



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPLERDE MMP 9 VE TIMP 1 GENETİK VARYANTLARININ SERUM
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem BOZACI KILIÇOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M.Nesil KELEŞ TÜREL

İSTANBUL

Temmuz 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürem boyunca yanımda çalıştığım, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan; iş disiplini, nezaketi, ahlaki ve itinalı insan ilişkileriyle bizlere her zaman örnek teşkil eden değerli hocalarım Prof. Dr. Kemal Değer, Prof. Dr. Ökkeş Erkan KIYAK, Prof. Dr. Yahya GÜLDİKEN, Prof. Dr. Meryem Nesil KELEŞ TÜREL, Prof. Dr. İsmet ASLAN, Prof. Dr. Yusufhan SÜOĞLU, Prof. Dr. Kadir Serkan ORHAN, Doç. Dr. Bora BAŞARAN ve Doç. Dr. Murat ULUSAN'a;

Tezimin hazırlanma sürecinde beni yönlendiren ve desteğini esirgemeyen, tezimin danışmanlığını üstlenen değerli hocam, , Prof. Dr. Meryem Nesil KELEŞ TÜREL' e ve değerli abim Doç. Dr. Şenol ÇOMOĞLU 'na

Berber çalışma şansına eriştiğim ve hekimlik, hayat ve insanlık adına birçok tecrübe sahibi olan ve bunları bizimle paylaşan Doç. Dr. Beldan POLAT, Op. Dr. Mehmet ÇELİK ve Op. Dr. Levent Aydemir'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Beş yıllık uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışmaktan onur duyduğum kliniğimizde şu an çalışan ve uzmanlığını almış olan değerli meslektaşlarım, tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin materyallerinin toplanmasında ve tezin istatistiğinde Aziz Sancar Deneysel Araştırma Merkezinde katkılar sağlayan Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU, Dr. Barış Ertuğrul ve Dr. Göksu Kaşarcı'ya özel teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca her konuda beni destekleyen ve yanımda olan, yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli anne ve babam başta olmak üzere tüm aileme; sevgili ablama ve bu süreçte hep yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Hakan Kılıçoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

*Dr. Meltem BOZACI KILIÇOĞLU
İstanbul, 2019.*

BİLİMSEL KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1122

Konu: Prof. Dr. Meryem Nesil Keleş TÜREL hk.

Tarih : 14.08.2018

Sayın Prof. Dr. Meryem Nesil Keleş TÜREL
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş Boyun Cerrahisi

İlgi : Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalının 08/08/2018 gün ve 249227 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Meltem BOZACI' nın yürüteceği 2018/1091 dosya numaralı "Nazal Poliplerde MMP 9 VE TIMP 1 Genetik Varyantlarının Serum Düzeyleri İle İlişkisinin Araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 10/08/2018 tarih ve 13 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağz ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
BİLİMSEL KURUL ONAYI	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
GRAFİK DİZİNİ.....	vi
TABLO DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL SİNÜSLERİN GELİŞİMİ.....	6
2.2.NAZAL KAVİTENİN ANATOMİSİ.....	10
2.2.1. Lateral Nazal Duvar Anatomisi.....	11
2.2.2. Nazal Kavitenin Kanlanması ve Sinirsel İnnervasyonu.....	12
2.3. PARANAZAL SİNÜS ANATOMİSİ.....	13
2.3.1. Osteomeatal Kompleks Anatomisi.....	13
2.3.2. Etmoid Sinüs Anatomisi.....	15
2.3.3. Maksiller Sinüs Anatomisi.....	18
2.3.4. Sfenoid Sinüs Anatomisi.....	18
2.3.5. Frontal Sinüs Anatomisi.....	19
2.3.6. Paranasal Sinüs Bölgesinde Anatomik Varyasyonlar.....	21
2.4. NAZAL KAVİTE FİZYOLOJİSİ.....	21
2.4.1. Solunum.....	21
2.4.2. Koruma.....	22
2.4.3. Koku Alma.....	23
2.5. PARANAZAL SİNÜSTE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	24
2.5.1. Konvansiyonel Radyografik Görüntülemeler.....	24
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	24
2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	25
2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	25
2.6. FONKSİYONEL ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ.....	25
2.6.1. Tarihçe.....	25
2.6.2. Endoskopik Sinüs Cerrahisi Prensipleri.....	26

2.6.3. Endoskopik Sinüs Cerrahisi Endikasyonları.....	27
2.7. NAZAL POLİPOZİS.....	27
2.7.1. Tanım ve İnsidans.....	27
2.7.2. Patofizyoloji.....	28
2.7.3. Tanı.....	38
2.7.4. Ayırıcı Tanı.....	39
2.7.5. Tedavi.....	40
2.7.5.1. Medikal Tedavi.....	40
2.7.5.2. Cerrahi Tedavi.....	41
3. MATERYAL VE METOD	42
3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması.....	42
3.2. Kandan DNA İzolasyonu ve RT-PCR ile Polimorfizm Analizleri.....	43
3.2.1. İn vitro Genomik DNA Kit ile Kandan DNA İzolasyonu.....	43
3.2.2. RT-PCR ile TIMP Metallopeptidase Inhibitor 1 (rs 4898) ve Matrix Metallopeptidase 9 (rs 17576) Polimorfizm Analizleri.....	44
3.3. Serum Düzeylerinin Ölçülmesi.....	45
3.3.1. TIMP 1 Metallopeptidase Inhibitor 1.....	45
3.3.2. MMP 9 Matrix Metallopeptidase 9.....	46
3.4. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ	79

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Yüzün önden görünümü A. Beş haftalık embriyo B. Altı haftalık embriyo

Şekil 2. Yüzün önden görünümü. A. Yedi haftalık embriyo maksiller çıkıntılar medial nazal çıkıntılarla kaynaşmıştır. B. On haftalık embriyo

Şekil 3. Kemik ve kartilaj septumun lateral şematik görünümü

Şekil 4. Sağ orta konkanın şematik görünümü

Şekil 5. Nazal septumun arteriyel kanlanması ve sinir innervasyonu

Şekil 6. Sol osteomeatal kompleks görünümü

Şekil 7. Unsinat prosesin süperiordaki yapışma yerleri

Şekil 8. BT sagittal kesit

Şekil 9. A. ANC (Agger nasi hücresi), orta konka anteriorunda BT koronal kesit, endoskopik görünüm B. IOC: infraorbital etmoid hücre (Haller hücresi), MO: Maksiller sinüs ostiumu, AO: Aksesuar ostium C. SEC: Sfenoidoetmoid hücre (Onodi hücresi)

Şekil 10. A. Nazal spin 30-35 derece açı ile sfenoid sinüs uzaklığı 6,2-8 cm B. BT aksiyel kesit

Şekil 11. Frontal hücrelerin dört tipinin baş iskeleti üzerindeki gösterimi, SOE: Supraorbital etmoid hücrenin BT aksiyel ve koronal kesiti ve baş iskeleti üzerindeki görünümü

Şekil 12. Meltzer endoskopik nazal polip derecelendirmesinin şematik görünümü

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların gruplara ayırımını gösteren yüzde dilimli dağılımı

Grafik 2. Samter (+) ve Samter (-) grupların cerrahi sayısına göre dağılımı

Grafik 3. Samter (+) ve Samter (-) grupların MMP 9 serum düzeyleri

Grafik 4. Samter (+) ve Samter (-) grupların cerrahi sayısına göre alt gruplarında MMP 9 serum düzeyleri

Grafik 5. Sampter (+) ve Sampter (-) grupların TIMP 1 serum düzeyleri

Grafik 6. Samter (+) ve Samter (-) grupların cerrahi sayısına göre alt gruplarında TIMP 1 serum düzeyleri

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda demografik ve klinik özellikler

Tablo 2. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda şikayetlerinin dağılımı

Tablo 3. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda MMP 9 genotip ve A/G allel ilişkisi

Tablo 4. Samter (+) ve Samter (-) gruplardaTIMP 1 genotip ve C/T allel ilişkisi

Tablo 5. MMP 9 serum düzeylerinin AA, AG, GG genotipleri ve A/G allellere göre gruplar arasındaki ilişkisi

Tablo 6. TIMP 1 serum düzeylerinin CC, CT, TT genotipleri ve C/T allellere göre gruplar arasındaki ilişkisi

Tablo 7. Samter (+) grupta MMP 9 genotiplerine göre SNOT 22 skor ortalamaları

Tablo 8. Samter (-) grupta MMP 9 genotiplerine göre SNOT 22 skor ortalamaları

Tablo 9. Tüm grupta cerrahi sayısı ve SNOT 22 skor ortalamaları arasındaki ilişki

Tablo 10. Tüm grupta MMP 9 ve TIMP 1 genotiplerine SNOT 22 skor ortalamaları ve D Vitamini düzeyi

Tablo 11. MMP 9 G alleli ve TIMP 1 T alleleline göre cerrahi sayısı ve kortizon tedavi sayısı ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 12. Samter (-) grupta TIMP 1 T alleli taşıyıcılığı ile cerrahi sayısı arasındaki ilişki

Tablo 13. Samter (-) grupta TIMP 1 TT genotipi ile cerrahi sayısı arasındaki ilişki

Tablo 14. Samter (+) grupta MMP 9 A alleli taşıyıcılığı ile cerrahi sayısı arasındaki ilişki

KISALTMALAR

EPOS: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

MMP: Matriks Metalloproteinaz

ANH: Ager Nazi Hücresi

OMK: Osteomeatal Kompleks

UP: Unsınat Proses

HS: Hiatus Semilunaris

FESS: Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

AN: Agger Nazi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

İEH: İnfraorbital Etmoid Hücre

İKA: İnternal Karotis Arter

VS: Vidian Sinir

OS: Optik Sinir

SOE: Supraorbital Etmoid Hücre

APC: Antijen Sunucu Hücreler

PAMPS: Patojen ile ilişkili Moleküler Pattern

GABA: Gama Amino Bütirik Asit

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

COX: Sikloosijenaz

LO: Lipooksijenaz

LT: Sisteinil Lökotrien

TNF: Tümör Nekroz Faktör

HLA: Human Lökosit Antijen

AAT: Alfa -1-Antitripsin

TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

EMID 2: Emilin/Multimerin Domain-Containing Protein 2

FEV 1: Zorlu Ekspiratuar Hacimi

NO: Nitrik Oksid

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

GST: Glutatyon S-Transferaz

SCGB: Sekretoglobulin Süperaillesi

OSF 2: Osteoblast Spesifik Faktör 2

ICAM 1: İntersellüler Adezyon Molekülü 1

VCAM1: Vasküler Adezyon Molekülü 1

TGF β : Transforming Büyüme Faktörü β

MBP: Majör Basic Protein

KF: Kistik Fibrozis

PSD: Pirimer Siliyer Diskinezi

AHL: Açıl Homoserin Lakton

SS: Standart Sapma

ASA: Asetil Salisilik Asit

AD: Anlamlı Değil

ÖZET

Amaç: Samter triadı tanısı almış ve Samter dışında kalan diğer nazal polipozis hastalarında, patogeneizde rol oynayan MMP 9 rs 17576 ve TIMP 1 rs 4898 gen polimorfizminin ilişkili oldukları proteinlerin serum düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya Ağustos 2018 ve Nisan 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalına, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku ve tad almada bozukluk şikayetleriyle başvuran 99 nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzit hastası dahil edildi. Endoskopik muayene için 4 mmlik 0 ve 30 derecelik rijit endoskoplar kullanıldı. Endoskopik derecelendirme Meltzer'in endoskopik nazal polip derecelendirme sistemine göre yapıldı. DNA ve serum düzeyleri için EDTA lı ve jelli serum tüplerine kan alındı. Hastaların yaşam kalitesi SNOT-22 anketi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 99 hasta arasında 41 inde Samter triadı varken (%41,4), 58 inde yoktur (%58,6). Eozinofil oranı Samter (+) grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Samter (+) lerde atopi varlığı %82,9 iken, Samter (-) lerde %10,3 olarak izlendi. ($p<0,001$) Samter (+) grupta atopi varlığının 42 kat artmış olduğu görüldü. Gruplar arasında MMP 9 ve TIMP 1'in genotip ve allel ilişkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Samter (+) lerde MMP 9 genotiplerine göre MMP 9 düzeyleri GG genotipli bireylerde AG den istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır. Allellere göre serum düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Samter (+) grupta A alleli taşıyan bireylerde MMP 9 serum düzeyleri, taşımayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. SNOT 22 skor ortalamaları cerrahi sayısı iki veya daha fazla olan grupta, cerrahi sayısı ikiden az olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. D Vitamini düzeyinin, TIMP 1 CT genotipinde, CC ve TT genotiplerinden anlamlı olarak düşük olduğu gösterildi.

Sonuç: Çalışmamızda nazal polip hastalarında literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak MMP 9 ve TIMP 1 polimorfizmlerinin serum düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Literatürle uyumlu olarak Samter hastalarında eozinofil oranının yüksek olduğu ve atopi sıklığının arttığı gösterildi. Özellikle MMP 9 un genotip ve allellere göre serum düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu ve TIMP 1 CT genotipli hastalarda D Vitamini seviyesinin daha düşük olduğu ilk kez çalışmamızda tarif edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nazal polipozis, MMP 9, TIMP 1, genetik polimorfizm, samter

SUMMARY

Background: The aim of this study is to investigate the effects of MMP 9 rs 17576 and TIMP 1 rs 4898 gene polymorphism on serum levels in patients with nasal polyposis with or without Samter triad.

Material and Method: 99 patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis accompanied with nasal obstruction, rhinorrhea, anosmia and altered taste perception were included in the study between August 2018 and April 2019 at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Department. 4 mm 0 and 30 degree rigid endoscopes were used in endoscopic examination. Endoscopic evaluation was performed according to Meltzer's endoscopic nasal polyp grading system. Blood was drawn into EDTA and gel serum tubes for DNA and serum levels. SNOT-22 questionnaire was used to evaluate quality of life.

Results: 41 patients (41,4%) in Samter (+) group and 58 patients (58,6%) in Samter (-) group was included in this study. Eosinophil ratio was significantly higher in Samter (+) group. The presence of atopy was 82,9 % in Samter (+) group, and 10,3 % in Samter (-) group. The presence of atopy was increased 42- fold in Samter (+) group. No significant difference was observed between the groups in terms of MMP 9 and TIMP 1 genotype and allelic relationship. MMP 9 levels were significantly higher in GG genotype than AG genotype in Samter (+) group. Serum levels of MMP 9 were significantly higher A (+) allele in Samter (+) group than G (+) allele. The mean SNOT 22 scores were significantly higher in patients who were operated more than two. Vitamin D levels were found statistically lower in TIMP 1 CT genotype compared to CC and TT genotypes.

Conclusion: In our study, we investigated the association of MMP 9 and TIMP 1 gene polymorphisms with serum levels in the patients of nasal polyposis. Findings such as the

frequency of atopy and the eosinophil quantity were increased in Samter (+) group were in line with literature. According to MMP 9 genotypes and alleles, serum levels of MMP 9 were found significantly increased in A (+) group and TIMP 1 CT genotype had lower levels of Vitamine D were first described in our study.

