekrar bir ameliyat ihtiyacını geciktirmesi açısından tercih edilen tedavi yöntemidir. Topikal KS'lerden uygulanmadan önce, nazal mukosilier klerensi iyileştirdiği için salinle nazal lavaj faydalıdır. (115). Yapılan çalışmalarda, NP'nin medikal tedavisinde günlük 1-2 kez uygulanan mometasone furoate içeren intranazal KS'lerin, plaseboya kıyasla, NP boyutunda ve nazal pasaj konjesyon / tıkanıklık skorunda istatistiki olarak anlamlı azalmayı sağladığı gözlenmiştir (88, 116-118). Ancak yapılan çalışmalarda flutikazon propiyonat içeren intranazal KS'lerin damla ve sprey formları NP boyutu üzerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (118).

Geniş KS yelpazesi, çekirdek, sitoplazma ve plazma zarı olmak üzere üç hücre bölümünde bulunan kortikosteroid reseptörleri ile aracılığıyla etki gösterir. Topikal ve sistemik KS'ler, hem doğrudan eozinofil miktarını ve fonksiyonunu azaltarak hem de dolaylı olarak NP ve mukoza epitel hücreleri tarafından salgılanan kemotaktik sitokinleri azaltarak eozinofil fonksiyonunu etkileyebilir (119).

KS'ler ciddi sistemik yan etkilerinden dolayı özellikle kontrolsüz hipertansiyonlu, diyabetli, peptik ülserli vb. risk altındaki hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır (93).

2.1.7.1.1.1 İntranazal ve Oral Kortikosteroidlerin Yan Etkileri

Kortikosteroidlerin yan etkileri değerlendirilirken, oral ve intranazal KS'lerin ayrımının yapılması gerekmektedir. İntranazal KS tedavisi, NP'li hastalarda uygulanan uzun süreli bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalara bakıldığında intranazal KS'lerin uygun dozda, uzun süreli kullanımının kemik mineral dansite değişiklikleri, glokom veya katarakt ile ilişkisine dair yeterli veri bulunamamıştır. Bütün hücreler aynı KS reseptörünü kullandıkları için antienflamatuvar etkiler harici ortaya çıkan metabolik etkiler engellenemezler. Bu nedenle de KS'lerin kullanımında yan etki profillerini en aza indirmek için mutlaka gerekli önlemler alınmalıdır. Tedavi süresi ve dozu arttıkça yan etkilerin görülme ihtimali de artar. Bu yüzden hastalığı kontrol altına almak için gereken minimum dozda tedavi verilmelidir. Oral KS'lerin uzun süreli veya tekrarlanan

kullanımının, kemik mineral dansitesinde değişimle ve kemik fraktürlerinin oluşum riskinde artışla ilişkili olduğu görölmektedir(120). Şiddetli NP'li ve oral KS kullanım dozu yüksek olan hastalarda KS'ye sekonder adrenal yetmezlik ve osteoporoz prevalansı yüksektir (121).

Ayrıca sistemik KS, diabetes mellitus, miyopati, yara iyileşmesinde gecikme, avasküler kemik nekrozu, duygu durum bozukluğu, cilt atrofisi, glokom hipertrikozis, Cushing benzeri görünüm, perioral dermatit, akne ve psikoz gibi hastalıklar, arteriyel hipertansiyon, artmış enfeksiyon riski, peptik ülser oluşumu gibi yan etkileri vardır. İntranazal KS'lerin ise oldukça az yan etkilerinin olması ve tedavide uzun süreli kullanılabilimleri nedeniyle NP tedavisinde yeri çok önemlidir (122).

2.1.7.1.2 Antimikrobiyal tedavi

2.1.7.1.2.1 Antibiyotikler

Nazal pasajlarda normalde non-patojen koagülaz negatif staphylococcus, corynebacteria, propionibacteria ve peptostreptococcus gibi bakteriler bulunabilir. NP hastalarında orta meada %70 oranında en sık koagülaz pozitif SA bakterisine rastlanmış olup, bunların da %60-70'i eksotoksin salgılamaktadır (37, 50, 110).

Makrolidlerin, fibroblast proliferasyonunu engelleyerek NP'lerin büyümesini engellediğı, nazal sekresyonda IL-8 ve nötrofil düzeyini azalttığı belirtilmektedir(123). Yapılan bir çalışmada makrolidlerin aşırı mukus salgısını baskılayarak özellikle nötrofil bağlantılı KRS tedavisinde etkili olduğı ve fakat eozinofil bağlantılı KRS ve NP tedavisinde ise etkili olmadığı görölmüştür (124). Roksitromisinin invitro koşullarda, NP dokusunda fibroblastlarının proliferasyonunu engellediğı ve dolaylı olarak IL-8 üretimini azalttığı

gösterilmiştir. Tedavide maksimum etkinlik için verilmesi gereken minimum tedavi süresinin 12 hafta olduğu belirtilmektedir (125).

2.1.7.1.2.2 Antifungaller

Nazal polip gelişiminin altında yatan mekanizmalardan biri de fungal organizmalarına karşı hiperreaktivite olabilir. Alerjik fungal RS'nin NP gelişiminde rol oynayabileceğini ileri sürülmüştür. Bu nedenle de antifungal tedavinin NP tedavisinde yerinin olabileceği düşünülmüştür. Amfoterisin B, ergosterol'e bağlanarak etki eden, iyon kanallarının geçirgenliğini artırarak apoptozise yol açan antifungal bir ajandır. Sekonder olarak da oksidasyonu sonucu serbest oksijen radikalleri aracılığıyla mantar hücre zarlarına hasar vererek etki ederler. Topikal Amfoterisin B uygulamasının nazal pasajdaki fungal yükü azaltabileceği ve bu şekilde eozinofilik inflamatuvar cevabı azaltabileceği varsayılmaktadır(93). Topikal amfoterisin B ile uygulanmasına dair yayınlar bulunmaktadır. Ricchetti ve arkadaşları, günlük 1-2 kez her iki burun deliğine 20 ml, 1/1000'lik amfoterisin B süspansiyonu ile nazal lavajı 4 hafta boyunca yaptılar. Ek olarak da tüm hastalar salin nazal lavajlarına ve topikal KS spreylerine devam ettiler. Anti-fungal tedavinin eklenmesinden sonra polip boyutlarında anlamlı olabilecek değişiklikler izlendi(126). Shin ve arkadaşları topikal amfoterisin B tedavisi ve nazal salin irrigasyonunu karşılaştırdığında, NP sitokinlerinin ekspresyonunu etkilediği gözlenmiştir fakat amfoterisinin serum fizyolojiğe üstünlüğü gösterilememiştir(127). Bu nedenle de tedavide rutin yer almamaktadır.

2.1.7.1.3 Nazal Dekonjestanlar

Nazal polipli hastalarda topikal dekonjestan uygulamasının poliplerde boyut açısından değişikliği neden olmadığı, sadece alt konkada bir miktar dekonjesyona sebep olduğu görülmesi üzerine NP boyutu üzerinde farmakolojik bir etkiye sahip olduğu hipotezi doğrulanamamıştır. Yapılan plasebo kontrollü bir çalışma, polip

boyutu açısından plasebo, epinefrin ve nafazolin arasında herhangi bir fark göstermemiştir (128).

2.1.7.1.4 Antihistaminikler

Nazal polipliler de antihistaminiklerin etkisi üzerine çok fazla çalışma bulunmaktadır. Haye ve arkadaşları rezidü veya rekürren NP'leri olan, 3 ay boyunca 20 mg setirizin verdikleri 45 hastayı plasebo ile karşılaştırmıştır. Fakat NP boyutu ve takip sürelerindeki nazal semptom skorunda değişiklik gözlenmemiştir. Poliplerin sayısı ve boyutu, çalışma süresi boyunca değişmeden kalmıştır. Antihistaminikler sadece alerjik semptomlar olduğunda, inflamatuvar olayları hafifletmek için kullanılabilir, NP hastalarında tek başına kullanımı önerilmez (129).