Key Words: Nasal polyposis, MMP 9, TIMP 1, genetic polymorphizm, samter

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polipozis, ‘European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012’ye göre bir hastalıktan ziyade kronik rinosinüzitin alt grubu olarak sınıflandırılmıştır. (1) Nazal kavite ve bir ya da daha fazla sinüste nazal mukozanın etkilendiği enflamatuvar bir durumdur. Nazal polipozis etiyolojisinde birçok faktör, sorumlu tutulmaktadır. Bunlar genelde çevresel ve genetik faktörler ve atopi başlığı altında toplanabilir. Nazal polipozis fizyopatolojisinde farklı teoriler ortaya atılmaktadır. Fakat bütün hastaları kapsayacak şekilde açıklayıcı bir teori henüz bulunmamaktadır. Epitelyal rüptür, epitelyal hücrelerde defekt, gen delesyonları, inhalasyon veya yiyecek alerjileri, artmış sodyum absorpsiyonu gibi öne sürülen birçok mekanizma bulunmaktadır. Aspirin intoleransı ile beraber olan nazal polip fizyopatolojisinde öncelikle sisteinil lökotrienlerin fazla üretilmesi etkilidir. Hücresel kaynak veya tam sorumlu basamak bütünüyle bilinmemektedir. (2) Öte yandan genetik faktörler; nazal polip oluşum mekanizmasında, mukozal inflamasyon mediatörlerinde önemli rol oynamaktadır. (3)

Fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler nazal polibin oluşumunda rol oynamaktadır. En baskın enflamatuvar hücre ise eozinofillerdir. (4) Kronik üst ve alt solunum yolları hastalıklarında dokularda meydana gelen ‘remodelling’ patogeneizde önemli rol oynar. Ekstrasellüler matriksin yapım ve yıkımı dinamik bir süreçtir ve normal ya da patolojik sürecin oluşumunda rol oynar. (5) Nazal polipozis, kronik inflamatuvar bir üst solunum yolu hastalığıdır. İnflamatuvar hücre infiltrasyonun yanında bazal membranda kalınlaşma, gland hücrelerinde oluşan modifikasyonlar, ekstrasellüler matrikste görülen değişiklikler, dokularda meydana gelen ‘remodelling’ den sorumludur. Matriks metalloproteinaz (MMP), çinko ve kalsiyum bağımlı ekstrasellüler matriks remodellinginde önemli rol oynayan bir endopeptidazdır. TIMP 1 ise, MMP 7 ve MMP 9 un birçok dokuda özellikle nazal mukozada gösterilmiş doğal inhibitörüdür. Ekstrasellüler matriks hemostazında MMP ve TIMP gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. MMP ve TIMP arasındaki dengesizlik ekstrasellüler matriks birikimine neden olur. (6)

Sistemik veya topikal steroidler, nazal polipoziste şu ana kadar etkinliği gösterilmiş ve klinik pratikte de sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleridir. İster topikal ister sistemik olsun steroidler temel etkilerini nazal kavite ve sinüs mukozası üzerine olan anti enflamatuvar etkinlikleri üzerinden gösterirler. Kortikosteroidler, hücre proliferasyonunu inhibe ederek apoptozisi indükler ve inflamasyon mediyatörlerinin konsantrasyonunu düşürür. (7) Tek

başına cerrahi ile altta yatan inflamasyon çözülemeyeceği için uzun dönem rahatlama genelde olmamaktadır. Bunun için nazal polipozis tedavisinde en önemli amaçlardan biri sistemik veya topikal tedavi ile inflamasyonu baskı altında tutup rekürrensleri önlemektir. Kronik rinosinüzit, hastaların hayat kalitesini oldukça kötü etkiler ayrıca sağlık harcamaları üzerine etkisi de oldukça fazladır. Hastalığın kontrolü için literatürde fizyopatolojik süreci duurdurmaya yönelik moleküler düzeyde birçok araştırma yapılmıştır. Halen sürdürülen ve planlanan çalışma sayısı da oldukça fazladır.

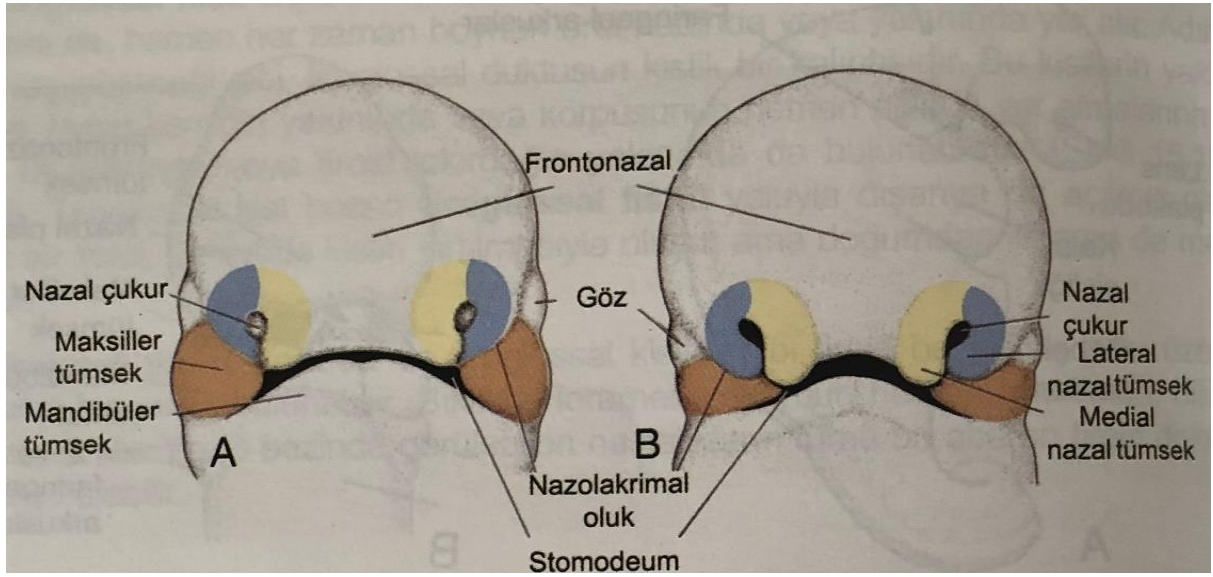
Literatürde nazal polipozis etiyopatogenezinde rol oynadığı gösterilen MMP 9 ve doğal inhibitörü olan TIMP 1 in genetik polimorfizmi ve polimorfizmin serum düzeylerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu bağlamda ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda nazal polip tanısı konulmuş hastalardan alınan kan örneklerinden DNA ve serum düzeyleri çalışılarak aralarındaki korelasyonun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.NAZAL KAVİTE VE PARANAZAL SİNÜSLERİN GELİŞİMİ

Birinci faringeal arkus çifti tarafından oluşturulan fasyal tümsekler, dördüncü haftanın sonunda nöral krest kökenli mezenşimden ortaya çıkar. Mandibuler tümsek, stomodeumun kaudalinde, maksiller tümsek ise bu yapının lateralinde ayırt edilebilir. Stomedumun üst sınırını, beyin veziküllerinin önündeki mezenşimin proliferasyonu ile oluşan frontonazal tümsek oluşturur. Frontonazal tümseğin iki tarafında, önbeynin ventral parçasının indüktif etkisi altında ortaya çıkan yerel yüzeyel ektodermal kalınlaşmalar, nazal (olfaktor) plakodlar vardır.

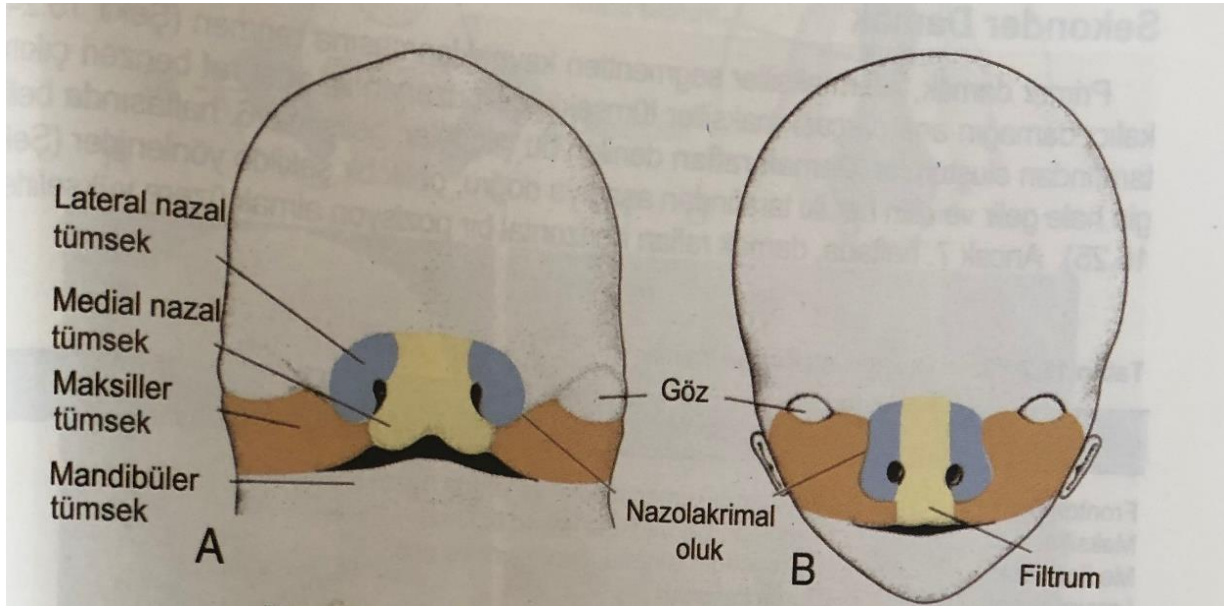
Beşinci haftada nazal plakodlar invajine olarak nazal çukurları oluşturur. Her çukurun çevresinde doku şişliği halinde nazal tümsekleri oluştururlar. Çukurların iç kenarındaki şişliklere medial nazal tümsek, dış kenarındakilere de lateral nazal tümsek denir.



Şekil 1. Yüzün önden görünümü A. Beş haftalık embriyo B. Altı haftalık embriyo. Nazal çıkıntılar maksiller çıkıntıdan derin oluklarla yavaş yavaş ayrılır.(Langman Medikal Embriyoloji-9. Baskıdan alınmıştır.)

İki hafta boyunca maksiller tümsekler medial yönde büyürler ve medial nazal tümsekleri orta hatta doğru sıkıştırırlar. Maksiller tümsek ve medial nazal tümsek arasındaki yarık kaybolur ve bu iki yapı kaynaşır.

Maksiller ve lateral nazal tümsekler, derin bir çizgiyle; nazolakrimal oluk ile ayrılmıştır. Nazolakrimal oluğun tabanında yer alan ektoderm, solid epitelyal kordon halinde üzerindeki ektodermden ayrılır. Bu kordon kanalize olarak nazolakrimal duktusu oluşturur. Bu kanalın ucu nazolakrimal keseyi oluşturmak üzere genişlerken maksiller tümsekler ise maksiller kemikleri oluşturmak üzere genişleyecektir.



Şekil 2. Yüzün önden görünümü. A. Yedi haftalık embriyo maksiller çıkıntılar medial nazal çıkıntılarla kaynaşmıştır. B. On haftalık embriyo (Langman Medikal Embriyoloji 9. Baskıdan alınmıştır.)

Burun, beş adet yüz tümseğinden meydana gelmektedir. Frontal tümsek burun kemerini, medial nazal tümsek burun ucu ve sırtını, lateral nazal tümsekler de burun kanatlarını (ala) oluşturur. Septum, frontonazal çıkıntılarının posteriorda orta hatta doğru genişlemesi ve mezodermin maksiller çıkıntılardan orta hatta gelişmesiyle oluşur. Aşağı doğru büyüyen septum, kapanmış damakla birleşerek iki ayrı nazal boşluğun oluşmasını sağlamaktadır.

Nazal çukurlar, 6. haftada çevresindeki nazal tümseklerin büyümesi ile kısmen de altlarındaki mezenşimin içeriye doğru gömülmesiyle önemli ölçüde derinleşir. Oronazal membran, bu çukurları pirimitif ağız boşluğundan yeni oluşan pirimitif koana vasıtasıyla ayırır. Orta hattın her iki yanında ve pirimer damağın hemen arkasında bu koanalar yer alır. Kalıcı koanalar, burun boşluğu ve farinksin birleşim yerinde yer alır. (8)

Yedinci haftada lateral nazal duvarda 1. Maksillotürbinat çıkıntı meydana gelir ve inferior konkanın oluşumunu sağlar. 8. haftada Maksillotürbinat çıkıntı üzerinde 5-6 çıkıntı daha oluşur. Regresyon ve füzyon ile bu çıkıntılarının sayısı 3-5 e kadar düşerek etmoidotürbinal çıkıntılar meydana gelir. Girintiler de bu çıkıntılarının arasında bulunur. Onuncu haftada 6 major girinti bulunmaktadır. Bunların da sayıları regresyon ve füzyon ile

azalarak 3-4 e kadar düşer. Bu girintiler primordial meatus ve resesleri meydana getirmektedir. Birinci etmotürbinal çıkıntının çıkan kısmından ager nazi hücresi (ANH), inen kısmından ise unsinat çıkıntı meydana gelir. İkinci etmotürbinal çıkıntıdan orta konka, üçüncüsünden ise üst konka oluşur. Dördüncü ve beşinci çıkıntılar füzyona uğrarsa konka suprema meydana gelir. Birinci girintinin inen kısmından etmoid infundibulum, hiatus semilunaris, orta meatus meydana gelirken, çıkan kısmından ise frontal reses gelişir. 2. girintiden süperior meatus, 3. girintiden ise suprema meatus oluşmaktadır. (9)

Onuncu haftada paranasal sinüslerin gelişimi maksiller sinüs gelişimi ile başlar. Birinci etmotürbinal çıkıntı inen kısmının posteriorundan ve maksillotürbinat çıkıntının süperiorundan maksiller sinüs gelişmeye başlar. Maksiller sinüs doğumda 6-8 cm³ hacimde hava ile doludur. Laterale doğru genişleyerek infraorbital kanal seviyesine kadar geçer. (10)

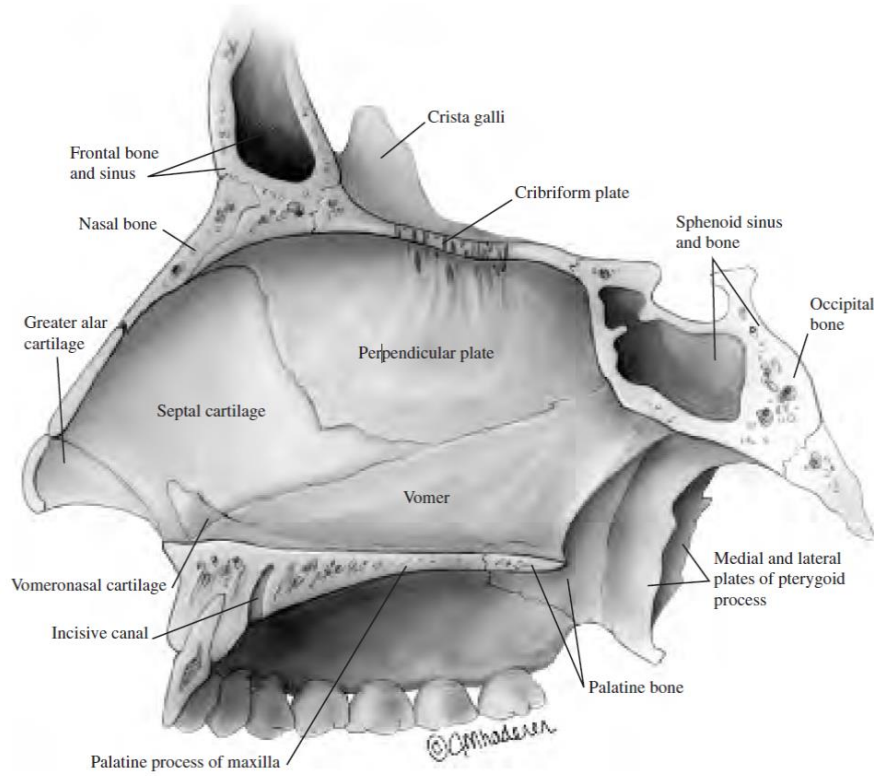
Üçüncü ayda lateral nazal duvarın olduğu çıkıntıdan etmoid hücreler oluşmaya başlar. İkinci etmotürbinal çıkıntının anteriorunda anterior etmoid hücreler, posteriorunda ise posterior etmoid hücreler meydana gelmektedir. Etmoid hücreler doğum sırasında mevcut olup pubertenin geç dönemine kadar pnömatize olmaya devam ederler. İlk dönemlerde anterior etmoid hücreler daha pnömatize iken, ilerleyen dönemlerde posterior hücreler bu gelişimi takip eder. (10)

Sfenoid sinüs lateral nazal duvardan gelişmez ve pirimer pnömatizasyonu yoktur. Presfenoid resesin gelişimiyle beraber sekonder pnömatizasyon görülür. Fetal gelişimin 3. ayında nazal mukoza kartilajinöz nazal kapsülün posterioruna doğru invajinasyona başlar. Presfenoid reses, kartilajinöz nazal kapsülün posteriorundadır. Fetal hayatın 4. ayının başında resesin posterosüperior kısmı nazal kaviteden tam olarak ayrılmaz. Beşinci ayda ise kartilajinöz konkavite (kartilajinöz konka) oluşup presfenoid resesi kapatır. Doğumda sfenoid sinüs, presfenoid gövde ve sfenoid konka arasında bulunur. Doğumdan sonra inferior ve posteriora doğru genişler. Doğumdan sonra 2-3. yıllarda araya giren kıkırdak rezorbe olur ve sfenoid sinüs kavitesi oluşur. Presfenoid reses, sfenoetmoid reses olarak adlandırılır. Sekiz - on yaşlarında gerçek sinüs hacmine ulaşır.