2.1.7.1.5 Aspirin Desensitizasyonu

Aspirin duyarlılığı olan NP hastalarının tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Dozu seviyeli olarak artırılarak aspirin verilen hastanın tedavi edici doz miktarına çıkması sağlanır ve sonrasında her gün düzenli olarak aspirin kullanması gerekir. Koku duyusu aspirin desensitizasyon tedavisi düzelir, ve ayrıca NP'lilerde KS dozunun düşürülmesini, nüksü ve cerrahi ihtiyacını azaltabilir (130).

2.1.7.1.6 Lökotrien Antagonistler

Lökotrien reseptör antagonistleri, ilgili reseptör bölgelerini inhibe ederek etki ederler. Zafirlukast, montelukast gibi bu ajanlar lökotrienlerin salınımını engelleyerek etki göstermektedirler. Parnes ve arkadaşları standart tedaviye zileuton ve zafirlukast ekleyerek yaptıkları çalışmada hastaların yüzde ağrısı ve doldunluk hissi, burun tıkanıklığı, postnazal akıntı, koku bozukluğu gibi semptomatolojilerinde iyileşme sağlandığı ve NP boyutlarında küçülme izlendiğini

göstermişlerdir (131). Fakat literatüre genel olarak bakıldığında bu ilaçların etkinliğinin tam olarak anlaşılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.7.1.7 Anti-IL5 Antikorları

IL-5, eozinofil proliferasyonu ve aktivasyonunda önemli bir aktivatördür. NP hastalarda polip dokularında, nazal sekresyonlarında ve serumda yüksek miktarda IL-5 tespit edilmiştir. Mepolizumab ve reslizumab, kan ve dokulardaki eozinofil sayısını azaltan anti-IL5 monoklonal antikorlarıdır ve bunlarla ilişkili yapılan çalışmalarda bazı hastalarda etkili olabileceği gösterilmiştir (132).

2.1.7.1.8 Anti-IgE

Nazal polip hastalarının polip dokularında, nazal sekresyonlarında ve kanda Ig E seviyeleri yüksek bulunmaktadır. Omalizumab, monoklonal bir antikordur. Nazal doku, sekresyon ve kanda IgE seviyesini düşürerek etki etmektedir(133).

2.1.7.2 Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi, verilen uzun süreli KS tedavisine rağmen düzelmeyen, medikal tedaviye dirençli enfeksiyonu olan, sinüslerde mekanik obstrüksiyona sebep olacak patolojisi bulunan olgulara ve oral KS tedavisi alamayanlara uygulanmaktadır (1).

Cerrahinin amacı, NP'leri ortadan kaldırılmak veya boyutunu mümkün olduğunca küçültmek, sinüs drenajını iyileştirmek, sinüslerin havalandırılmasını sağlamak, koku ve tat alma duyusunu düzeltmek ve ayrıca alerjik fungal sinüzitli olgularda fungal debris uzaklaştırmak ve polip oluşumunu önlemektir.

Endoskopik sinüs cerrahisi; minimum morbidite ve komplikasyon oranları ile sinonazal patolojilerin tedavisinde kullanılan etkin ve güvenli yöntemdir. ESC'de amaç osteomeatal kompleksteki primer patolojinin giderilmesi ve sinüslerin normal havalanması ve drenajının sağlanmasıdır. Rekürrens oranları %5-10 arasındadır (134).

Endoskopik sinüs cerrahisinde iki yaklaşım tanımlanmıştır. “Önden arkaya” yaklaşımda (Messeklinger Tekniği) işlem 0 derece endoskop ile görüntüleme ile başlar. Cerrahiye unsinektomi ile başlanır ve ardından etmoid bullanın çıkarılması, frontal sinüs ostiumunun ortaya konması ve etmoid çatısının tanımlanması şeklinde devam edilir. Kafa tabanı tespit edildikten sonra diseksiyona öncelikle anterior etmoid sonrasında posterior etmoid hücreler açılarak posteriora doğru devam edilir ve son olarak sfenoid sinüs açılır. Maksiller sinüs ağzı 30 derecelik endoskop ile tanımlanır ve gerekirse genişletilebilir (135).

“Arkadan öne” yaklaşımda (Wigand tekniği), başlangıçta sfenoid sinüs tanımlanır. Kafa tabanı ve yan duvar işaret noktası olarak kullanılarak, etmoid sinüsler arkadan öne doğru temizlenir. Kafa tabanına erken maruz kalma bu tekniğin en büyük avantajıdır (136).

Medikal ve cerrahi tedavilerin modalitelerinin etkinliğinin birbirine üstünlüğünün olmadığı yapılan çalışmalarda anlaşılsa da çoğunlukla medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalara cerrahi tedavi uygulanır. Tek başına cerrahi yaklaşım tamamen küratif değildir ve genellikle tekrarlanan prosedürler ve ek olarak uzun süreli tıbbi tedaviler ile desteklenmelidir.

2.2 Oksidatif Ve Antioksidatif Sistemler

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde serbest halde dolaşan bir veya daha çok sayıda elektron(e^-) bulunduran, yüksek enerjili molekül veya atomlar olarak bilinmektedir. SR’ler eşlenmemiş e^- bulundurduklarından dolayı kararsız yapıya sahiptirler. Bu nedenle farklı ajanlarla reaksiyona girerek kararlı duruma geçiş eğilimindedirler (137). SR’ler, oksijen ve nitrojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadırlar.

Serbest radikal seviyesini belli bir düzeyde tutmak ve SR’lerin hasar meydana getirmesini önlemek amacıyla organizmanın birçok savunma sistemi bulunmaktadır. Antioksidanlar, bu savunma sistemlerinden biridir, SR oluşumunu engeller, oluşan SR’leri nötralize eder, ortamdan uzaklaştırır ya da ortadan kaldırırlar. Bu sistem içerisinde yer alan ajanlara antioksidan madde adı verilmektedir ve bunlar ekzojen ve endojen olarak iki gruba ayrılmaktadırlar (138).

Oksidatif denge, normal fizyolojik şartlarda, hücrelerde sürekli oluşan ROS ile bunların ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidanlar arasındaki dizedir. ROS lehine bozulan bu denge yani hücrede endojen savunma sistemlerinin yetersizliği ve SR'lerin birikmesi oksidatif stres olarak adlandırılır (10, 139).

Oksidatif dengenin devamlılığı neticesinde hücreler SR'lerin sebep olabileceği zarar ile karşılaşmamaktadır. Dengenin ROS lehine bozulması hücreler için toksiktir. Oksidatif stres mitokondrial disfonksiyon, eksitoksisite, inflamasyon, nitrik oksit toksisitesi gibi dejeneratif durum ve diğer komponentleriyle de bağlantılıdır. Sonuç olarak hücrede proteinleri, nükleik asitleri, lipidleri hasarlayarak hücre içi sinyal yolaklarını bozmaktadır. (140).

ROS'un hücrelerde oluşturduğu hasar ile birçok hastalığın temel nedenini oluşturmaktadır. Oksidatif stres, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, amfizem, parkinson hastalığı, retrolental fibroplazi, preeklampsi, akut renal yetmezlik, duchenne musküler distrofisi, serviks kanseri, serebrovasküler hastalıklar, alkolik karaciğer hastalığı, bronşit, hemodiyaliz hastaları, serebrovasküler hastalıklar, iskemi/reperfüzyon hasarı, down sendromu, yaşlanma gibi durumlara neden olmaktadır (141).

2.2.1 Tiyol(-SH)/Disülfid(-S-S-) Dengesi

Antioksidan parametrelerden biri olan tiyoller, kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan, yapısındaki karbon atomuyla bağlantılı sülfidril (-SH) grubu bulunduran, merkaptan ismiyle de anılan organik bileşiklerdir. Tiyol grubu içeren bileşikler, oksidatif strese karşı savunmayı indirgeyici özellikleri ile sağlayan organik maddelerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir (12).