En son gelişen paranasal sinüs frontal sinüstür. Dördüncü ayda frontal resesin meydana gelmesinden sonra oluşmaya başlar. Doğum esnasında görülmezler. İki yaşından sonra gelişimi başlar ve radyolojik olarak 5-6 yaşlarında görülebilir duruma gelir. Yirmili yaşlarda gelişimini tamamlar. (11)

2.2. NAZAL KAVİTENİN ANATOMİSİ

Nazal kavite nares ve koana arasında septum ile iki kaviteye ayrılmıştır. Nazal septum gelişiminden sonra nazal kavite sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır. Septum hem fonksiyonel hem de estetik açıdan önemlidir. Burnu destekleyen en önemli yapıdır. Nares ile nazal vestibüle bağlanmaktadır. Cilt ile kaplı bu alanda folikül, burun kılları ve sebace glandlar bulunmaktadır. Vestibül, arkasında limen nazi ile sınırlıdır. Nazal cilt ve mukoza sınırı burun içinde değişik mesafelerde meydana görülür. Cilt ve mukoza dokular arasındaki renk farkından ayırt edilebilir. Hem nazal septum hem de üzerini kaplayan mukoza hava akışının düzenlenmesinde önemli rol üstlenmektedir. Nazal kavite medial duvarını kartilaj ve kemik segmentten oluşan septum oluşturmaktadır. Burun kartilaj yapıları üst ve alt lateral kartilajların da birleşimiyle beraber kuadrangüler kartilajdan meydana gelir. Septal kartilaj süperiora üst lateral kartilaj ile sınırlandırılmıştır. Anteriorda alt lateral kartilajın medial krusu bulunmaktadır. İneriorda nazal spin üzerine oturmaktadır. Septumun kemik kısmını vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler plate'i oluşturmaktadır. Perpendiküler plate, kemik septumun anterior ve süperior kısmında bulunur. Vomer ise perpendiküler plate in posteriorunda yerleşir. Vomerin anteriordaki uzun kenarı septal kartilaj ve perpendiküler plate ile eklem yapar. Septumun inferior sınırı palatin kemik ve maksilla ile ilişkilidir. Nazal kavite tabanını; premaksilla, maksilla ve posteriorda palatin kemiğin horizontal kısmı oluşturmakta posteriorda yumuşak damak ile devam etmektedir. Nazal kavite, posteriorda koana ile nazofarenks ve farenks ile bağlantılı iken, anteriorda nares ile dış ortama açılmaktadır. (12)



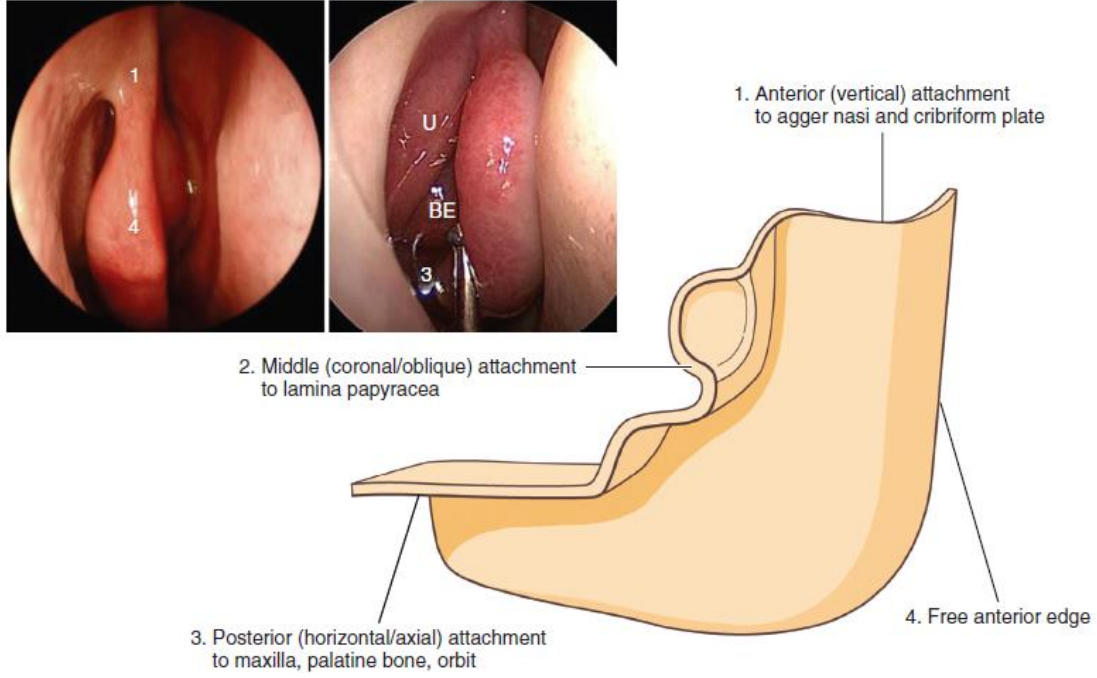
Şekil 3. Kemik ve kartilaj septumun lateral şematik görünümü (Surgical Anatomy of Paranasal Sinuses, M.Pais Clemente dan alınmıştır.)

2.2.1. Lateral Nazal Duvar Anatomisi

Lateral nazal duvar; kompleks anatomik yapıları barındıran ve klinik olarak önemli bir alandır. Kabaca 3 bölgeye ayrılabilir. Anteriorda lakrimal kemik ve maksillanın frontal prosesi, ortada etmoid labirent, maksilla ve inferior konka, posteriorda palatin kemiğin perpendiküler plate'i ve sfenoid kemiğin medial pterygoidi bulunur. Bu sekiz kemik yapı kendi içinde eklem yapar. Konkalar intrauterin 5. ayda kıkırdağın ossifiye olması ile meydana gelir. İnférieur, orta ve süperior konka destek sağlayan ince kemik yapıya sahiptir ve üzeri mukoperisteum ile kaplıdır. İnférieur konkanın anterior ucunda skuamöz epitel, diğer yüzlerinde ise yalancı çok katlı silyalı epitel bulunur. Silyalar mukozanın sürekli hareketli olmasını, burun içindeki mukus tabakasının temizlenmesini ve üst solunum yollarının filtreleme fonksiyonunun yerine getirilmesini sağlar. Ayrıca burunda nem içeriğinin korunmasına yardımcı olur. Konkalar nazal kavite içerisindeki alanı arttırarak hızlı bir şekilde havanın ısıtılmasını sağlar. (13)

Orta konka, kıvrık şekilli bir anatomik yapıdır. Orta konka bazal lamellası, lateral nazal duvar ve kafa tabanı ile ilişkilidir. Orta konka anteriordan posteriora doğru kabaca 3 alandan oluşmaktadır. Birinci kısım sagittal planda nazal endoskopi sırasında görülen vertikal

kısım, süperiorde kribriform plate, anteriorda ager nazi (AN) ile ilişkilidir. İkinci kısım koronal planda orbita medial duvarı ile ilişkili oblik kısımdır. Üçüncü kısım posteriorda aksiyel planda lamina papyrisea, maksilla ve palatin kemiğin perpendiküler prosesi ile ilişkilidir. Oblik kısım yani 'ground lamella' konkanın cerrahi sırasında gerekirse çıkarabileceğimiz kısımdır. Konkanın vertikal ve horizontal kısımlarında hasar meydana gelirse konka lateralize olur ve posterior etmoid kompleks ve/veya orta meatusta skar gelişir. (14)



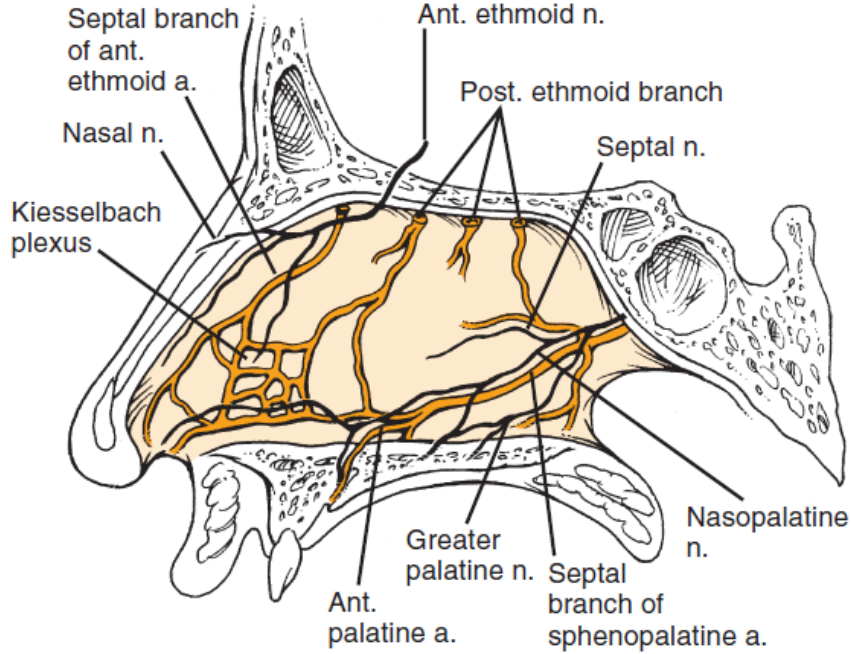
Şekil 4. Sağ orta konkanın şematik görünümü. U:unsinat proses, BE: etmoid bulla (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

2.2.2. Nazal Kavitenin Kanlanması ve Sinirsel İnnervasyonu

Nazal septumun kanlanması ve sinirsel innervasyonu mukoperiostal ve mukoperikondriyal alandan olmaktadır. Arteriyel beslenme, internal karotis arterin oftalmik dalı ve eksternal karotis arterin maksiller ve fasyal dalları ile olmaktadır. Oftalmik arterden köken alan anterior etmoid arter ve posterior etmoid arter nazal septumun süperiorunda anastomoz yapar. Septumun posterior ve inferior kanlanması eksternal karotis arterden kaynaklanan sfenopalatin arter sayesinde olmaktadır. Kaudal septumun arteriyel beslenmesini süperior labial arterin septal dalı sağlamaktadır.

Otonomik ve sensöriyel sinirler yaygın bir innervasyon ağına sahiptir. Vasküler tonus, konkada konjesyon ve nazal sekresyon otonomik sinir sistemi ile kontrol edilir. Presinaptik parasempatik sinir fasyal sinirin greater süperfisyel petrosal dalı aracılığı ile sempatik lifler ise

karotis etrafındaki pleksustan gelerek vidian siniri yapar ve sfenopalatin gangliyondan sonra postganglionik sinir olarak nazal mukozanın otonomik innervasyonunda görev alır. Trigeminal sinir ise nazal mukozada sensöriyal innervasyonu sağlar. Ağrı, sıcaklık ve dokunma hissini algılar. (15)

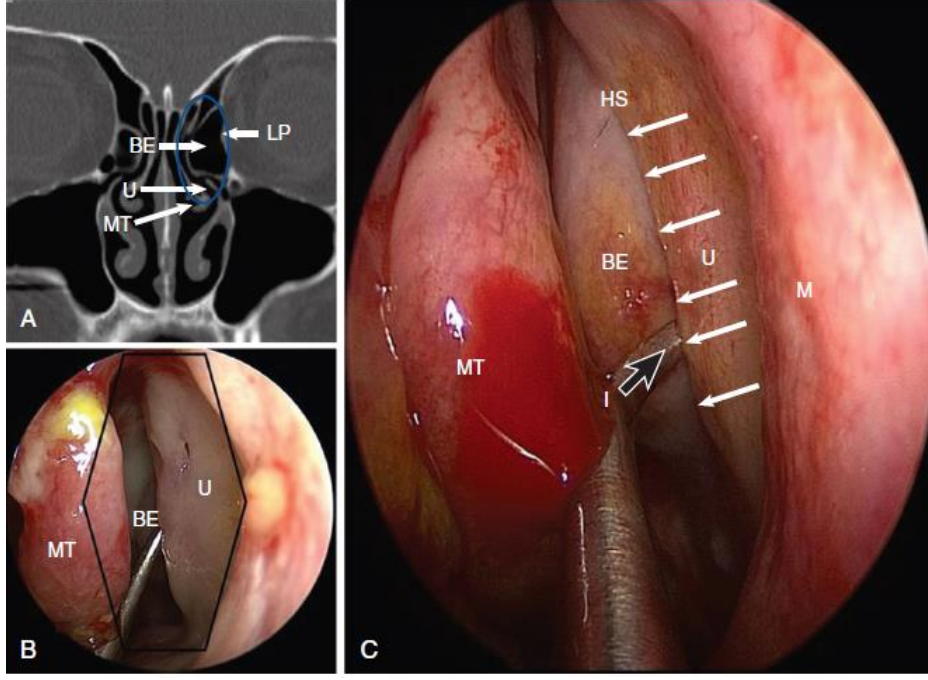


Şekil 5. Nazal septumun arteriyel kanlanması ve sinir innervasyonu (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

2.3. PARANAZAL SİNÜS ANATOMİSİ

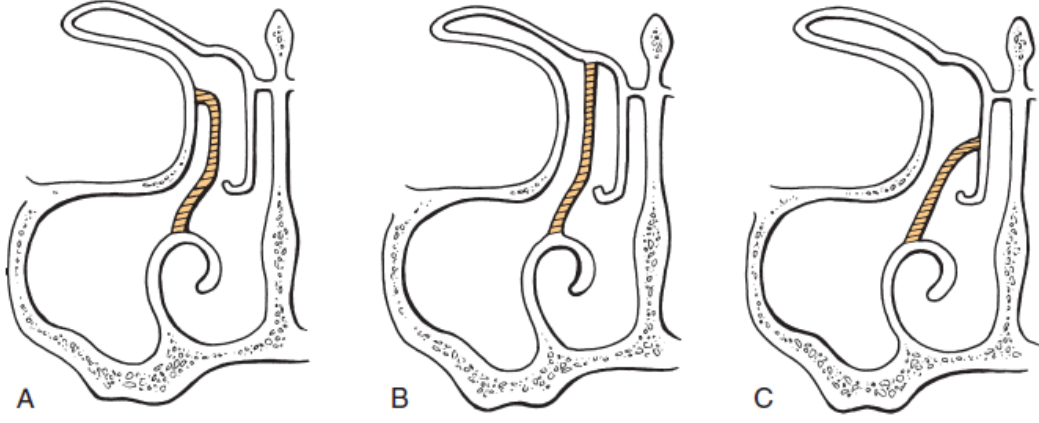
2.3.1. Osteomeatal Kompleks

Osteomeatal kompleks (OMK), anatomik yapıdan ziyade fonksiyonel bir yapıdır. Etmoid, frontal ve maksiller sinüs için drenaj ve ventilasyon yeridir. Bu alanın enflamasyonunda anteriorda yer alan sinüslerde anatomik ve fonksiyonel obstrüksiyon görülür. Cerrahi ve medikal tedaviler, sıklıkla OMK deki obstrüksiyonu ortadan kaldırarak sinonazal fonksiyonların iyileştirilmesini amaçlar. OMK'in tam olarak sınırları net olmamakla birlikte kabaca orbita medial duvarı ve orta konka arasındadır. Osteomeatal kompleks, etmoid infundibulum, uncinat proses (UP), hiatus semilunaris (HS), anterior etmoid hücreler ve anterior etmoid, frontal ve maksiller sinüs ostiumlarının ilişkili olduğu alanı ifade eder.



Şekil 6. Sol osteomeatal kompleks görünümü (mavi halka), LP: lamina paprisea, MT: orta konka, BE: etmoid bulla, U:unsinat proses, **A.** Koronal BT kesiti **B.** Endoskopik görünüm **C.** Sol orta meatus M: maksiller line HS: hiatus semilunaris, etmoid infundibulum (siyah ok) (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

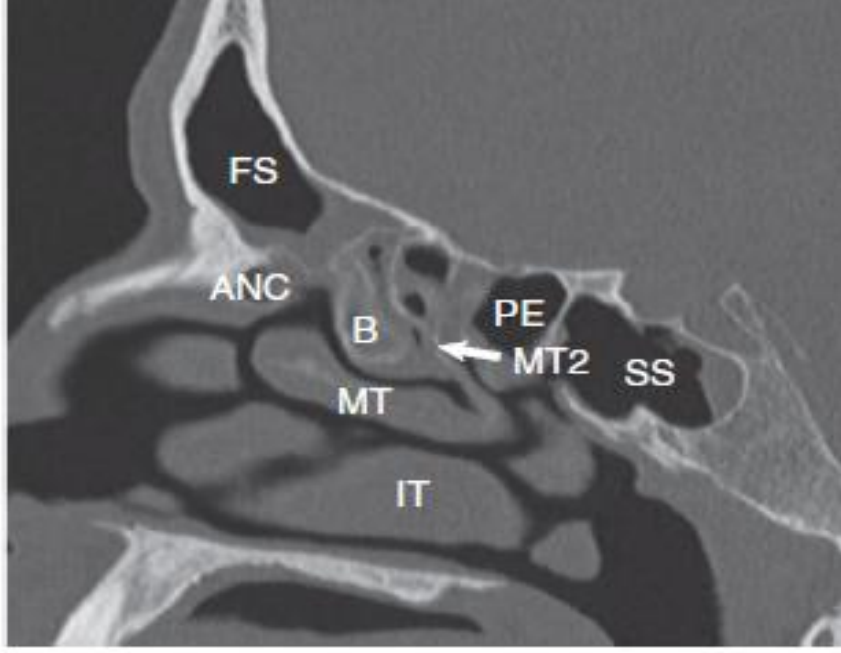
Unsinat proses, orta konka medialize olduğunda karşımıza çıkan ilk yapıdır. Lateral nazal duvarda anterosüperiordan posteroinferiora uzanan kemik ve üzerindeki mukozadan oluşan orak şeklinde anatomik yapıdır. Sagittal düzlemde uzanıp, etmoid infundibulumun medial duvarını oluşturur. Etmoid infundibulum, medialde unsinat proses ve lateralde sınırları lamina papriseanın oluşturduğu anterior sinüslerin drene olduğu 3 boyutlu huni şeklinde yapıdır. Maksiller sinüs etmoid infundibulumun 45 derece açıyla alt kısmına, frontal sinüs ise üst kısmına drene olur. Hiatus semilunaris, unsinat proses serbest kenarı ve etmoid bulla arasında iki boyutlu bir yarıktır. Aynı zamanda orta meatusu infundibulumla bağlar. Unsinat prosesin süperiordaki bağlantı yeri frontal sinüs drenajını etkilemektedir. Lamina paprisea, orta konka veya kafa tabanı unsinatın süperiordaki yapışma yerleri arasındadır. Unsinat prosesin süperior kısmı kafa tabanı veya orta konkaya tutunursa, frontal sinüs infundibulumun süperioruna drene olur. Bununla birlikte UP üst kısımda laterale yönelir ve orbita medial duvarına yapışırsa kör sonlanan recessus terminalis ortaya çıkar ve sinüs orta meatusa drene olur. UP in posteroinferior uzantısı fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde (FESS) maksiller sinüs doğal ostiumunu bulmak için çıkarılmalıdır. (14)



Şekil 7. Unsinat prosesin süperiordaki yapışma yerleri **A.** Lamina papyrea **B.** Etmoid tavan **C.** Orta konka (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

2.3.2.Etmoid Sinüs Anatomisi

Etmoid sinüs önemli yapılarca çevrelenen bir labirenttir; orbita medial duvarı lateral sınırını, sfenoid sinüs posterior sınırını, anterior kranial fossa ise süperior sınırını oluşturmaktadır. Etmoid kemiğin orta hattaki vertikal parçası süperiorda krista galli, inferiorda nazal septumun perpendiküler parçası olarak devam eder. Etmoid çatı, kafa tabanının en ince kısmı olan kribriform plate ve kribriform tabakanın lateral lamellası ile eklem yapar. Lateral lamellanın uzunluğu kribriform tabakanın etmoid çatı ile ilişkisine bağlı olarak değişmektedir. Bu ilişki Keros sınıflaması ile değerlendirilir. Keros tip 1 söz konusu olduğunda kribriform tabaka etmoid çatının 1-3 mm aşağısında bulunur. Bu durumda lateral lamella ya çok kısadır ya da hiç gelişmemiştir. Keros tip 2’de, mesafe 4-7 mm’dir. Keros tip 3 de ise mesafe 8-16 mm dir. Kribriform plate seviyesi endoskopik sinüs cerrahisi açısından önemlidir. Düşük seviyede olması beyin omurilik sıvısı (BOS) fistülü gelişmesi açısından yüksek risk taşımaktadır. Etmoid sinüsler, beş kemik bölme tarafından ayrılmıştır. Bu yapılar anteriordan posteriora doğru; uncinat proses, etmoid bulla, grand veya bazal lamella, süperior konka veya suprema konka olarak sıralanır. (16) Etmoid hücreler bazal lamella aracılığı ile anterior ve posterior etmoid hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Anterior etmoid hücreler orta meatusa drene olurken, posterior etmoid hücreler süperior meatusa drene olur. Etmoid hücreler bazen bitişindeki sinüslere maksiller sinüse (Haller hücresi veya infraorbital hücre), frontal recess (frontal, suprabulbar, frontobulbar, supraorbital hücre), sfenoid sinüse (Onodi hücresi veya sfenoetmoid hücre) pnömotize olarak drenajı etkileyebilir. (14)



Şekil 8. BT sagittal kesit ANC: Agger nazi hücresi, FS: Frontal sinüs, İT: Alt konka, SS: sfenoid sinüs, MT: Orta konka (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

Etmoid bulla, en büyük ve en öndeki anterior etmoid hücredir. Unsinat prosesin posteriorunda ilk karşımıza çıkan anatomik yapıdır. Etmoid bullanın kafa tabanına yapışan kemiksi lameline bulla lamella denilmektedir. Etmoid bullanın lateral duvarını orbitanın medial duvarı oluşturmaktadır. Suprabullar veya retrobullar recess drene olur. (Suprabullar recess ve retrobullar recess birlikte sinüs laterali oluşturur.) Suprabullar recess ve retrobullar recess hücreden ziyade bir yarıktır. Sınırlarını süperiorda etmoid çatı, lateralde lamina paprisea, inferiorda etmoid bullanın çatısı, posteriorda bazal lamella oluşturmaktadır.

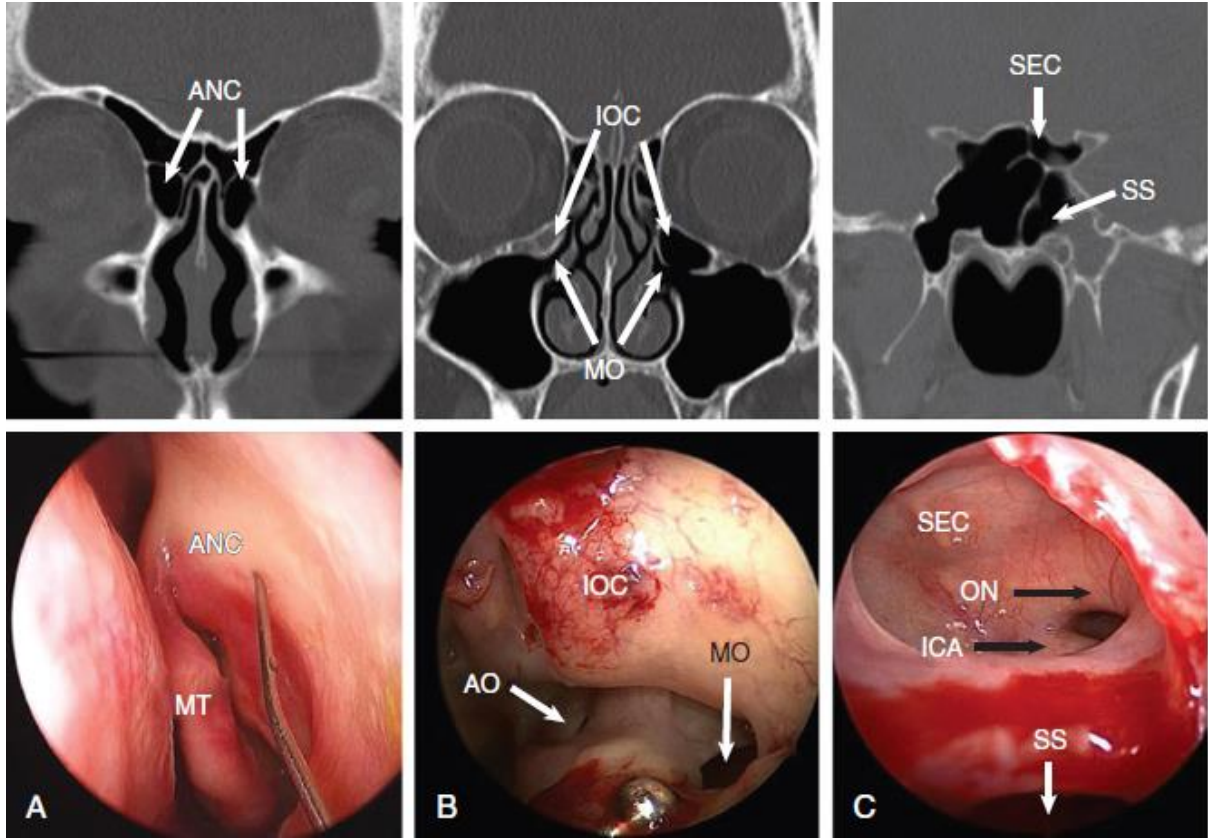
Agger nazi (AN), orta konkanın lateral nazal duvara yapıştığı yerde etmoid kompleksteki kemik tümsektir ve pnömotize olduğu zaman agger nazi hücresi denilmektedir. Bütün etmoid hücrelerden daha önde yerleşmektedir. %98.5 oranında bilgisayarlı tomografide (BT) de saptanmaktadır. (17)

Agger nazi hücresi, frontal sinüs cerrahisinde önemli rol oynamaktadır. (18) Süperiora frontal sinüse doğru pnömotize olursa endoskopik muayenede yanlış yönlendirebilir. Cerrahi sırasında agger nazinin parsiyel rezeksiyonu postoperatif dönemde iatrojenik frontal recess obstrüksiyonuna neden olabilir.

İnfracorbital etmoid hücre (İEH), önceden Haller hücresi olarak adlandırılan hücredir ve anterior etmoid hücrenin orbita tabanına doğru pnömotize olması sonucunda oluşmaktadır. Maksiller sinüs ostiumuna yakın duvarı tam olarak rezeke edilmezse ödem postoperatif

iatrojenik maksiller sinüs ostiumunda obstrüksiyona neden olabilir. Bu hücrenin lateral duvarı infraorbital kanala yakın seyredeceğinden cerrahi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Posterior etmoid sinüs, sayıları bir ile beş arasında değişen ve süperior veya suprema metusa drene olan hücre gruplarından oluşmaktadır. Lamina paprisea ve sfenoid sinüs anterioruna doğru pnömotize olabilirler. Sfenoetmoid hücre (Onodi hücresi), posterior etmoid hücrenin süperior ve laterale doğru genişlemesiyle oluşmaktadır. İnternal karotis arter (İKA) ve optik sinir bu hücre içerisinde bulunabilir. (14)



Şekil 9. A. ANC (Agger nazi hücresi), orta konka anteriorunda BT koronal kesit, endoskopik görünüm B. IOC: infraorbital etmoid hücre (Haller hücresi), MO: Maksiller sinüs ostiumu, AO: Aksesuar ostium C. SEC: Sfenoetmoid hücre (Onodi hücresi), ON: Optik sinir, ICA: İnternal karotis arter (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

2.3.3. Maksiller Sinüs Anatomisi

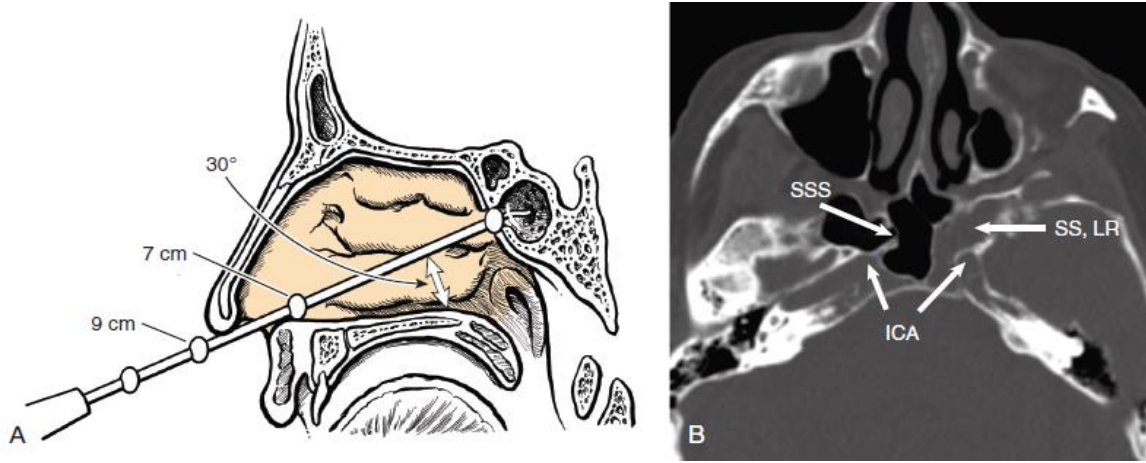
Maksiller sinüs, maksiller kemik içerisinde yer alır. En büyük paranasal sinüştür. Anterior duvarını maksillanın fasyal yüzeyi, posterior duvarını infratemporal fossa, medial duvarını nazal kavitenin lateral duvarı, tabanı alveolar process, tavanını ise orbitanın tabanı oluşturmaktadır. İnfracorbital sinirin içinde seyrettiği kemik kanal %14 oranında dehissans olarak izlenir. Maksiller sinüs doğal ostiumu infundibulumun 45 derece inferioruna doğru drene olur. (19) Doğal ostium, %10 oranında infundibulumun süperior 1/3 ünde, %25 orta 1/3 ünde ve %65 inferior 1/3 ünde bulunmaktadır. (20) Doğal ostium eliptik şekilli olup aksesuar ostium yuvarlaktır. %10 oranında aksesuar ostium fontanelde bulunur. (19) Lateral nazal duvarda kemik yapısının olmadığı alana fontanel denilmektedir. Unsinat proses anteriorunda kalana anterior fontanel, posteriorunda kalana posterior fontanel denir. Aksesuar ostiumla doğal ostium karıştırılmamalıdır. Çünkü fizyolojik olarak mukus drenajı doğal ostiuma doğru olmaktadır. %2 oranında birinci ve ikinci molar diş kökleri maksiller sinüs içerisinde açıktadır. (21) Maksiller sinüs arteriyel kanlanması infraorbital ve sfenopalatin arterin lateral dalları, majör palatin arter aracılığı ile olurken, venöz dönüş fasyal ven, pterygoid pleksus ve internal juguler vene olmaktadır. Sinüsün innervasyonu ise anterosüperior ve posterosüperior alveolar sinir yoluyla olur. (22)