Serbest radikallerin vücutta oluşturabilecekleri hasarı önlemek için oksidan maddeler tiyoller tarafından bağlanır ve ortaya serbest disülfid bağları (-S-S-) çıkar. Kovalent bir bağ olan disülfid bağı, disulfid köprüsü olarak da adlandırılmaktadır. Ortaya çıkan disülfid grupları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilirler ve böylece nativ tiyol oluşur. Bunun sonucunda dinamik TDH sağlanmış olur (142).

Organizmada sinyal iletimi, detoksifikasyon, apoptozis düzenlenmesi, antioksidan koruma, reseptör yapısı, enzimatik aktivite regülasyonu, proteinlerin yapıların stabilize edilmesi, transkripsiyon faktörlerin düzenlenmesi, hücrel sinyal mekanizmaları gibi durumlarda TDH çok önemli role sahiptir (143). Günümüzde TDH'ın birçok hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi polikliniğine 2021-2022 yılları arasında başvuran nazal polipozis tanısı alan hastalar ve hastaların demografik özellikleri ile uyumlu sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışma prospektif olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan yapılan çalışma hakkında bilgi verilerek hem sözlü hem de yazılı imzalı onam formu alındı. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 13/07/2021 tarihli ve 2021/175 sayılı onayı ile gerçekleştirildi.

3.2 Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışmamıza burun tıkanıklığı şikayeti ile polikliniğe başvuran, nazal polipozis tanısı alan, 18-65 yaş arası, sistemik hastalığı olmayan 40 hasta dahil edildi. Hasta grubu kendi içerisinde 20'si sigara içen hasta ve 20'si sigara içmeyen hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak, şikayeti olmayan, yaş, cinsiyet olarak uyumlu 36 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi.

Dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olanlar
- Bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hormon bozukluğu, hiperlipidemi gibi ek sistemik hastalığı (astım hariç) olanlar
- Gebelik veya emzirme durumu olanlar
- Aktif üst solunum yolu enfeksiyonu bulunanlar
- Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
- Son üç ayda herhangi bir sebep nedeniyle sistemik steroid, antihistaminik ve lökotrien reseptör antagonisti kullanmış olanlar
- Atak halindeki astım hastalığı olanlar
- Antioksidan replasmanı alan olgular

Hastaların polikliniğe başvurusu esnasında detaylı anamnez alındı ve hastalar endoskopik muayeneyi de içeren detaylı fizik muayene ile değerlendirildi. Nazal polip hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, endoskopik yöntemle belirlenen Lund Kennedy skorlama sistemi kullanıldı. Endoskopik incelemede 4 mm rijit 0 derece (Karl-StorzVR GmbH & Co, Tuttlingen, Almanya) endoskop kullanıldı.

3.3 Biyokimyasal Değerlendirme

Kan örnekleri, 8 saatlik açlıktan sonra sabah 08:00 ile 10:00 arasında alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu numune biriktirme işlemi yapılırken, sarı kapaklı jelli tüpe (biyokimya tüpü) numuneler alınıp laboratuvara transfer edildi. Kan örnekleri pıhtılaşma sonrası serum ayrılması için 1500 g'de 15 dakika santrifüj işlemine tabi tutuldu. Takiben ayrılan serum kısmı eppendorf tüpüne alınarak analiz edileceği güne kadar saklanma koşullarına uygun şekilde soğutucuda dondurularak – 80 C de saklandı. Serum örnekleri çalışma gününde çözündürülerek tiyol-disülfid homeostazisi parametreleri Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik ölçme yöntemi ile BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında analiz edildi. Bu yöntem iki basamaktan oluşmaktadır. İlk basamakta örnek içerisinde bulunan nativ tiyol (NT) düzeyleri DTNB [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic) acid] ile tespit edilmektedir. İkinci basamakta dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları (-S-S) sodyum borohidrit (NaBH_4) varlığında serbest fonksiyonel (reaktif) tiyol gruplarına (-SH) indirgenmektedir. Kullanılmadan kalmış olan indirgeyici NaBH_4 formaldehit ile tüketilerek temizlenmektedir. Daha sonra hem NaBH_4 ile indirgenmiş hem de nativ tiyol içeren toplam tiyol (TT) grupları DTNB [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic) acid] ile reaksiyon sonrası tespit edilmektedir. Nativ tiyol ve toplam tiyol konsantrasyonları belirlendikten sonra ve bu iki değerin arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid (SS) miktarını vermektedir. Bu yeni yöntem ile nativ tiyol (SH), total tiyol (ToSH) ve disülfid (SS) değerleri ölçülerek belirlenmiş; diğer ilgili parametreler redoks potansiyeli (Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı, SS/SH %), okside tiyol oranı (SS/ToSH %), redükte tiyol oranı (SH/ToSH %) sonuçları hesaplanarak bulunmuştur.

3.4 İstatiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra, 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi, iki grup karşılaştırmalarında ise Independent Sample T testi kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Ölçümlerin birbiri arasındaki ilişkiyi ölçümlemek için Pearson Correlation testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmada nazal polipli hastalarda bir oksidatif stres belirteci olan dinamik tiyol / disülfid homeostazisi parametreleri ve oranları sağlıklı gönüllü bireylerin değerleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca sigaranın bu parametreler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1 Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi

		<u>n</u>	%
<i>Grup</i>	<i>Hasta Grubu</i>	40	52,6
	<i>Kontrol Grubu</i>	36	47,4
<i>Sigara İçme Durumu</i>	<i>İçiyor</i>	20	50,0
	<i>İçmiyor</i>	20	50,0

Katılımcıların, %52,6'sı (n=40) hasta grubu, %47,4'ü (n=36) kontrol grubudur. Hasta grubun, %50,0'si (n=20) sigara içiyor iken, %50,0'si (n=20) sigara içmemektedir.

Tablo 4.2 Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi

		<i>Hasta Grubu (n=20)</i>		<i>Kontrol Grubu (n=36)</i>		<u>p</u>
		<u>n</u>	%	<u>n</u>	%	
<i>Cinsiyet</i>	<i>Erkek</i>	27	67,5	23	63,9	<u>0,740</u>
	<i>Kadın</i>	13	32,5	13	36,1	
		Mean±Sd	<u>Min-Max</u> (Medyan)	Mean±Sd	<u>Min-Max</u> (Medyan)	
<i>Yaş</i>		46,60±10,55	21-63 (48,5)	44,14±10,84	10,8-61 (45)	<u>0,319</u>

Independent Sample T Test

Pearson Chi-Square

Hasta grubun %67,5'i (n=27) erkek, %32,5'i(n=13) kadın idi. Kontrol grubunun ise %63,9'u(n=23) erkek, %36,1(n=13) kadın idi. Hasta grubun yaş ortalaması 46,60±10,55 iken kontrol grubunun 44,14±10,84 idi. Yapılan çalışmada oluşturulan gruplardaki yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir(p>0,05).

Tablo 4.3 Hasta Grubu ve Kontrol Grubuna Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=20)		Kontrol Grubu (n=36)		^a p
	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	
<i>Total Tiyol(ToSH), μmol/L</i>	446,36±82,51	146,98-567,88 (460,53)	497,22±68,6	327,3-600,82 (514,59)	0,005**
<i>Natif Tiyol (SH), μmol/L</i>	383,14±78,16	106,93-508 (399,33)	442,94±69,23	280,45-588,91 (456,71)	0,001**
<i>Disülfid (SS), μmol/L</i>	31,61±5,17	20,03-44,31 (31,3)	27,14±5,48	5,96-36,34 (27,37)	0,001**
<i>SS/SH; %</i>	8,63±2,37	5,75-18,73 (7,87)	6,31±1,65	1,01-10,36 (6,23)	0,001**
<i>SH/ToSH;%</i>	0,85±0,03	0,73-0,9 (0,86)	0,89±0,03	0,83-0,98 (0,89)	0,001**
<i>SS/ToSH;%</i>	0,07±0,02	0,05-0,14 (0,07)	0,06±0,01	0,01-0,09 (0,06)	0,001**

^aIndependent Sample T Test

****p<0,01**

Hasta grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Total Tiyol(ToSH), μmol/L ölçümü (p=0,005; p<0,01) ve Natif Tiyol (SH), μmol/L ölçümü (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Kontrol grubunda bu değerler daha yüksek bulunmuştur.