2.3.4. Sfenoid Sinüs Anatomisi

Sfenoid sinüs, en posteriorda bulunan paranasal sinüştür. Sinüs ostiumu sfenoetmoid recess'e açılır. Bu recess, süperior konkanın medial ve posteriorunda, nazal septumun medialinde ve sfenoid sinüs anterior duvarında bulunmaktadır. Sinüs ostiumu, yaklaşık anterior duvarının üst ve orta 1/3 birleşme yerinde ya da orta 1/3 kısmında yerleşmiştir. %83 oranında sinüs ostiumu üst konkanın posteromedialinde bulunurken %17 sinde ise lateralde yerleşmiştir. Sfenoid septum orta hattın bir tarafa doğru ilerleyerek sinüsü iki asimetric boşluk olarak böler. (23) Ostium nazal spinden 30-34 derece açı yapacak şekilde ortalama 7,1 cm (6,2-8 cm) mesafede yerleşimlidir. (24) Sfenoid sinüs, internal karotis arter (İKA), optik sinir ve kafa tabanı gibi birçok önemli yapı ile çevrilidir. Sinüsün süperior kısmında anterior kranial fossa, optik kiazma, lateral duvarda orbital apeks, optik kanal ve internal karotid arter'inde bulunduğu kavernöz sinüs, posteriorunda klivus ve baziller arter ve inferiorunda nazofarinks ve nazal fossanın posterior duvarı yer alır. İKA, sfenoid sinüs lateralinden kavernöz sinüse doğru ilerlerken %65 oranında sinüs lateralinde çıkıntı oluşturur. %25 oranında İKA'ı sfenoid sinüsten ayıran kemik yapıda parsiyel açıklık bulunabilir. Optik sinir %40 oranında sfenoid sinüs içerisine çıkıntı oluşturabilir. Aynı zamanda %6 oranında optik sinir üzerinde açıklık görülebilir. (21) Eğer sinüs hacmi artarsa İKA, vidian sinir (VS), optik

sinir (OS), ve maksiller sinir sinüsün içine dahil olabilir. Sfenoid sinüs, pnömotizasyon derecesine göre konkal (%3), presellar (%11) ve sellar (%86) olmak üzere üçe gruba ayrılır. (25).

Sfenoid sinüs gelişimi 20 yaş civarında tamamlanır. Sellar ve konkal tip çocuklarda daha sık görülür. Sellar tip pnömotizasyon durumunda sfenoid sinüs üst duvarında sella tursica sinüs içine doğru bombelik yapar. Sfenoid sinüsün posterior duvarı klival duvar olup sinüsün en kalın duvarıdır.



Şekil 10. A. Nazal spin 30-35 derece açı ile sfenoid sinüs uzaklığı 6,2-8 cm **B.** BT aksiyel kesit SSS: intersfenoid septum, LR: lateral reses (Cummings Otolaryngology 6 th edition dan alınmıştır.)

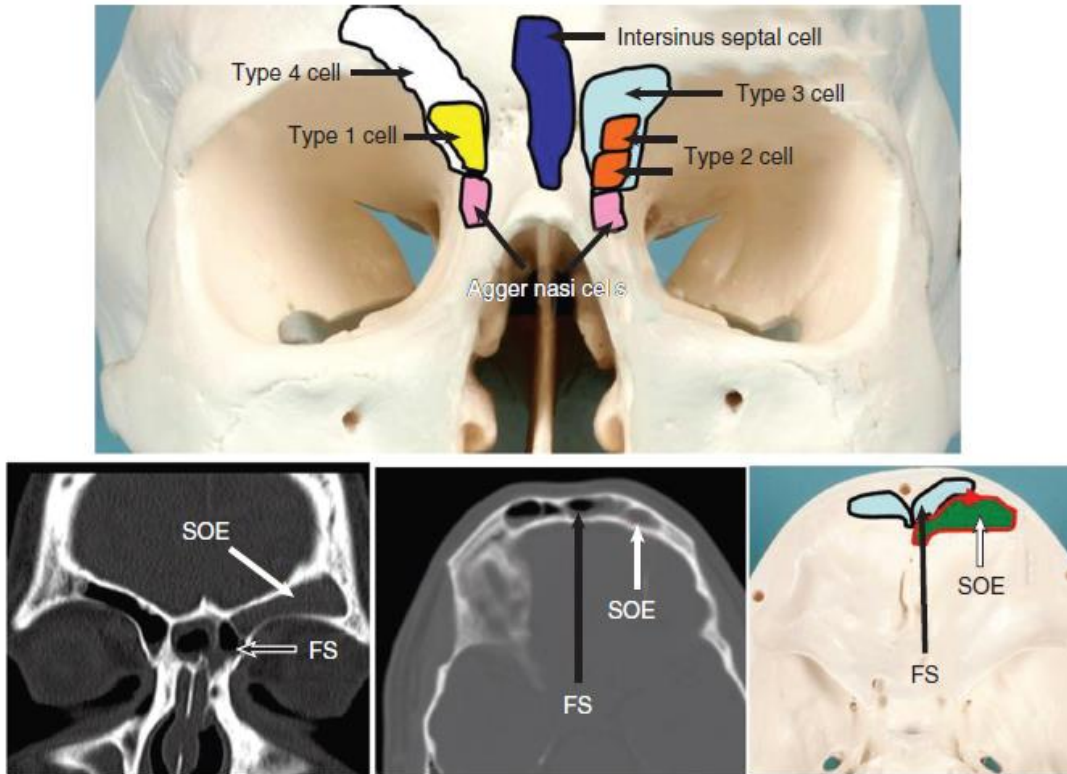
2.3.5 Frontal Sinüs Anatomisi

Frontal sinüs embriyolojik olarak anterior etmoid hücrelerinden oluşur. Frontal sinüsün büyüklüğü havalanmasına bağlı olarak değişmektedir. %5 oranında hiç bulunmayabilir. Frontal sinüs, posterior duvarında anterior kranial fossa, inferior duvarında ise supraorbital çatı ile komşudur. Sinüs ostiumu sinüs tabanının posteromedialinde bulunmaktadır. Frontal sinüs ostiumu, kanal veya tüp gibi bir oluşumdan ziyade en dar yeri internal frontal ostiumun olarak adlandırılan kum saati gibi bir yapıdır. Sıklıkla frontal resese daha az sıklıkla infundibulumla drene olur. (16) Messerklinger ilk kez 1955 yılında frontal sinüsteki mukosilyer hareket paternini tanımlamıştır. Mukus, medialde sinüs çatısına, süperiorde medialden laterale ve inferiorda da lateralde mediale doğru taşınarak resesin lateraline ilerler. Bu mukusun %40-60'ı frontal reses medialinden tekrar sirkülasyona girer. Frontal reses sınırlarını medialde orta konkanın anterior sınırı, lateralde lamina paprisea oluşturmaktadır. Frontal sinüs drenaj yolu, çevreleyen etmoid hücreler ve unsinat prosesin

pozisyonuna göre değişkenlik gösterir. Agger nazinin aşırı pnömotizasyonu veya etmoid bullanın durumu sinüs drenajını etkileyebilir. Aynı zamanda unsinat prosesin süperior kısmının yapışma noktası da frontal sinüs drenajını etkileyen parametrelerdendir. (26)

En sık görülen durum, unsinat prosesin süperior kısmının laterale doğru lamina papriseaya yapıştığında unsinat proses ile orta konka arasında etmoid infundibulum medialinde orta meatusa drene olduğu durumdur. Sinüs hastaların %88 inde unsinat proses medialinden drene olurken, %12 sinde drenaj yolu lateraldedir.

Kuhn, frontoetmoid hücrelerin frontal resese göre pnömotizasyonu değerlendirip hücreleri sınıflandırmıştır. Frontal hücreler, frontal reses anterioruna, suprabullar, supraorbital etmoid, ve frontabullar hücreler frontal reses posterioruna doğru uzanır. Frontal reses etrafındaki bu hücrelerin havalanma dereceleri frontal sinüs drenajı ile ilgili sorunları beraberinde getirebilmektedir.(17)



Şekil 11. Frontal hücrelerin dört tipinin baş iskeleti üzerindeki gösterimi, SOE: Supraorbital etmoid hücrenin BT aksiyel, koronal kesiti ve baş iskeleti üzerindeki görünümü

Kuhn tip 4 hücreleri frontal sinüs içinde izole frontal reses ile ilişkisi olmayan hücreler olarak tanımlasa da yeni görüntüleme teknikleri sayesinde çoğu tip 4 hücrenin frontal resese drene olduğu gösterilmiştir. Wormald sınıflamayı modifiye ederek tip 4 hücreyi frontal sinüs yüksekliğinin yarıdan fazlasını kaplayan, tip 3 hücreyi ise yarıdan az pnömotizasyonu olan hücreler için önermiştir. (27) Supraorbital etmoid (SOE) hücre, etmoid bir hücrenin frontal

sinüs posterioruna ve süperiora sinüs çatısına doğru pnömotize olması ile meydana gelir. Bu hücrenin varlığında BT de koronal kesitlerde sinüs içerisinde septum görünümü olur. Frontal ostium SOE hücre ostiumun anteriorunda yer alır.

2.3.6. Paranasal Sinüs Bölgesinde Anatomik Varyasyonlar

Konka büllosa, agger nazal hücreleri, infraorbital hücre (Haller hücresi), sfenoetmoid hücre (Onodi hücresi) paranasal sinüs bölgesinde görülebilecek anatomik varyasyonlardır. Konka büllosa, orta konka içinde pnömotize alan bulunmasıdır. Konka büllosanın içi solunum epiteli ile kaplı olup ostium ile frontal resepe, lateral sinüse veya hiatus semilunaris drene olur. Bu durum orta konkanın normalden daha geniş olup osteomeatal komplekste obstrüksiyon oluşturmaya neden olabilir. Hastanın herhangi bir şikayeti yoksa ve insidental olarak saptanmışsa ileri araştırma gerektirmez. Yüz yetmiş iki hastanın koronal BT lerinin incelediği bir çalışmada konka bullosa saptanan hastaların %28'inde eşlik eden bir sinüs patolojisi olduğu, %26'sında ise herhangi bir şikayetin olmadığı izlenmiştir. (28) Unsinat prosesin pnömatize olması nadir görülür ve osteomeatal komplekste obstrüksiyona neden olabilir. Aynı zamanda pnömotize süperior konka ve inferior konka bullosa da nadir olarak görülmektedir.

2.4.NAZAL KAVİTE FİZYOLOJİSİ

Nazal kavitenin solunum, koruma ve koku alma gibi üç temel fonksiyonu bulunmaktadır. Nazal kavite yüzeyi düz bir yapıdan ziyade girinti ve çıkıntılı anatomik yapıya sahiptir. Bu girintili ve çıkıntılı anatomik yapı havanın nazal kavite içerisinde silyalı mukoza ile daha fazla temas ederek daha fazla nemlenmesini ve filtre edilmesini sağlar.

2.4.1. Solunum

Nazal kavite ve paranasal sinüs mukozası damardan zengin olması havanın alt solunum yollarına iletilmeden önce ısıtılması ve nemlendirilmesini sağlar. Böylece alveol düzeyinde gaz değişimi kolaylaştırılır. Nazal kaviteye alınan havanın nem oranını %85'e kadar yükseltilecek havanın üst solunum yolu mukozası yüzeyindeki kurutucu etkisi de azaltılır.

Türbülans hava akımı solunum fizyolojisinin temelini oluşturmaktadır. Türbülans hava akımı, yavaş hava akımlarında bile nazal kavitenin birçok yerinde gerçekleşirken, hava akımı hızlandıkça artmaktadır. (29) Havanın nazal mukozalarla temasının artması, burnun koku alma ve koruyucu görevleri, bu türbülans sayesinde gerçekleşmektedir. Ana hava akımı orta konka ön ucundan orta meatusa doğru yönelimle oluşmaktadır.

Nazal direnci; nazal vestibül, nazal valv ve konkalar olmak üzere üç yapı meydana getirir. Nazal vestibül bu direncin 1/3 ini oluşturmaktadır. Nazal valv pasajın en dar olduğu

yer olup direnç en yüksek buradadır. Alt konkanın ön ucundaki sinüzoidler de nazal dirençte en etkili kısımlardır. (30)

Nazal kavite submukozası zengin damar ağına sahiptir. Alt konka yapısında bulunan sinüzoidler çok sayıda küçük damar ağından oluşmaktadır. Bu dokunun genişlemesi ile konjesyon meydana gelir. Sempatik sistem, vazokonstriktör etki yaparak dekonjesyonu sağlamada majör etkilidir. Parasempatik sistem nazal sekresyonu uyararak artırır. (30)

Nazal hava akımı sadece otonomik sinir sisteminden değil aynı zamanda nazal döngü, baş ve vücut pozisyonu, egzersiz ve nitrik oksitten de etkilenir. Nazal döngü popülasyonun %80'inde görülen yarım saat-3 saat arasında değişen konjesyon-dekonjesyon değişimidir. Direnç ve hava akımı her iki nazal kavite arasında değişse de toplam direnç ve hava akımı değişmez. Vücut pozisyonu da göreceli olarak venöz basıncı etkileyerek hava akımını etkileyebilir. (30) Nitrik oksit (NO), kan akımı ve mukus sekresyonu düzenlenmesinde etkilidir. Dekonjesyonda artmış nazal akımda NO akciğerlere geçer ve burada vazodilatatör etki gösterir.

2.4.2. Koruma

Sinonazal mukozada epitelin altında damarlar ve glandlar kadar lenfosit, plazma hücreleri, makrofajlar da yer alır. Hava akımı sırasında büyük partiküllü maddeler nazal kavite içerisindeki kıllar ve tüyler tarafından tutulurken, daha küçük partiküller ise türbülant hava akımı sonucu nazal mukus ile mukozaya yapışır. (16) Mukosilyer klirens, solunan havadaki patojen ve parçacıkların burun ve paranazal sinüsten atılmasını sağlar. Uzamış mukosilyer aktivite tekrarlayan sinüs enfeksiyonlarına sebep olur. Bu durum genelde primer veya sekonder siliyer disfonksiyona bağlıdır. (31)

Nazal mukoza dış çevreden bakteri, mantar ve virüslerle karşılaşır ve bunun sonucunda sınırlı bir immünolojik cevap oluşur. Bu immünolojik cevap doğuştan veya edinsel immunité sayesinde gerçekleşir. (32) Nazal mukozada antimikrobiyal etkili peptidler ve enzimler bulunmaktadır. Fagositozda etkili nötrofil ve makrofajlar savunmayı sağlar. Epitel ve fagositer hücreler kendinden olmayan hücreleri patojen ile ilişkili moleküler pattern (PAMPS) ile tanırlar. Böylece bu patojenlere bağlanarak fagositozu kolaylaştırırlar. Birinci basamakta oluşan etki kuvvetliyse edinsel immün cevap ortaya çıkar. (33) Edinsel immün cevap, fagositik antijen sunucu hücrelerden (APC) olan dentritik hücreler aracılığı ile gerçekleşir. Dentritik hücreler moleküler düzeyde patojenleri tanıyarak mukozal immunitéyi oluşturur. (34) Edinsel immün cevapta DCs ler antijenleri işleyerek T-helper (Th) hücrelerine sunar. T hücre, B hücre ve DC ler esas olarak nazofarenks lenfoid dokusunda etkin hale gelirler. Kan akışı ile beraber cevap oluşturacakları alana yönelirler. (32) PAMP uyarının

gücüne bağlı olarak sitokin cevabı değişir. Kuvvetli bir uyarı sonucunda oluşan Th1 cevabı, bakteri ve virüslere karşı güçlü, hücre aracılı sitotoksositeye neden olur. Zayıf bir uyarı sonucunda da Ig E, salgısal Ig A ve mast hücresi, bazofil ve eozinofillerden oluşan Th 2 cevabı oluşur. (35)

2.4.3. Koku Alma

Olfaktör nöroepitel, yalancı çok katlı prizmatik epitel yapısında olup kribriform plakta, septumun üst bölgesinde, üst ve orta konkada yer alır. Bu epitel, farklı en az 6 hücre tipinden oluşmaktadır. (36) Birinci hücre tipi, sinaps yapmadan nazal kaviteden beyne uzanan bipolar reseptör hücreleridir. Olfaktör reseptör hücreleri, nöroepitelin alt 2/3 ünde bulunur. Bu hücrelerin siliaları 9+2 mikrotübül düzeninde organize olmuştur. Siliaların toplam yüzeyi insanda 22 cm^2 dir. İkinci hücre tipi ise, destekleyici hücrelerdir. Bu hücrelerde daha çok mikrovilli bulunur. Bu hücreler mukus yapısının düzenlenmesi ve bipolar hücrelerin birbirinden ayrılmasını sağlarlar. Aynı zamanda sitokrom p-450 enzim sistemini içerirler. Üçüncü hücre tipi ise epitel yüzeyindeki mikrovilli hücreleridir. Destekleyici hücreler gibi yüzeyde mikrovilli bulunur. Fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Dördüncü hücre tipi, Bowman bezi kanallarını döşer. Beşinci ve altıncı hücre tipi ise bazal membran yakınında yerleşen bazal hücrelerdir. (37)

Olfaktör reseptör genleri insan genomunun yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Olfaktör reseptör proteinlerin çoğu guanin nükleotid bağlayan protein G_{olf} 'a bağlanır. (38) Adenilat siklaz enzimini aktive eder. İkinci haberci siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretilir. cAMP hücre içinde dağılıncaya siklik-nükleotid bağlı-iyon kanallarını ve Ca^{+2} bağlı K ve Cl kanallarını açarak hücrenin depolarizasyonunu gerçekleştirir. Bazı kokular siklik guanozin monofosfatı (cGMP) aktive eder.

Olfaktör reseptör hücreleri ektodermden gelişir. Bunlar 1. sıra nöron yerine geçerler ve hasar sonrası rejenerasyon yeteneğine sahiptir. İnsanlarda rejenerasyon yaş ve metabolik durumlar araya girdiği için nadiren tamamlanır.

Olfaktör sinirinin akson demeti, kribriform plak foraminaları arasından olfaktor bulbusa doğru ilerler. Her akson demeti içinde 50-200 adet hücre grubu vardır. Reseptör hücrelerden gelen aksonlar ikinci sıra (mitral ve püsküllü hücre) nöronlar ile sinaps yapar. Mitral ve püsküllü hücrelerin apikal dendritleri de bipolar reseptör nöronları ile sinaps yapar. Bu nöronların çoğu gama amino bütirik asiderjik (GABA) veya dopaminerjiktir. Buradan afferent sinyaller toplanarak olfaktor kortekste tamamlanır.

2.5. PARANAZAL SİNÜSTE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Paranasal sinüs ve nazal kavite patolojilerinin tanısında fizik muayenenin yanında endoskopik muayene ve görüntüleme tekniklerinden faydalanırız.

2.5.1. Konvansiyonel Radyografik Görüntülemeler

Paranasal sinüsleri görüntülemeye uzun yıllar boyunca ilk seçilecek görüntüleme yöntemi olmuştur. Maksiller ve frontal sinüs iyi değerlendirilebilirken, etmoid sinüs ve osteomeatal kompleks süperpozisyon nedeniyle doğru değerlendirilemeyebilir. Sinüs radyografileri; Waters, Caldwell, lateral ve submentoverteks görüntülerinden oluşmaktadır. Oblik incelemelerde orbital apeks, optik sinirin incelenmesi kolaylaşır. Konvansiyonel radyografiler hava-sıvı seviyesini gösterilebilir ama enflamasyonun derecesi değerlendirilemeyebilir. Paranasal sinüs hastalıklarında osteomeatal kompleksin öneminin anlaşılmasıyla beraber konvansiyonel radyografik görüntülemelerin yerini bilgisayarlı tomografi almıştır. Bilgisayarlı tomografide (BT) osteomeatal kompleks anatomisi daha doğru şekilde değerlendirilir. (39)

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT, günümüzde paranasal sinüs bölge değerlendirmesinde kullanılan standart görüntüleme yöntemlerindedir. Kemik, hava, hipertrofik mukozanın, paranasal sinüslerde ve nazal kavitede ayırımını sağlar. Aynı zamanda birçok tümörde Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) de tamamlayıcısıdır. BT, cerrahi sırasında yol göstermede ve cerrahi planlanmasında kullanılan önemli tetkiklerdendir. Birçok planda kesitsel inceleme sunmaktadır. Beyin ve etmoid çatı ilişkisi, orbita ve paranasal sinüs ilişkisini değerlendirmek için koronal kesitler tercih edilirken aksiyel görüntüleme; frontal, sfenoid ve posterior etmoid hücre patolojilerinde ve bu alanlara yönelik cerrahi düşünüldüğünde kullanılmalıdır. Aynı zamanda maksiller sinüs posterior duvarı da değerlendirilebilir. Sagittal kesitler, frontal resesi değerlendirmek için yardımcı olurlar. BT de çekim sırasında iyonize radyasyona maruz kalınmaktadır. Son 10-15 yılda radyasyon maruziyeti sonrası malignite gelişimi de dikkat çekmektedir. Bunun için çocuklarda BT çekimi açısından daha dikkatli olunmalıdır. (40) Konik ışın BT de geleneksel multi kesitsel görüntülemeye göre radyasyon oranı %50-70 oranında azaltılmaktadır. Konik ışın BT de maksillofasiyal alanda kemik doku daha iyi görüntülenirken, yumuşak dokuda kontrast tutulumu az olacağından yumuşak doku değerlendirmesinde yeterli değildir. (41) Rinosinüzit amacıyla çekilen BT de kontrastlı çekim önerilmez. İnflamatuvar durumlar, travma, mukosel, malignitelerde, orbita-sinüs ilişkisi, kranyum-sinüs ilişkisi, tümörün preoperatif ve postoperatif değerlendirilme, rekürrenslerde ve

radyoterapi sonucunda tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Neoplastik hastalıkların ve rinosinüzit komplikasyonunun değerlendirilmesinde kontrastlı çekim yapılabilir. Orbita, beyin ve retromaksiller alana uzanan tümörlerin değerlendirilmesinde kontrastlı incelemeler tercih edilmelidir. (42)

2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, rinosinüzite bağlı bölgesel ve intrakraniyal komplikasyonların değerlendirilmesinde, nazal kavite ve paranasal sinüs bölgesinde neoplastik hastalıkların tanısında kullanılabilir. BT ile kıyaslandığında normal anatomik yapıları ile inflamatuvar değişikliklerin ayırımında etkilidir. BT ve MRG tümöral lezyonlarda preoperatif cerrahi açısından yol göstericidir. MRG aynı zamanda çevre dokulardan orbita, kafa tabanı ve diğer intrakranial oluşumlara yayılım açısından yol göstericidir. MRG de kemik yüzeyleri optimal göstermediğinden endoskopik sinüs cerrahisi sırasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT dir. Aynı zamanda çoğu evreleme sisteminde de BT den faydalanılır. (43)

Nazal kavite ve paranasal sinüs tümörlerinin tanı, tedavi ve takiplerinde yumuşak doku değerlendirmesinde MRG önemlidir. Sekresyonun yoğunluğu, yağ oranı ve protein konsantrasyonuna göre MRG de sinyal değişiklikleri görülmektedir. Bu ayırım için özellikle T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemeler incelenir. Nazal kavite ve paranasal sinüste görülen malignitelerde yayılımı değerlendirmek için yağ baskılı postkontrast T1 ağırlıklı görüntülemelerle inceleme önerilir. (44)

2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron emisyon tomografi, onkolojik vakalarda kullanılan incelemelerdendir. Hastalığın evrelemesinde ve nodal metastaz araştırmasında tercih edilir. Özellikle uzak metastaz araştırmasında diğer görüntüleme yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir. Postoperatif süreçte veya radyoterapi sonrası takiplerde cerrahi alan değişiklikleri veya granülasyon dokusu ayırımını sağlar. (45)

Galyum sitrat taramaları ile özellikle osteomyelit tanı ve tedavi etkinliği değerlendirilmesinde kullanılır.

2.6. FONKSİYONEL ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ

2.6.1 Tarihçe

1901 de Hirschmann modifiye sistoskop kullanarak ilk kez sinonazal kavitenin endoskopik muayenesini yapmıştır. 1925 de Maltz nazal endoskoplari geliştirerek bunlari kanin fossa veya inferior meatusa yerleştirerek maksiller sinüsü incelemiş ve bu dönemde 'sinoskopi' terimini üretmiştir. 1960 lı yıllara kadar sahanın derinliği ve aydınlatmanın

yetersiz olması nedeniyle endoskop kullanımı fazla olmamıştır. Profesör H.H.Hopkins'in geliştirdiği çubuk optik sistemi ile bu engel aşılmıştır. Bu sistem, diğer endoskoplara göre ışık yoğunluğunu 6 kat arttırıp görüş alanını genişletmiştir. 1978 yılında Messerklinger paranazal sinüslerin mukosilyer düzenini ve lateral nazal duvar anatomisini skopları kullanarak ilk kez analiz etmiştir. Böylece yaygın enfeksiyonların nazal duvarda bulunan dar reseslere bağlı olarak oluştuğu, minör endoskopik işlemler ile temizlenebildiği ve doğal ostiumları genişleterek bu patolojinin doğal olarak regrese olabildiğini ortaya koymuştur. (46) 1978 de Messerklinger endoskopik gözlemlerini derleyerek yayımlamıştır.

Kennedy, Messerklinger'in kadavra üzerinde mukosilyer transport üzerine yaptığı video konferansı izlemesi üzerine Messerklinger'in endoskopik tanısal ve cerrahi tekniklerini gözlemlemek istemiştir. Erlangen'de Wigand'a ve Fulda'da Draf'a ziyaretlerde bulunmuştur. Bu gördüğü teknikleri kendi yöntemine katmak ve Karl Stroz ile cerrahi aletleri geliştirmek için fırsat sağlamıştır. Aynı zamanda osteometal kompleks ve etmoid sinüsleri değerlendirmek için BT nin düz filmlerden üstün olduğunu göstermiştir. Bu cerrahi tekniklere daha fazla odaklanarak bu yeni endoskoplara yapılan tanısal değerlendirmeleri 'fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi' (FESS) olarak tanımlamıştır. 1985 de Hopkins de endoskopik sinüs cerrahisi için ilk eğitim kursunu düzenlenmiştir.

2.6.2. Endoskopik Sinüs Cerrahisi Prensipleri

FESS, mukosilyer klirensi ve havalanmayı yeniden oluşturarak paranazal sinüs fonksiyonlarını iyileştirme amacıyla yapılmaktadır. Obstrüksiyon alanı tam olarak belirlenmelidir. Frontal ve maksiller bölgedeki sinüs hastalıkları osteomeatal kompleksin dar pasajlarındaki alanlardan kaynaklanır. Obstrüksiyona bağlı tıkanıklık oluşması, mukosilyer klirensin bozulmasına yol açar. Sekresyonların stazına bağlı olarak bakteriyel proliferasyon ve sekonder enfeksiyonlar meydana gelir. (46) Bu sebeple FESS, kritik alanlardaki minimal patolojiyi doğru tanımaya bağlıdır ve iyileşme oluncaya kadarki süreçte inflamasyon medikal olarak tedavi edilir.

Maksiller ve frontal sinüs farklı mukosilyer transporta sahiptir. FESS sırasında sağlam kemik ve mukozayı korumaya dikkat edilmelidir. Mukosilyer transport daima doğal ostiuma doğru olmaktadır. Sekonder ostium veya aksesuar ostium oluşturulması mukus klirensini düzeltmeyecektir.

FESS prensipleri kısaca; obstrüksiyonların ve enflamasyonun devam ettiği yerlerin endoskopik olarak ortaya konması, ventilasyonu yeniden sağlamak için çıkarılması gereken patolojik dokuların belirlenmesi, sağlam dokuların maksimum korunarak bu patolojik

dokuların çıkarılması, doğal ostiumun normal ölçüde genişletilmesi ve en önemlisi de bu prensiplerin her hastaya patolojisine uygun şekilde uygulanmasıdır.

2.6.3. Endoskopik Sinüs Cerrahisi Endikasyonları

Sinonazal hastalıklara bağlı gelişecek sekonder komplikasyonlarda, rinosinüzite bağlı periorbital subperiostal apse ve orbital apse, görme fonksiyonu açısından hızlı cerrahi drenaj yapılmalıdır. Sinüslerde obliterasyona neden olabilecek mukoseller sekonder olarak komplikasyonlara da neden olacağından cerrahisi yapılmalıdır. Orbita medial duvarını ekspanse eden masif nazal polipozisli hastalarda özellikle medikal tedaviye direnç durumunda semptomla bakılmaksızın endoskopik cerrahi girişim düşünülmez. (47) Endoskopik yapılan BOS rinore onarımında morbidite, açık cerrahiye kıyasla daha düşük, başarı oranı ise daha yüksektir. Allerjik fungal rinosinüzit, fungus topları ve invaziv fungal rinosinüzitte cerrahi olarak tedavi edilme endikasyonu bulunmaktadır. Kortikosteroid, antibiyotik ve antialerjen ilaçlara rağmen enflamasyonun devam ettiği kronik rekürren sinüzitte de cerrahi girişim düşünülmelidir.

Yoğun medikal tedaviye dirençli semptomatik nazal polipozis hastalar FESS den fayda görürler. Agresif postoperatif medikal tedavi eklendiğinde FESS'in poliplerin endoskopik olarak tekrar ortaya çıkma oranını düşürdüğü, tekrarlayan enfeksiyon sıklığı ve sinonazal semptomları azalttığı böylelikle yaşam kalitesini uzun sürede önemli ölçüde düzelttiği ortaya konulmuştur. Özellikle dirençli rinosinüzitle karakterize olan Samter triadının eşlik ettiği hastalarda FESS ve yoğun medikal tedaviyi takiben sinonazal ve bronkopulmoner semptomların azaldığı gösterilmiştir. Yaygın nazal polipozisli kistik fibrozisli hastalara da obstrüksiyona bağlı semptomları ve enflamasyonu azaltmak için FESS yapılması gerekebilir. (47)

Aynı zamanda osteom, antrokoanal polip, epistaksis kontrolü, yabancı cisim çıkarılması, optik sinir dekompresyonu, orbita dekompresyonu, paranazal tümör cerrahisi, kafa tabanı cerrahisi ve dakriosistorinostomi de endoskopik yapılabilecek cerrahi prosedürlerdendir.