Hasta grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Disülfid (SS), μmol/L ölçümü (p=0,001; p<0,01) ve SS/NT;% ölçümü (p=0,001; p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Hasta grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; SH/ToSH;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Hasta grubu ve kontrol grubuna göre laboratuvar ölçümlerinden; SS/ToSH;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.4 Sigara İçen Hasta Grubu ve Sigara İçmeyen Hasta Grubuna Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	Sigara İçen Hasta Grubu (n=20)		Sigara İçmeyen Hasta Grubu (n=20)		p
	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	
Total Tiyol(ToSH), μmol/L	437,87±95,16	146,98-559,86 (455,29)	454,85±69,03	281,98-567,88 (469,6)	0,522
Natif Tiyol (SH), μmol/L	376,03±88,88	106,93-494,58 (394,77)	390,25±67,33	237,6-508 (401,54)	0,572
Disülfid (SS), μmol/L	30,92±5,37	20,03-44,31 (30,73)	32,3±5,01	22,19-41,4 (31,96)	0,406
SS/SH; %	8,78±2,87	6,55-18,73 (7,83)	8,49±1,79	5,75-12,16 (8,45)	0,701
SH/ToSH; %	0,85±0,04	0,73-0,88 (0,86)	0,86±0,03	0,8-0,9 (0,86)	0,750
SS/ToSH; %	0,07±0,02	0,06-0,14 (0,07)	0,07±0,01	0,05-0,1 (0,07)	0,741

^aIndependent Sample T Test

Sigara içen hasta grubu ile sigara içmeyen hasta grubu kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Total Tiyol(ToSH), μmol/L ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre laboratuvar ölçümlerinden; Nativ Tiyol (SH), μmol/L ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre laboratuvar ölçümlerinden; Disülfid (SS), μmol/L ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre laboratuvar ölçümlerinden; SS/NT;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre laboratuvar ölçümlerinden; SH/ToSH;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre laboratuvar ölçümlerinden; SS/ToSH;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.5 Gruplara Göre Laboratuvar Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	Sigara İçen Hasta Grubu (n=20)		Sigara İçmeyen Hasta Grubu (n=20)		Kontrol Grubu (n=36)		^b p
	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	Mean±Sd	Min-Max (Medyan)	
<i>Total Tiyol(ToSH), μmol/L</i>	437,87±95,1 6	146,98- 559,86 (455,29)	454,85±69,0 3	281,98- 567,88 (469,6)	497,22±68,6	327,3-600,82 (514,59)	0,009**
<i>Nativ Tiyol (SH), μmol/L</i>	376,03±88,8 8	106,93- 494,58 (394,77)	390,25±67,3 3	237,6-508 (401,54)	442,94±69,2 3	280,45- 588,91 (456,71)	0,002**
<i>Disülfid (SS), μmol/L</i>	30,92±5,37	20,03-44,31 (30,73)	32,3±5,01	22,19-41,4 (31,96)	27,14±5,48	5,96-36,34 (27,37)	0,001**
<i>SS/SH; %</i>	8,78±2,87	6,55-18,73 (7,83)	8,49±1,79	5,75-12,16 (8,45)	6,31±1,65	1,01-10,36 (6,23)	0,001**
<i>SH/ToSH; %</i>	0,85±0,04	0,73-0,88 (0,86)	0,86±0,03	0,8-0,9 (0,86)	0,89±0,03	0,83-0,98 (0,89)	0,001**
<i>SS/ToSH; %</i>	0,07±0,02	0,06-0,14 (0,07)	0,07±0,01	0,05-0,1 (0,07)	0,06±0,01	0,01-0,09 (0,06)	0,001**

^bKruskal Wallis Testi *p<0,01

Tüm gruplar kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Total Tiyol(ToSH), μmol/L ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,005; p<0,01). Kontrol grubunda, sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tüm gruplar kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Nativ Tiyol (SH), μmol/L ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubunda, sigara içen hasta grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tüm gruplar kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Disülfid (SS), μmol/L ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Sigara içmeyen hasta grubunda, kontrol grubu ve sigara içen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

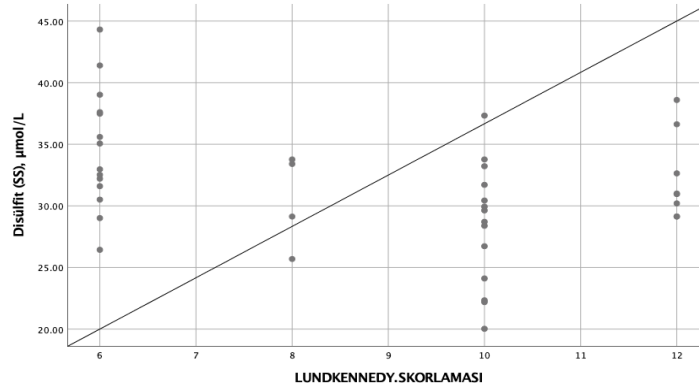
Tüm gruplar kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; SS/NT;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Sigara içen hasta grubunda, kontrol grubu ve sigara içmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tüm gruplar kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; SH/ToSH;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tüm gruplar kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; SS/ToSH;% ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Kontrol grubunda daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.6 Lund Kennedy Skorlaması ile Laboratuvar Ölçümleri Arasındaki İlişki

Lund Kennedy Skorlaması		
<i>Total tiyol(ToSH), $\mu\text{mol/L}$</i>	<i>r</i>	-0,170
	<i>p</i>	0,293
<i>Nativ tiyol (SH), $\mu\text{mol/L}$</i>	<i>r</i>	-0,137
	<i>p</i>	0,399
<i>Disülfid (SS), $\mu\text{mol/L}$</i>	<i>r</i>	-0,323
	<i>p</i>	0,042*
<i>SS/SH; %</i>	<i>r</i>	-0,010
	<i>p</i>	0,951
<i>SH/ToSH; %</i>	<i>r</i>	0,022
	<i>p</i>	0,895
<i>SS/ToSH; %</i>	<i>r</i>	-0,022
	<i>p</i>	0,895
<i>r</i> =Pearson Correlation * $p<0,05$		



Şekil 4.1 Lund Kennedy Skorlaması ile Disülfid (SS), $\mu\text{mol/L}$ Ölçümü Arasındaki İlişki

Lund kennedy skoru ile Disülfid (SS), $\mu\text{mol/L}$ ölçümü arasında negatif yönlü %32,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,232$; $p=0,042$; $p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Nazal polip, paranasal sinüs ya da nazal mukozanın inflamasyonu ile ortaya çıkan, patogenezi tam olarak netlik kazanmamış, kronik bir hastalıktır. Nazal kitlenin en sık sebebidir (1). Toplumda prevalansı %2-4 arasında değişmektedir (2).

Yapılan araştırmaların çoğunluğunda NP'lerin erkeklerde kadınlardan daha sık ortaya çıktığı görülmüştür. Genel olarak erişkinlerde ve 20 yaş üzerinde görülmektedir. Görülme sıklığı yaşamın 4. ve 5. dekadında pik yapmaktadır. (2-4). Klossek ve ark. yürüttüğü çalışmada, istatistiksel olarak kadın erkek açısından cinsiyet olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ve yaş ortalamasını $49,4 \pm 17,6$ yıl olarak saptamışlardır (144). Bizim çalışmamızda ise erkek/kadın oranı 2/1 olarak saptandı. NP'li hastaların ortalama yaşı da $46,6 \pm 10,5$ yıl olarak tespit edildi.