2.7. NAZAL POLİPOZİS

2.7.1. Tanım ve İnsidans

Nazal polipozis, 'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012'ye göre bir hastalıktan ziyade kronik rinosinüzitin alt grubu olarak sınıflandırılmıştır. (1) Nazal kavite ve bir ya da daha fazla sinüste nazal mukozanın etkilendiği enflamatuvar bir

durumdur. Nazal polipozisle ilgili en erken raporlar M.Ö. 1000 yıllarına dayanır. Nazal polipozisin bildirilen prevalansı %0,2-4,3 arasında değişmektedir. Larsen ve Tos Danimarka da yıllık insidansını binde 0,627 tahmin etmişlerdir. (48) Nazal polip prevalansı Avrupa popülasyonunda %1-4,3 iken (49) Türkiyede prevalansı %2,7 dir. (50) Birkaç epidemiyolojik raporda farklı tanı yöntemleri kullanıldığından dünya çapında tam olarak doğru şekilde nazal polipozis prevalansı bilinmemektedir.

Nazal polipoziste tanı amacıyla başlıca kullanılan yöntemler anamnez, rinoskopi, endoskopi ve bilgisayarlı tomografidir. (51) Nazal polip, etmoid ve maksiller sinüste değişken derecede inflamatuvar hücreleri bulduran ödemli mukozal membrandan oluşmaktadır. Nazal polipozis, sıklıkla allerjik rinit, astım, aspirin intoleransı, kistik fibrozis, Young sendromu, ve Kartagener sendromu ile ilişkili kronik inflamatuvar hastalıktır. Aspirin, inflamasyon ve ağrıyı azaltmak için kullanılan genel bir ilaçtır. Genel popülasyonda aspirin hipersensitivitesi %0,6-2,5 iken astım eşlik eden hastalarda %20'ye kadar çıkmaktadır. (52) Aspirin intoleranslı astım, ilk olarak 1922 yılında tanımlanmıştır ve üst ve alt hava yolunda eozinofil infiltrasyonu ile ilişkilidir. Aspirin triadı; aspirin hipersensitivitesi, bronşial astım ve nazal polipli kronik rinosinüzitten oluşmaktadır. Genellikle 30 yaş civarında ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Avrupada %70 oranında (53) Amerikada %57 (54) oranında kadın dominansı görülmektedir. Aspirin intoleransında sebep olan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), araşidonik asit metabolizmasını sikloosijenaz (COX) yolundan lipooksijenaz (LO) yolağına çevirmektedir. Böylece sisteinil lökotrien (LT) olan, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ ' ün artması sonucunda bronkokonstrüksiyon, mukus hipersekresyonu, polip ve ürtiker görülebilir. (54)

2.7.2.Patofizyoloji

Birçok çalışmada nazal polipozisin hastaların yaşam kalitesinde ve üretkenlik-çalışma kapasitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. (55) Birçok açıdan olumsuz etkilere neden olan bu sinonazal hastalığın tedavisi için hastalığa neden olan faktörler aydınlatılmalıdır. Nazal polipozis fizyopatolojisinde farklı teoriler ortaya atılmaktadır. Fakat bütün hastaları kapsayacak şekilde açıklayıcı bir teori henüz bulunmamaktadır. EPOS 2012'ye göre nazal polipozisin etiyoloji ve patogenezi tanımlamak için 3 hipotez üzerinde durulmaktadır.

'Mantar hipotezi'

Konakçının *Alternaria* cinsi mantara karşı aşırı yanıtına bağlı olarak meydana geldiği ortaya atılmıştır. Mantarların hala kronik rinosinüzitte hastalığı şekillendirmede rol oynadığına inanılmaktadır. Aspirin intoleransı ile ilişkili eikosanoid yolundaki defektler, genel olarak

nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzitin potansiyel sebebi olarak öne sürülmüştür. Sadece aspirin hassasiyetinin eşlik ettiği nazal polipozis için değil aspirin toleranslı nazal polipozis hastaları için de pro-inflamatuar lökotrienlerin artmış sentezi ve anti inflamatuar prostaglandinlerin (PGE 2) azalmış üretimi ortaya atılmıştır. Bazı teorik kanıtlar nazal polipozis için bunu desteklese de lökotrien yolağı inhibitörlerinin klinikte sınırlı kullanılması nedeniyle yeterli değildir.

'Stafilokokal süperantijen hipotezi'

Ekzotoksinlerin nazal polipoziste çoklu hücre tipine etki ederek oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür. Net etki Th 2 kayması, Treg inhibisyonu, eozinofil, mast hücreleri, artan doku hasarı ve yenilemedir. Süperantijen etkilerinin sadece nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzit hastalarının neden yarısında görüldüğü açıklanamamıştır. Stafilokok süperantijenlerinin kesin etiolojide yer almasından ziyade hastalıkta şekillendirici olarak görev aldıkları düşünülmektedir.

'İmmun bariyer hipotezi'

Mekanik bariyerdeki defektlere ve/veya sinonazal epitelin doğal immün yanıtına bağlı olarak kronik rinosinüzitin ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Mikrobiyal ajanlar, bariyer sistemlerinde oluşan defekte ve kompanse adaptif immün yanıtına bağlı olarak kolonizasyon oluştururlar. Bu hipotez için örnek gösterilebilecek moleküler yöntem, bazı kronik rinosinüzit hastalarında da tanımlanmış STAT 3'ün lokal defektleridir. STAT 3'teki sistemik defektler, nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzit ile büyük benzerlik gösteren Job Sendromunda da tanımlanmıştır. Birçok kronik rinosinüzit formunda görülen Th alt tipindeki kayma bu hipotezde nazal polipozis hastalarında Th 2 ve B hücre yönünde görülmektedir. Th 2 kaymasında yer alabilen genler timik stromal lenfoprotein (TSLP), IL 33, IL 25, güçlü B hücreli yanıtta yer alan genler ise BAFF, CXCL 12 ve CXCL 13 tür. Aşırı ve/veya uygunsuz bir Th 2 adaptif yanıtı, bariyer fonksiyonlarını bozabilir ve doğal immün yanıtı azaltıp hastalığın sürekli olmasına sebep olur. Nazal polipozisin en şiddetli tipinde lokal otoantikorların üretimi vurgulanmaktadır. İmmün sistemde görülen defekt sonucunda biyofilm tabakasının oluşumu kolaylaşabilir. Epitel hasarı ve/veya konakçı bariyer fonksiyon bozukluğu sonucunda S. aureus kolonizasyonu görülebilir. Süperantijenik toksinler, epitel hücreleri, lenfositleri, eozinofilleri, fibroblastları ve mast hücrelerini etkilemektedir. İnflamatuar yanıtın Th 2 yönünde olması, lokal poliklonal Ig E oluşumu, eozinofil sağkalımının ve mast hücre degranülasyonunun arttırılması ve eikosanoid metabolizma değişimi gibi lokal faktörlerin toplam etkisinin polip oluşumunu arttırdığına inanılmaktadır.

Kronik rinosinüzit ile ilgili çeşitli hipotezlerde, bakteri, virüs ve mantarın etkileri üzerinde durulmaktadır. Sinonazal kavitede yer alan bakteriyel patojenlerden, Haemophilus, Moraxella, Pseudomonas, Streptokokus türleri ve Stafilokokus aureus en sık görülenleridir. Bakteriyel biyofilm üzerine literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Biyofilm sadece kronik rinosinüzit hastalarında görülmez aynı zamanda sağlıklı kişilerde de görülebilir. Kronik rinosinüzitte, sadece mukozada mantar kolonizasyonu artmayıp, mantara karşı immünolojik duyarlılık da artmaktadır. Bu durum antifungal terapötiklerin semptomları iyileştirememesini açıklamaktadır. S. aureus, kronik rinosinüzit hastalarında en sık görülen bakteriyel etkindir ve nazal polipozis ve eozinofilik inflamasyon ile ilişkilidir. Aynı zamanda antibiyotik tedavisine rağmen mikroorganizmaların yaşamasını sağlayan biyofilm tabakasının oluşmasına sebep olmaktadır. Stafilokokal ekzotoksin ve diğer stafilokokal proteinlere karşı Th 2 cevabı oluşur. S. aureus'a karşı oluşan Th 2 cevapta IL 4 ve IL 13 önemli rol oynamaktadır. Süperantijenler, CD4 ve CD8 T hücrelerinin uyarılmasına ve güçlü sitokin salınımına neden olmaktadır. (57)

Kolonize olan organizmaların çeşitlilik göstermesi azalmış immün fonksiyonlara da bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda kronik rinosinüzit hastalarında lizozim ve laktoferrin gibi antimikrobiyal enzimlerin azalmış olduğu gösterilmiştir aynı zamanda konakçı immün sisteminde önemli olan Psoriasin/ S100A7 ve LPS bağlayan damak, akciğer, nazal epitelde (PLUNC) bulunan antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonu da azalmaktadır. PLUNC, lizozim ve laktoferrin glandüler epitelde sentezlenip, paranazal sinüs ve hava yoluna seröz veya müköz sekresyonlar vasıtasıyla salgılanır. Bu moleküller konak savunmasında önemli roller üstlenirler. Bu basamakların birinden ödün verilmesi nazal polipozis etiyojisinde yer alan 'immün bariyer hipotezi' ile açıklanmaktadır. Toll like reseptör (TLR) 2 ve TLR 9'un, dirençli vakalarda cerrahi sonrası erken rekürrens ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bakteriyel (S.aureus) ve fungal enfeksiyonların sık geçirilmesi ile karakterize Hiper Ig E Sendromunda (Job Sendromu) STAT 3 basamağındaki defekt fizyopatolojik süreçten sorumludur. Nazal polipoziste de dokularda lokal olarak azalmış STAT 3 fosforilasyonunun immün cevapta önemli olduğu gösterilmiştir. (57)

Sinonazal epitel hücrelerinin yüzeyinde intersellüler sıkı bağlantı bölgeleri bulunmaktadır. Okludin ve klaudin, başlıca görülen homodimerik moleküllerdir. (58) Bu sıkı bağlantılar, allerjen gibi yabancı partiküllerin subepitelyal tabakaya geçişini önlemektedir. Tam tersi bu bağlantı noktalarının açık olması durumunda immünolojik ve inflamatuvar olaylarda artış görülür. İnflamasyonun başlangıcı, şiddetinin artması ve rezolüsyonunda düzenleyici görev alırlar. Bu bağlantı moleküllerinin ekspresyonunun nazal polipozis hastalarında azalmış olduğu gösterilmiştir. (59) T hücre aktivasyonu sonucunda epitel

hücrelerinin proinflamatuvar fonksiyonlarının ortaya çıkması sonucunda ortamda kemokin ve sitokin konsantrasyonu artar. IFN- γ , Fas ligandı ve TNF ilişkili apoptozis ligandının (TRAIL) epitel hücrelerinde aktivasyonu artar. Apoptozis, epitelin bariyer fonksiyonunu tehlikeye sokar ve inflamasyonun, biyofilm oluşumunun ve bakteriyel kolonizasyonun artmasına neden olur. Nazal kavite ve sinüs epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar inflamasyonun başlangıcında ve düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. (57)

Aspirin intoleransı ile beraber görülen nazal poliplerin fizyopatolojisinde öncelikle sisteinil lökotrienlerin fazla üretilmesi etkilidir. Hücresel kaynak veya sorumlu basamak tam olarak bilinmemektedir. Sisteinil lökotrienler, ödem oluştururlar, mukus sekresyonunu stimüle ederler ve eozinofil akışını artırırlar. Sisteinil lökotrienin artmış üretimi yanında artmış reseptör ekspresyonu da gösterilmiştir. Bu da muhtemelen lökotrienlere cevabı arttırır. (2) Cauna ve arkadaşları polip dokusundaki venüllerin yapısında bulunan endotel dokusunda aradaki bağlantı noktalarının eksik olduğunu belirtmiştir. Mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda yüksek konsantrasyonda histamin açığa çıkar. Endoteldeki açık alandan böylece daha fazla vasküler permeasyon görülür. (60) Genetik faktörler; polip oluşum mekanizmasında, mukozal inflamasyon ve lokal inflamasyon mediatörlerinin üretiminde önemli rol oynamaktadır. (3)

Genetik faktörler, sitokinlerin gen ekspresyonunu etkileyerek inflamasyonun şiddetinde belirleyici olurlar. (61) İnterlökin 1 (IL 1), inflamatuvar cevapta en önemli sitokindir. IL 1, epitel ve makrofajlarda bulunur. Aynı zamanda nazal polip dokusundan salgılanır. T hücreleri ve monositleri aktive ederek adezyon moleküllerini arttırır. (62) IL 1 ayrıca çok sayıda sitokinin ekspresyonunu etkiler ve inflamasyon ile ilişkili proteinlerin ve inflamatuvar yolların aktive olmasını sağlar. IL 1A ve IL 1B olmak üzere iki formu bulunmaktadır. IL 1A özellikle astım ile beraber olan nazal polipozisle ilişkilidir. (63) Tümör nekroz faktör (TNF); monosit, makrofaj ve T lenfositlerden salgılanan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Özellikle inflamasyonu ve konak savunmasında immun cevabın düzenlenmesini sağlar. TNF, nörodejeneratif hastalıklar, otoimmun hastalıklar ve neoplazilerin patogeneğinde de yer alır. (61) TNF polimorfizminin astımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır. (64)

Human lökosit antijen (HLA), 1958 yılında tanımlanmıştır. HLA kompleksi; yapı, fonksiyon ve ekspresyona bakılarak üç gruba ayrılır. HLA II de HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ olarak üç alt gruba ayrılır. HLA geni insan genomunda 6. kromozomda kodlanır. HLA II özellikle otoimmun hastalıklarda da önemli rol oynar. (65) Birçok çalışmada HLA antijenleri

ve nazal polip oluşumu arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. (66) Özellikle HLA-DR16, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 'un nazal polipli hastalarla ilişkisi ortaya konmuştur. (67)

Atopi ve allerji birçok kromozal bölge ile ilişkilendirilebilir. (68) 6. kromozomda bulunan HLA antijenin 14q11 lokalizasyonunda atopi ile ciddi ilişkisi olduğu gösterilmiştir. 5. Kromozomda 5q31-32 bölgesinden kodlanan IL 4, 9, 13 ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) alerjik cevapta önemli rol oynar. (69) CD 14 de kromozomun aynı bölgesinden kaynaklanan bir glikoproteindir. Monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeyinde bulunur. (70) Serum CD 14 düzeyi yüksek olması durumunda daha güçlü interlökin sinyal kaskadı oluşması ve cevabın T helper 1 yönüne kaymasına neden olur. (71) Aynı zamanda Ig E cevabının oluşmasına da katkı sağlar. (70) CD 14 'ün C-159 T tek nükleotid polimorfizminin nazal polip hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir. (51)

Poliplerde ödematöz stroma, goblet hücre hiperplazisi ve yoğun enflamatuar hücre infiltrasyonu görülmektedir. Fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler nazal polipin oluşumunda rol oynamaktadır. En baskın inflamatuvar hücre eozinofillerdir. Primer olarak epitelin lamina propria katında bulunur ve lenfositleri de içerir. Lenfositler, Th 1 ve Th 2 den oluşan T hücreleri olup az miktarda B hücrelerinden oluşmaktadır. Polip hücreleri sitokin ve diğer inflamatuvar mediatörleri salgılayarak eozinofillerin sağ kalımını da güçlendirirler. (4)

Eozinofiller, nazal polip dokusunda diğer enflamatuar hücrelere göre daha baskındır. (72) Bununla ilgili yapılan çalışmalarda eozinofil aktivasyonu ve nazal polip hastalarındaki kemotaksis süreci dikkat çekmektedir. Eotaksin 1, eozinofillerin kan dolaşımından inflamasyon alanına doğru göçünü sağlayan kemokindir. (73) Eotaksin, polip dokusunda kemotaksis ve eozinofil aktivasyonunda rol oynar. (74) 17q21.1 lokasyonunda eotaksin geni kodlanmıştır. Eotaksin gen mutasyonu çeşitli hastalıklarda analiz edilmiştir. (75) Daha önceki birçok çalışmada da farklı gen polimorfizmlerin nazal polipozis ile ilişkisine bakılmıştır. (50) -384 A>G ve +67 G>A eotaksinin tek nükleotid gen polimorfizmi nazal polip hastalarında daha yüksek bulunmuştur. (76)