Nazal polip oluşumunu tetikleyen mekanizmaların bilinmesi, tedavi sonrası nüksetme ihtimali yüksek olan bu patolojinin etkili ve kalıcı tedavisi açısından çok önemlidir. Etiyolojisi bilinmeyen bir patoloji olan NP'nin olası nedenleri hakkında önemli araştırmalar yapılmıştır, ancak bugüne kadar kesin bir neden tanımlanmamıştır (7). Bununla birlikte, yapılan histolojik ve patofizyolojik çalışmalar, söz konusu mekanizmanın çok faktörlü olduğunu göstermektedir. İnflamasyonun da ana faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres parametreleri, güvenilir bir inflamasyon belirtecidir. Bu nedenle araştırılan etiyolojik nedenlerden biri de oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleridir (8, 9). Son yıllarda oksidatif stres ile NP arasındaki ilişki üzerine çok fazla çalışma yapılmıştır.

Dağlı ve ark.'nın 31 NP' li hasta ile 19 konka hipertrofisi ve septal deviasyonu olan kontrol grubunun kıyasladığı çalışmada retinol, askorbik asit, alfa-tokoferol, beta-karoten, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, indirgenmiş glutatyon seviyeleri ve peroksidasyon ürünü olarak malondialdehit tiyobarbitürik asit kombinasyonunun seviyeleri plazmadan ölçülmüştür. NP'li hasta grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında kan antioksidan seviyeleri azalmış, oksidan olarak malondialdehit tiyobarbitürik seviyeleri anlamlı olarak yükselmiştir (145).

Bozkuş ve ark. yaptıkları 38 NP' li ve 35 septal deviasyon ile orta konka hipertrofisi olan kontrol grubunun kıyaslandığı çalışmada, serum ve doku

örneklerinde toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) değerlendirilmiştir. NP'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum ve doku örneklerinde TAS düzeyleri anlamlı olarak daha düşükken, OSI ve TOS düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (146).

Cheng ve ark. çalışmasında 8 NP'li ve 8 NP'si olmayan konka bülloza gibi anatomik varyasyonun düzeltilmesi için endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan kontrol grubundan alınan doku örneklerinde SOD izoenzimlerinden 1, 2 ve 3 mRNA ekspresyonu incelemiş ve NP dokularında SOD1 mRNA, SOD3 mRNA ekspresyon seviyeleri daha yüksekken, iki grup arasında ortalama SOD2 mRNA seviyelerinde önemli bir fark bulunmamıştır (147).

Tüm bu yapılan çalışmalar, oksidatif stresin NP patogenezinde rolü üzerine güçlü kanıtlar oluşturmaktadır ve NP'de SR aracılı doku hasarında antioksidanların önleyici bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Vücutta oksidatif stresi incelemek için kullanılan, antioksidan ve oksidan birçok parametre vardır (11). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antioksidan savunmayı, serumdaki tiyol düzeylerinin ölçülmesinin dolaylı olarak yansıtılabileceği ileri sürülmektedir. Oksidatif stres altında, tiyol seviyesinin azalması ve disülfid seviyesinin artması gerektiği ortaya konulmuştur.

Bozdemir ve ark. çalışmasında polipsiz KRS hastalarında mukozal inflamasyonun patogenezinde oksidatif stresin rolünü, oksidatif stres göstergesi olan TDH parametrelerini inceleyerek ortaya koymuşlardır. 30 KRS'li hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubunun kan örneklerinden çalışılan Total Tiyol $\mu\text{mol/L}$, Nativ Tiyol $\mu\text{mol/L}$, Disülfid (SS) ve SS/NT ölçümü değerleri karşılaştırılmıştır. KRS hastalarının total tiyol $\mu\text{mol/L}$, nativ tiyol $\mu\text{mol/L}$ değerleri kontrol grubuna göre düşüktü ($p<.001$). Gruplarda disülfid (SS) ve SS/NT ölçümü sonuçları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Bu sonuçlar, KRS' de tiyol miktarını düşüren bir durum olduğunu, dolayısıyla homeostazın oksidasyon yönünde değiştiğini ve bunun muhtemelen hastalığın inflamatuvar sürecinin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir (148).

Sevil ve ark. çalışmasında. NP'li KRS ile NP'siz KRS hasta grupları arasında total tiyol açısından anlamlı fark yoktu ($p> 0.05$). NP'li KRS ile NP'siz KRS arasında %SH/TT, %SS/TT, %SS/SH, SS ve SH' de anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Hasta grubu kendi içinde kıyaslandığında NP' siz KRS'de SH seviyesi yüksekken, NP' li KRS de SS seviyesinin daha yüksek olduğu görülmektedir. NP' siz KRS hastaları ile kontrol grubu arasında %SH/ TT, %SS/TT, %SS/SH, SS ve SH açısından anlamlı fark yokken ($p > 0.05$), NP'li KRS hastaları ile kontrol grubu arasında %SH/TT, %SS/TT, %SS/SH, SS ve SH değerlerinde anlamlı fark ($p < 0.05$) bulunmuştur. NP' li KRS grubu, kontrol grubuna göre daha düşük TT ve SH seviyelerine sahipti ($p < 0.05$). Tüm bu elde edilen sonuçlar neticesinde dinamik SH/SS homeostazı, KRS'li hastalarda SH oksidasyonunun bir sonucu olarak SS oluşumuna doğru kaydığı gösterilmiştir (149).

Oksidatif stresin NP etyopatogeneziindeki rolünü ve dinamik TDH parametrelerinin değerlendirilmesini amaçladığımız çalışmamızda ilk hipotezimiz NP grubunda dinamik TDH parametrelerinin kontrol grubuna kıyasla farklı bulunacağı olmuştur. TDH ilişkin her bir parametre tiyol (SH), total tiyol (ToSH), disülfid (SS), SS/SH%, SH/ToSH% ve SS/ToSH% ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu hipotezimize yönelik incelememizde, gruplar arasında tiyol-disülfid dengesiyle ilgili parametreler bakımından belirgin anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Total Tiyol(ToSH) $\mu\text{mol/L}$ ölçümü ($p=0,005$; $p<0,01$), Nativ Tiyol (SH) $\mu\text{mol/L}$ ölçümü ($p=0,001$; $p<0,01$) ve SH/ToSH % ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ve kontrol grubu ile kıyaslandığında NP grubunda bu değerler daha düşük bulunmuştur. Disülfid (SS) $\mu\text{mol/L}$ ölçümü ($p=0,001$; $p<0,01$), SS/NT % ölçümü ($p=0,001$; $p<0,01$) ve SS/ToSH % ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$) ve kontrol grubu ile kıyaslandığında NP grubunda bu değerler daha yüksek bulunmuştur.

Tursun ve ark. adenotonsillektomi uygulanacak hastalarda yaptığı çalışmada ameliyat öncesi dönemde ölçülen TDH parametreleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ($p < 0.05$) ve antioksidan aktivite parametreleri ise kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü ($p < 0.05$). Ameliyattan üç ay sonra bakılan değerlerde ise, oksidatif stres parametreleri kontrol grubundan daha düşükken ($p < 0.05$) ve antioksidan parametreler kontrol grubundakilerden farklı değildi ($p > 0.05$). Bunun sonucunda adenotonsiller hipertrofilerin tiyol homeostazı üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için adenotonsillektomi operasyonlarının zamanında planlanması ve uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır (150).

Gül ve ark. yaptığı oksidatif stres ile idiopatik ani sensörinöral işitme kaybı (ISSNHL) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada 50 ISSNHL hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubundan alınan kanlarda TOS, TAS, paraoksonaz, TDH parametrelerinin düzeyleri ölçülmüştür. ISSNHL hastalarında, kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek TOS ve OSI (TOS/TAS oranı) seviyeleri göstermiştir ($6,02 \pm 3,17$ 'ye karşı $4,5 \pm 2,22$; $p = 0,018$) ($0,39 \pm 0,19$ 'a karşı $0,3 \pm 0,14$; $p = 0,035$). Sonuç olarak ISSNHL etyopatogenezinde endotel disfonksiyonu olduğunu ve dengenin artan oksidatif strese doğru kaydığını düşündürebilir (151).

Şahin ve ark. yaptıkları ve oksidatif stresin benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV) etiolojisindeki rolünün araştırıldığı çalışmada 31 BPPV'li hasta ile 31 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun tiyol/ disülfid homeostaz parametreleri tedavi öncesi ve sonrasında kıyaslanmıştır. Başlangıçta BPPV'li hastalar, sağlıklı kontrollere göre daha düşük SH, TT düzeylerine, SH/TT oranlarına ve daha yüksek SS/SH ve SS/TT oranlarına sahipti. Tedavi sonrasında da BPPV'li grup, sağlıklı kontrollere daha düşük SH, TT düzeylerine, SH/TT oranlarına ve daha yüksek SS/SH ve SS/TT oranlarına sahipti (152).

Nazal polip (NP), multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkan patogenezi henüz açıklığa kavuşmamış nazal mukozanın inflamasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Çevresel faktörler arasında yer alan sigara da NP etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Sigara, nazal mukosiliyer aktiviteyi bozmakta, üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı arttırmaktadır ve NP gelişimi riskini arttırmaktadır (81).

Görgülü ve ark. sigaranın NP oluşumunda etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. ESC uygulanan 18'i sigara içmeyen 42'si sigara içen toplam 60 hasta grubu ile sigara içmeyen ve içen olarak toplam 50 kişiden oluşan kontrol grubunun kıyaslandığı çalışmada absorban düzeyi, serum kotinin düzeyi ve serum Total IgE düzeyi kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlarla NP'li hastalarda etyopatogenezde rol oynayan çevresel faktörlerden biri olan sigaranın kullanılmamasının ve sigara dumanına maruziyetin önlenmesinin NP oluşumunun önlenmesinde ve rekürrenslerden korunmada önemli bir koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir (153).

Houser ve Keen tarafından yapılan bir çalışmada, sigara ile NP gelişimi arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu çalışmada alerjisi olan sigara içen hastalarda

içilen tüketim miktarı ile NP gelişimi ve rekürrensi arasında ilişki saptanmış ve içilen sigara miktarındaki artışın gelişim ve nüks ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak sigara ve çevresel inhalanların, nazal mukozada kronik inflamasyona neden olarak NP gelişimi üzerinde etkilerini gösterdikleri düşünülmüştür (154).

Solak ve ark. yaptığı 84 sigara içen hasta ve 86 sigara içmeyen sağlıklı gönüllünün alındığı çalışmada serum nativ tiyol, disülfid, total tiyol seviyeleri ve disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları kıyaslanmıştır. Sigara içen hastaların nativ, total ve nativ/total tiyol düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşükken disülfid, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Sonuçlar, sigara içmenin oksidatif strese yol açabileceğini ve sağlıklı gruba kıyasla tiyol/disülfid homeostazının disülfid tarafına kaydığını göstermektedir (155).

Bizim çalışmamızda ise NP' li sigara içen hasta grubu ile sigara içmeyen hasta grubu kıyaslandığında laboratuvar ölçümlerinden; Total Tiyol(ToSH), Nativ Tiyol (SH) $\mu\text{mol/L}$ ölçümü, sigara içen grupta daha sayısal olarak daha düşükken, SS/NT % ölçümü sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edememizin sebebinin hasta sayımızdaki azlık olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastalığın şiddeti ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi değerlendirilmek istendiğimizde NP hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Lund kennedy skoru ile Disülfid (SS), $\mu\text{mol/L}$ ölçümü arasında negatif yönlü %32,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,232$; $p=0,042$; $p<0,05$).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde nazal polipli hastalarda dinamik TDH ve sigaranın homeostaz parametreleri üzerine etkilerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda, dinamik TDH'nın NP patofizyolojisinde, bir oksidatif stres belirteci olarak oynacağı rolü ve sigaranın homeostaz parametreleri üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olarak yapılmış olmasıdır. Diğer bir kısıtlayıcı faktör çalışmadaki olgu sayısının az olmasıdır. Çalışmamızın

sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı, seçilen hastalar belirli dışlama kriterlerine göre seildiğı için toplamda 40 hastanın değeriendirildiğı bir çalışma olması nedeniyle yaptığımız çalışma daha geniş grupları temsilde yetersiz kalmış olabilir. Bu nedenle konuyla ilgili daha geniş seriler üzerinde, daha fazla parametreyi inceleyen, çok merkezli, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nazal polip, birçok tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen tekrarlama eğilimi gösteren multifaktöriyel kronik bir hastalıktır. Gelişimi ile ilgili olarak henüz tam anlamıyla kabul görmüş ve kesinlik kazanmış bir teori bulunmamaktadır. NP oluşumunu tetikleyen mekanizmaların bilinmesi, tedavi sonrası nüksetme ihtimali yüksek olan bu patolojinin etkili ve kalıcı tedavisi açısından çok önemlidir.

Dinamik TDH'nın NP patofizyolojisinde, bir oksidatif stres belirteci olarak oynayacağı rolü ve sigaranın hemostaz parametreleri üzerine etkilerini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda tiyol/ disülfid homeostazına ilişkin her bir parametre native tiyol (SH), total tiyol (ToSH), disülfid (SS), SS/SH%, SH/ToSH% ve SS/ToSH% ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu hipotezimize yönelik incelememizde, gruplar arasında tiyol-disülfid dengesine ilişkin belirteçler bakımından belirgin anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar neticesinde TDH'nın NP'li hastalarda SH oksidasyonunun bir sonucu olarak SS oluşumuna doğru kaydığı gösterilmiştir.

Son söz olarak sonuçlarımız, NP' de oksidatif stresin rol alabileceğini göstermektedir. Yapılacak ek çalışmalar ile, NP patogenezinde ve prognozunda etkili olan oksidan ve antioksidan yanıtın uygun şekilde düzenlenmesine yardımcı olacak medikal tedavi yöntemlerinin hastalığın gelişimi, nüksü ve kalıcı tedavi açısından etkili olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. Van Tıp Dergisi. 2005;12(3):212-22.
2. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. Therapeutics and clinical risk management. 2008;4(2):507.
3. 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 an autopsy material. American journal of rhinology. 1996;10(4):211-6.
4. Muñoz AT, Puchol CH, Molinero CN, Simal MG, Cunchillos MN, Campillo ANG. Epidemiological study in patients with nasal polyposis. Acta Otorrinolaringologica (English Edition). 2008;59(9):438-43.
5. ÖZDEMİR S, Elvan O. Nazal Polipozis Tanı ve Tedavisinde Neredeyiz? Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2019;28(3):242-8.
6. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. Annals of Otolaryngology & Laryngology. 1995;104(10_suppl):17-21.
7. Pawankar R. Nasal polyposis: an update. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2003;3(1):1-6.
8. Lee SH, Kim WS, Lee SH, Oh JW, Lee HM, Jung HH, et al. Expression and distribution of thioredoxin and thioredoxin reductase in human nasal mucosa and nasal polyp. Acta otolaryngologica. 2005;125(8):877-82.
9. Jeanson L, Kelly M, Coste A, Guerrero I, Fritsch J, Nguyen-Khoa T, et al. Oxidative stress induces unfolding protein response and inflammation in nasal polyposis. Allergy. 2012;67(3):403-12.
10. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. Biochemical society transactions. 2007;35(5):1147-50.
11. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry. 2014;47(18):326-32.
12. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radical Biology and Medicine. 2013;65:244-53.
13. Garça MF, Turan M, Avşar B, Kalkan F, Demir H, Kozan A, et al. The evaluation of oxidative stress in the serum and tissue specimens of patients with chronic otitis media. Clinical and experimental otorhinolaryngology. 2015;8(2):97-101.
14. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler.
15. Passàli D, Bellussi L, Hassan H, Mosges R, Bastaic L, Bernstein J, et al. Consensus conference on nasal polyposis. 2004.
16. Vento S. Nasal polypoid rhinosinusitis: clinical course and etiological investigations. 2001.
17. Kern RA, Schenck HP. Allergy a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. Journal of Allergy. 1933;4(6):485-97.
18. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. The Laryngoscope. 1969;79(3):435-45.
19. Koç A, Erginoğlu U, Karaaslan O. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. Annals of Otolaryngology & Laryngology. 2004;113(5):414-7.
20. del Toro E, Portela J. Nasal Polyps. 2020.
21. Stammberger H. Rhinoscopic surgery. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment Rhode Island: Ocean Side Pub. 1997:7-15.

22. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, Van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *American journal of rhinology*. 2000;14(5):279-90.
23. Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;38(6):1243-55.
24. Ah-See KW, Evans AS. Sinusitis and its management. *Bmj*. 2007;334(7589):358-61.
25. Önerci M, Polipozis N. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi. Ankara; 2006.
26. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax*. 2000;55(suppl 2):S79-S83.
27. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson Å. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN- γ , RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2006;263(3):282-9.
28. Fan G-K, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta oto-laryngologica*. 2007;127(5):521-6.
29. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(2):362-9.
30. Schaefer D, Meyer J, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, et al. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *International archives of allergy and immunology*. 2006;140(3):205-14.
31. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006;61(11):1280-9.
32. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Role of mast and goblet cells in the pathogenesis of nasal polyps. *Journal of otolaryngology*. 2006;35(2).
33. Del Castillo FM, Jurado-Ramos A, Fernandez-Conde B, Soler R, Barasona M, Cantillo E, et al. 3 Allergenic Profile of Nasal Polyposis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2009;19(2):110.
34. Karlidağ T, Keles E, İlhan N, Yakclin S, Kaygusuz İ, Yildiz M. Roles of free radicals, nitric oxide, and scavenging enzymes in nasal polyp development. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2005;114(2):122-6.
35. Uslu C, Taysi S, Bakan N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in experimental maxillary sinusitis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2003;33(1):18-22.
36. Müller-Alouf H, Carnoy C, Simonet M, Alouf JE. Superantigen bacterial toxins: state of the art. *Toxicon*. 2001;39(11):1691-701.
37. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(1):39-44.
38. Gwaltney Jr JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(1):25-30.
39. Kozak F, Mahony J, Chernesky M, Newhouse M, Dolovich J, Hitch D, et al. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization. *The Journal of otolaryngology*. 1991;20(6):404-7.
40. Brook I. The role of bacteria in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;38(6):1171-92.
41. Sasama J, Sherris DA, Shin S-H, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(1):2-8.
42. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, et al. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infection and immunity*. 2004;72(12):7275-81.

43. Downs SH, Mitakakis TZ, Marks GB, Car NG, Belousova EG, Leuppi JD, et al. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(3):455-9.
44. Seiberling KA, Grammer L, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2005;38(6):1215-36.
45. Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens. *Clinical & Experimental Immunology*. 2003;133(3):299-306.
46. Anselmo-Lima WT, Sakano E. Rhinosinusitis: evidence and experience. *SciELO Brasil*; 2015.
47. Zhang N, Gevaert P, Van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2005;43(3):162.
48. Wedi B, Wiczorek D, Stünkel T, Breuer K, Kapp A. Staphylococcal exotoxins exert proinflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increased surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69), and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):477-84.
49. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2000;85(1):9-21.
50. Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA, et al. Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2004;114(10):1822-6.
51. Holmström M, Holmberg K, Lundblad L, Norlander T, Stierna P. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. *Acta oto-laryngologica*. 2002;122(7):736-44.
52. Gilbert P, Maira-Litran T, McBain AJ, Rickard AH, Whyte FW. The physiology and collective recalcitrance of microbial biofilm communities. 2002.
53. Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald P-J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2009;23(6):556-61.
54. Kilty SJ, Desrosiers MY. The role of bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports*. 2008;8(3):227-33.
55. Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Do biofilms contribute to the initiation and recalcitrance of chronic rhinosinusitis? *The Laryngoscope*. 2011;121(5):1085-91.
56. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genetics in Medicine*. 2008;10(12):851-68.
57. Ramanathan Jr M, Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. *The Laryngoscope*. 2007;117(10):1839-43.
58. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2001;33(7):637-68.
59. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, Carter R, Vermeylen D, Grammer LC, et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *American journal of rhinology*. 2008;22(3):228-34.
60. Rimphanitchayakit V, Tassanakajon A. Structure and function of invertebrate Kazal-type serine proteinase inhibitors. *Developmental & Comparative Immunology*. 2010;34(4):377-86.
61. Sachse F, Becker K, Rudack C. Incidence of staphylococcal colonization and of the 753Q Toll-like receptor 2 variant in nasal polyposis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(1):e10-e3.

62. Kato A, Peters A, Suh L, Carter R, Harris KE, Chandra R, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1385-92. e2.
63. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Immunology*. 2009;158(2):155-63.
64. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Álvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jiménez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2006;135(2):243-7.
65. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang I-M, Horton H, Oppenheim FG, et al. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(4):783-90.
66. Ramanathan Jr M, Lee W-K, Spannhake EW, Lane AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *American journal of rhinology*. 2008;22(2):115-21.
67. Kim TH, Lee HM, Lee SH, Kim HK, Lee JH, Oh KH, et al. Down-Regulation of Carbonic Anhydrase Isoenzymes in Nasal Polyps. *The Laryngoscope*. 2008;118(10):1856-61.
68. Zhong C, Jiang Z, Zhang X. Effect of distribution of nasal polyps in ostiomeatal complex on long-term outcomes after endoscopic surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(12):3757-62.
69. Varshney H, Varshney J, Biswas S, Ghosh S. Importance of CT scan of paranasal sinuses in the evaluation of the anatomical findings in patients suffering from sinonasal polyposis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2016;68(2):167-72.
70. Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2004;37(2):327-37.
71. Pérez-Novó CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1189-96.
72. Olsen KD, Neel III HB, Deremee RA, Weiland LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1980;88(1):85-9.
73. Tos M, Mogensen C, Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1977;91(10):827-35.
74. Hui Y, Gaffney R, Crysdale W. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1995;252(4):191-6.
75. di Sant'Agnese PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults: 75 cases and a review of 232 cases in the literature. *The American journal of medicine*. 1979;66(1):121-32.
76. Settipane GA, editor *Epidemiology of nasal polyps*. Allergy and Asthma Proceedings; 1996: Oceanside Publications.
77. Penderson H, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome. *Clin Otolaryngol*. 1982;7:373-80.
78. Moneret-Vautrin D, Hsieh V, Wayoff M, Guyot J, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Annals of allergy*. 1990;64(6):513-8.
79. Raciborski F, Arcimowicz M, Samolinski B, Pinkas W, Samel-Kowalik P, Śliwczyński A. Recorded prevalence of nasal polyps increases with age. *Advances in Dermatology and Allergy/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2021;38(4):682-8.
80. Johansson L, Åkerlund A, Melén I, Holmberg K, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2003;112(7):625-9.

81. ERBEK S, ERBEK HS, BUDAKOĞLU İ, ÇAKMAK Ö. Sigara içme ile nazal polipozis arasındaki ilişki. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2008;18(4):216-20.
82. Uhliarova B, Adamkov M, Svec M, Calkovska A. The effect of smoking on CT score, bacterial colonization and distribution of inflammatory cells in the upper airways of patients with chronic rhinosinusitis. *Inhalation toxicology*. 2014;26(7):419-25.
83. 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.
84. Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolff CHJ, Malmberg CHO. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(3):209-14.
85. Camfferman D. Eczema, sleep and daytime functioning in children 2011.
86. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565-72.
87. Johansson L, Åkerlund A, Holmberg K, Melen I, Stiernä P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta oto-laryngologica*. 2000;120(1):72-6.
88. Stjärne P, Blomgren K, Cayé-Thomasen P, Salo S, Söderström T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta oto-laryngologica*. 2006;126(6):606-12.
89. Psaltis AJ, Li G, Vaezaafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *The Laryngoscope*. 2014;124(10):2216-23.
90. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 1997;117(3):S35-S40.
91. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus document on nasal polyposis. POLINA Project. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2011;21:1-58.
92. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-.
93. Rajguru R. Nasal polyposis: current trends. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014;66(1):16-21.
94. Choi H, Park I-H, Yoon HG, Lee H-M. Comparison of nasal sound spectral analysis and peak nasal inspiratory flow before and after decongestion in patients with nasal obstruction. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2011;120(6):391-6.
95. Jose J, Ell S. The association of subjective nasal patency with peak inspiratory nasal flow in a large healthy population. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2003;28(4):352-4.
96. Önerci TM. Nasal physiology and pathophysiology of nasal disorders: Springer.
97. Flanagan P, Eccles R. Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the 'nasal cycle'. *Acta oto-laryngologica*. 1997;117(4):590-5.
98. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1994;108(9):749-53.
99. Gilain L, Coste A, Ricolfi F, Dahan E, Marliac D, Peynegre R, et al. Nasal cavity geometry measured by acoustic rhinometry and computed tomography. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1997;123(4):401-5.
100. Cakmak O, Celik H, Cankurtaran M, Buyuklu F, Ozgirgin N, Ozluoglu LN. Effects of paranasal sinus ostia and volume on acoustic rhinometry measurements: a model study. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94(4):1527-35.
101. Çakmak Ö, Coşkun M, Çelik H, Büyüklü F, Özlüoğlu LN. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area. *The Laryngoscope*. 2003;113(2):295-302.

102. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology Supplement*. 2007;20:1-136.
103. Scadding GK. Comparison of medical and surgical treatment of nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports*. 2002;2(6):494-9.
104. Schalek P, Petráš P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2009;266(12):1909-13.
105. ÖZCAN M, ALTUĞ Hİ, OLCAY I, TUNCEL Ü, ÜNAL A, NALÇA Y. Nazal Polipozis Tedavisinde Oral Steroid Kullanımı. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 2000;8(2):83-8.
106. Holmberg K, Karlsson G. Nasal polyps: medical or surgical management? *Clinical & Experimental Allergy*. 1996;26:23-30.
107. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. *Drugs*. 2001;61(5):573-8.
108. Delbrouck C, Gabius H-J, Kiss R, Vandenhoven G, Hassid S. Budesonide-dependent modulation of expression of macrophage migration inhibitory factor in a polyposis model: evidence for differential regulation in surface and glandular epithelia. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2004;113(7):544-51.
109. De Yun Wang M. Significance of susceptible gene expression profiles in nasal polyposis. 2008.
110. Bachert C, Watelet J-B, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs*. 2005;65(11):1537-52.
111. Alobid I, Benitez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal-Sprekelsen M, Morello A, et al. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology*. 2006;44(1):8.
112. Benítez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *The Laryngoscope*. 2006;116(5):770-5.
113. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(1):128-33.
114. Van Cauwenberge P, Van Hoecke H, Vandembulcke L, Van Zele T, Bachert C. Glucocorticosteroids in allergic inflammation: clinical benefits in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and otitis media. *Immunology and Allergy Clinics*. 2005;25(3):489-509.
115. Pujols L, Alobid I, Benitez P, Martínez-Antón A, Roca-Ferrer J, Fokkens W, et al. Regulation of glucocorticoid receptor in nasal polyps by systemic and intranasal glucocorticoids. *Allergy*. 2008;63(10):1377-86.
116. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *Journal of Allergy and clinical Immunology*. 2005;115(5):1017-23.
117. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryzak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(6):1275-81.
118. Penttilä M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmström M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(1):94-102.
119. Grzanka A, Misiółek M, Golusiński W, Jarząb J. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: implications for treatment of rhinosinusitis and nasal polyposis. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2011;268(2):247-53.

120. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):691-5.
121. Bonfils P, Halimi P, Malinvaud D. Adrenal suppression and osteoporosis after treatment of nasal polyposis. *Acta oto-laryngologica*. 2006;126(11):1195-200.
122. Assanasen P, Naclerio RM. Medical and surgical management of nasal polyps. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2001;9(1):27-36.
123. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, Gotoh S, Oshima T, Furukawa M, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. *ORL*. 2000;62(3):121-7.
124. Shimizu T, Suzaki H. Past, present and future of macrolide therapy for chronic rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(2):131-6.
125. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *American journal of rhinology*. 2000;14(3):143-8.
126. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix J-S. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2002;116(4):261-3.
127. Shin S-h, Ye M-k. Effects of topical amphotericin B on expression of cytokines in nasal polyps. *Acta oto-laryngologica*. 2004;124(10):1174-7.
128. Johansson L, Öberg D, Melén I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica*. 2006;126(3):288-90.
129. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1998;112(11):1042-6.
130. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(4):751-8.
131. Parnes SM, Chuma AV. Acute Effects of Antileukotrienes on Sinonasal Polyposis and Sinusitis. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2000;79(1):18-25.
132. Walsh GM. Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions. *Current opinion in molecular therapeutics*. 2009;11(3):329-36.
133. Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):257-8.
134. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):Cd004458.
135. Blomqvist EH, Lundblad L, Änggård A, Haraldsson P-O, Stjärne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107(2):224-8.
136. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy*. 2005;60(4):452-8.
137. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
138. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends in biochemical sciences*. 2002;27(9):483-6.
139. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences*. 1985;311(1152):617-31.
140. López-Alarcón C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica chimica acta*. 2013;763:1-10.

141. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000;108(8):652-9.
142. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
143. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical pharmacology*. 2006;71(5):551-64.
144. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7.
145. Dagli M, Eryilmaz A, Besler T, Akmansu H, Acar A, Korkmaz H. Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. *Laryngoscope*. 2004;114(7):1200-3.
146. Bozkus F, San I, Ulas T, Iynen I, Yesilova Y, Guler Y, et al. Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2013;33(4):248.
147. Cheng YK, Hwang GY, Lin CD, Tsai MH, Tsai SW, Chang WC. Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients. *The Laryngoscope*. 2006;116(3):417-22.
148. Bozdemir K, Sezgin A, Akkoz A, Özcan E, Korkmaz MH. Thiol-disulphide homeostasis in chronic sinusitis without polyposis. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2018;28(2):66-70.
149. Sevil E, Gul F, Oguzhan T, Bercin S, Neselioglu S, Bicer C. Dynamic thiol-disulfide balance in patients with chronic sinusitis with and without nasal polyposis. 2020.
150. Tursun S, Şimşek G, Bayar Muluk N, Taş MB, Erel Ö. The efficacy of adenotonsillectomy on oxidative stress evaluated by thiol / disulfide balance. *Pediatr Int*. 2021;63(4):454-8.
151. Gul F, Muderris T, Yalciner G, Sevil E, Bercin S, Ergin M, et al. A comprehensive study of oxidative stress in sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1301-8.
152. Şahin E, Deveci İ, Dinç ME, Özker BY, Biçer C, Erel Ö. Oxidative Status in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *J Int Adv Otol*. 2018;14(2):299-303.
153. Görgülü O, Ozdemir S, Canbolat EP, Sayar C, Olgun MK, Akbaş Y. Analysis of the roles of smoking and allergy in nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):615-9.
154. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope*. 2008;118(9):1521-7.
155. Solak I, Cetinkaya CD, Gederet YT, Kozanhan B, Erel O, Eryilmaz MA. Effects of smoking on thiol/disulfide homeostasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2477-82.

8. EKLER

EK 1 Etik Kurul Onayı



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 242

28.7.2021

Konu: Kararlar

BASYURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Nazal Polipli Hastalarda Dinamik Tiyol / Disülfid Homeostazi ve Sigaranın Hemeostaz Parametreleri Üzerine Etkileri.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Dynamic Thiol / Disulfide Homeostasis and Effects of Smoking on Hemeostasis Parameters in Patients with Nasal Polyps.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Elif KARALI
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Tugba BAYATKARA, Doç.Dr.Özgür Mehmet YİS
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2021/175	Tarih (Date) 13.07.2021
	Dr.Öğr.Üyesi Elif KARALI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof.Dr.Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr.Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr.Üyesi Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr.Üyesi Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Tugba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	