Alfa-1-antitripsin (AAT), proteaz enzimi olan nötrofil elastazın serin proteaz inhibitörüdür. AAT geni olan SERPİNA 1'in nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzit hastaları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. AAT eksikliği klinikte sıklıkla karşımıza panasiner amfizemle çıkar. (77) AAT, vücutta çeşitli inflamasyon kaskatlarında rol alan kritik bir proteindir. En önemli görevi, proteazlara karşı antiproteaz olarak görev almaktır. Serbest nötrofil elastaz mukozal inflamasyonda major rol oynar. AAT aktivitesinin kronik rinosinüzitli hastalarda artması beklenir. Bu enzimin supresyon olması durumunda proteolitik etki baskın hale gelir. (78) Birçok çalışmada nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzitli

hastalarda AAT eksikliğine neden olan gen mutasyonunun 3-5 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir. (79)

Kronik üst ve alt solunum yolları hastalıklarında dokularda meydana gelen 'remodelling' patogenezi önemli rol oynar. Ekstrasellüler matriksin, yapım ve yıkımı dinamik bir süreçtir. Bu sürecin nasıl işlediğine bağlı olarak normal veya patolojik yapı oluşumu ortaya çıkmaktadır. Ekstrasellüler matriks sadece hücrel iskelete destek olmasından ziyade hücrelerin apoptozis, büyüme, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunda da rol oynar. (5) Nazal polipozis, kronik inflamatuvar üst solunum yolu hastalığıdır. Yukarıda da bahsedildiği gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yanında bazal membranda kalınlaşma, gland hücrelerinde oluşan modifikasyonlar, ekstrasellüler matrikste görülen değişiklikler dokularda meydana gelen 'remodelling' i oluşturmaktadır. Matriks metalloproteinaz (MMP), çinko ve kalsiyum bağımlı ekstrasellüler matriks remodellinginde önemli rol oynayan bir endopeptidazdır. MMP 9 (tip IV kollejenaz ve gelatinaz B) ve MMP 2 (tip IV kollagenaz ve gelatinaz A) bazal membranın majör yapı taşı tip IV, V, XI kollajeni ve elastini parçalar. MMP 2 birçok hücreden salgılanırken, MMP 9 makrofaj, nötrofil gibi inflamatuvar hücreler ve hava yolu epitelinden salgılanır. Hücrelerin transmigrasyonuna ve ödeme neden olan mikrovasküler permeabiliteyi artırır. Ekstrasellüler matriks remodellinginde rol oynar. MMPlerin ekstrasellüler aktivitesi matriks metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) tarafından düzenlenmektedir. TIMP 1, MMP 7 ve MMP 9 un birçok dokuda özellikle nazal mukozada gösterilmiş doğal inhibitörüdür. MMP ve TIMP, ekstrasellüler matriks hemostazında önemli rol oynamaktadır. MMP ve TIMP arasındaki dengesizlik ekstrasellüler matriks birikimine neden olur. (6) Nazal polipli hastalarda artmış MMP 2 ve MMP 9 özellikle MMP ve TIMP ekspresyonuna bağlı değişmektedir. (80) Nazal polip dokularında histomorfolojik olarak MMP 9/TIMP 1 oranının kontrol grubuna kıyasla arttığı ve özellikle MMP 9 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. (3) Birçok çalışmada da astım hastalarında hava yolu remodellinginde MMP 9 un önemli rol oynadığını gösterilmiştir. (81) MMP, astımlı hastalarda hava yolunda bronşial subepitelyal fibrozise neden olur. (82) Yapılan hayvan çalışmalarında bronş yapısında oluşan defektte artmış MMP 9 düzeyleri ile anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. (83) Epitel bazal membranındaki kollajen ve damar hasarı sonucunda artmış MMP 9 düzeyleri ile beraber stromada ödem ve vasküler permeabilitede artış gözlenir. Nazal polip hastalarında MMP 9 (84) ve MMP 9 mRNA (85) düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Aynı zamanda alerjik nazal polip hastalarında da plazma düzeylerinde artmış MMP 9 düzeyleri bulunmuştur. (86) Sinüs cerrahisi sonrası dokularda kötü iyileşme reaksiyonu gösteren hastalarda daha şiddetli ödem ve fibrotik değişiklikler (87), her iki nazal

kavitede bağ dokusunda artmış MMP 9 düzeyleri (88) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden MMP 9 un rekürren nazal polipozis patogenezinde önemli rol oynayabileceği öne sürülmektedir.

D Vitamini, kalsiyum ve kemik hemostazını düzenler. Günümüzde literatürde artan çalışmalarla beraber D vitaminin antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immunmodülatör etkileri üzerinde durulmaktadır. Birçok çalışmada hava yolu hastalıklarının patogenezindeki rolü de gösterilmiştir. D Vitamini eksikliği şiddetli astım ve azalmış pulmoner fonksiyonlar ile ilişkilidir. (89) Özellikle gebelik döneminde gıdalardan D vitamini alımı sonucunda çocukluk döneminde astım ve alerjik rinit gelişiminin azaltılabileceği öne sürülmektedir. (90) Ayrıca yapılan hücre kültür modellerinde D vitamininin nazal poliplerde fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. (91) D vitamini normal T hücresi ekspresyonunu, IL 8 üretimini ve keratinositlerde MMP 9 sentezini düzenler. (92) Nazal polipli kronik rinosinüzit patogenezinde önemli rol oynar ve D vitamini eksikliği hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. D Vitamininin MMP sekresyonu üzerine olan etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. (93) D Vitamini reseptörü (VDR) gen ekspresyonunun nazal polip hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında arttığını gösteren çalışma mevcuttur. Kronik inflamasyona cevap olarak VDR ekspresyonunun arttığı öne sürülmektedir. (94)

Fibronektin ve kollajen toplanması sonucu bazal membranda meydana gelen kalınlaşma subepitelyal fibroze neden olur. Emilin ve multimerin, ekstrasellüler matriksin majör yapıtaşlarını oluşturan glikoproteinlerdir. (95) 7q22.1 gen bölgesinden 438 aminoasitten oluşan proteindir. (96) İnsan emilin/multimerin domain-containing protein 2 (EMID 2), aspirinle alevlenen respiratuvar hastalıklarda ve nazal polipte nazal pasajda saptanan potansiyel bir markerdir. (97) Nazal polipte bazal membranda kollajen depolanmasına bağlı oluşan subepitelyal fibrozis bronşial konstriksiyona neden olur ve zorlu ekspiratuvar hacimi (FEV 1) de etkiler. Kore popülasyonunda yapılan bir çalışmada astımlı nazal polipozis hastalarında EMID2_BL1_ht2 nazal pasajda enflamasyonda etkili bir marker olabileceği gösterilmiştir. (98)

Nitrik oksid (NO), hücre içi ve hücreler arası iletişimi sağlayan önemli sinyal molekülüdür. NO, nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) tarafından sentezlenmektedir. Bu enzimin indüklenbilir formu NOS 2A geni tarafından kodlanmaktadır. Artmış NO seviyesi inflamasyonun göstergesidir. Paranasal bölgedeki NO üretimi çoğunlukla NOS 2A tarafından sentezlenmektedir. Sitotoksik duruma cevap olarak çeşitli epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. NO, eozinofillerde apoptozise neden olan FAS ligandını engellerler. Aynı

zamanda eozinofiller de NOS 2A m RNA sınıntezlerler. NOS 2A (CCTTT) polimorfizmi nazal polipozisli hastalarla kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır. (99)

Nazal polip etiyopatogenezinde oksidatif stres de önemli rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres nazal polip oluşumunda muhtemel faktörlerdendir. Literatürde birçok çalışmada nazal polipoziste epitel hasarı, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi histolojik anormallikler gösterilmiştir. Fagositoz sırasında inflamatuvar hücrelerin ürettiği serbest radikaller reaktif oksijen türlerinin oluşumuna katkı sağlamaktadır. (100) Serbest radikaller birçok hastalık ve inflamatuvar durumdan sorumludur ve lipid, protein, nükleotid ve karbonhidrat yapısında kimyasal olarak doku hasarı yaparlar. (101) Aynı zamanda vücutta oluşan hasarı dengeleyecek antioksidan mekanizma da bulunmaktadır. Enzimatik ve non enzimatik olmak üzere reaktif oksijen türlerinden korunmayı sağlayan iki mekanizma bulunmaktadır. Glutatyon s-transferaz (GST), başlıca endojen ve eksojen serbest radikal ve metabolitlerinin detoksifikasyonundan sorumludur. (102) GST'in birçok izoenzimi bulunmaktadır. Nazal poliplerde farklı seviyelerde artmış ekspresyonları görülmektedir. Astım eşlik etmeyen nazal polipli hastalarda GSTM1 genotipi, astım eşlik eden nazal polip hastalarına göre daha yüksek prevalansta görülmektedir. GSTT1 genotipi ise astımın eşlik ettiği nazal poliplerde daha sık rastlanmıştır. (103)

Nazal polip etiyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte genetik faktörler majör rol oynamaktadır. Single nükleotid polimorfizm veya mikrosatellit polimorfizm genetik varyasyon oluşumunda önemli faktörlerdir. Nükleotid değişikliği çeşitli derecede gen ekspresyonunda değişikliğe sebep olmaktadır. (104) Hızlı çoğalan sekretoglobulin süperailisi (SCGBs); biyolojik olarak aktif, fizyolojik ve patofizyolojik olarak önemli bir proteindir. Antiinflamatuvar ve immunmodülatör fonksiyona sahiptir. İnsan genomunda SCGB süper ailesine ait 11 gen ve 5 pseudo gen bulunmaktadır. SCGB3A1 geni ilk 2002 yılında bulunmuştur. Akciğer, meme, trakea, prostat ve tükürük bezi gibi epitelyal organlardan salgılanmaktadır. (105) Bronş epitelinde hasar sonrası SCGB3A1 geninde azalmış ekspresyon görülmektedir. (106) Lu et. al nazal polipli hastalarda SCG3A1 gen ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Bu gen hücre büyümesi, migrasyonu ve invazyonu için önemli bir inhibitördür. AKT sinyal yolağını uyararak aktive olmaktadır. AKT; EGF ve TGF α ile ilişkili sinyal yolağıdır. Nazal polipli veya polipsiz kronik rinosinüzitli hastalarda SCGB3A1 gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Polip oluşumunda bu genin önemli olduğu öne sürülmüştür. Gen ekspresyonundaki değişiklik inflamasyon cevabını etkileyerek polip oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. (107)

DCBLD 2, nörofilin benzeri transmembran bir reseptördür. Bu gen özellikle Kore popülasyonunda astımlı nazal polip hastalarında araştırılmıştır. Sinonazal dokudaki epitel hücrelerinden salgılanarak sinonazal polipli kronik rinosinüzit hastalarında nazal hava yolundaki epitel hücrelerinin apoptozisini engelleyen antikör salgılanır. DCBLD 2 aynı zamanda hücre yüzey reseptörü görevi görüp Th1/Th2 değişimi ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Astım eşlik eden nazal polip hastalarında da daha sık görüldüğü çalışmada gösterilmiştir. (108)

Hava yolundaki epitel ve motil silia respiratuar sistem hastalıklarının patogeneğinde önemlidir. Bardet-Biedl Sendromu ve primer siliyer diskinezi de anormal siliyer fonksiyon veya yapı görülmektedir. Lökotrienlerden özellikle LT D4 insanlarda siliyer aktiviteyi etkilemektedir. Kinesin 3A (KIF 3A), siliya formasyonunda ve mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda KIF 3A polimorfizmi astımlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı olduğu gösterilmiştir. Özellikle nazal polipli hastaların dokularında artmış KIF 3A protein ekspresyonu izlenmiştir. (109)

Poliplerin histopatolojisinde respiratuar epitelin skuamöz metaplazisinin yanında artmış subepitelyal fibrozis, ekstrasellüler matrikste artış izlenmektedir. (110) Nazal mukozada yer alan fibroblastlar mukozanın temel yapılarını oluştururlar. Kollajen ve fibronektin salgılayarak aynı zamanda doku 'remodelling'i ve ekstrasellüler matriksin oluşumunda etkilidir. Stromal ve epitel fenotipindeki anormallikte fibroblastlar önemli rol oynamaktadır. (111) Osteoblast spesifik faktör 2 (OSF 2), fibroblastların anormal ekstrasellüler matriks üretimine neden olan faktördür. OSF 2, kollajen depolanmasında ve fibroziste etkili bir faktör olup nazal polip hastalarında artmış gen ekspresyonu izlenmiştir. (112) Fibroblast üretimini engelleyen faktör ise laktoferrindir. Laktoferrin üst hava yolu epitel yüzeyinden salgılanan antimikrobiyal peptiddir. Laktoferrinin 140 A/G polimorfizmi ve OSF 2 geninin -33C/G polimorfizminin nazal polipli kronik rinosinüzit gelişiminde Polonya popülasyonunda artmış riske neden olduğu gösterilmiştir. (113)

Lokal inflamasyon süreci ile immun sistem bozukluğuna bağlı olarak nazal polibin oluştuğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur. Eozinofillerin sayısı olarak artması ile epitelde hasar oluşturan inflamatuvar mediatörlerinde artış görülür. (114) Sitokinler, transendoteliyal eozinofil migrasyonunu etkiler. IL1 β , IL 4 ve Tümör nekroz faktör α (TNF α); intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM 1), vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM 1) ekspresyonunu arttırarak eozinofil integrini olarak görev alırlar. (115) Szabo ve arkadaşları Macar popülasyonunda TNF α -308 G/A tek nükleotid polimorfizminin nazal polip oluşumunda etkili önemli genetik faktör olduğunu göstermiştir. (116) IL 1, IL 4, IL 5, IL 8, transforming

büyüme faktörü β (TGF β), kemokinler, eotaksin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) etiyojideki önemli faktörlerdendir. (117) Eozinofilden salgılanan majör basic protein (MBP) sonucunda epitel yüzeyinde ödem görülür. (118) Folikül benzeri yapılar ve lenfosit akümülyasyonu oluşumu, lokal immunglobulin E cevabını da etkilemesi sonucunda polip oluşumuna neden olur. Allerjik rinit, allerjik eozinofilik rinosinüzitte Ig E düzeyleri arttığı gibi nazal polipoziste de serum düzeylerinde artış gözlenir. (119) Özellikle eozinofil aktivasyonu ve kemotaksisin önemli olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır. (120) Nazal polip ve normal doku sitokin konsantrasyonu açısından kıyaslandığında nazal polipte inflamatuvar sitokinler artmış olarak bulunmuştur. (121) Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge inflamatuvar süreçte önemlidir. Sitokinlerin gen düzeyinde regülatör bölgedeki polimorfizmi ekspresyonu etkilemektedir. Polimorfizm veya mutasyon sonucunda proinflamatuvar sürecin baskın olması nazal polip gelişiminde etkili olabilir.

Sadece inflamasyon mediatörleri değil çevresel faktörlerde aynı zamanda nazal polip patogeneğinde rol alabilir. Gen ve çevre ilişkisi nazal polip gibi kompleks hastalıkların etiyojisinde önemli rol oynamaktadır. Güney Tunusta endüstriyel gelişim sonrasında ağır metallerin üretiminin artması sonucunda global hava kirliliği artmıştır. Kadmiyum (Cd), küçük konsantrasyonlarda bile son derece toksiktir. (122) Kadmiyum, respiratuvar, kardiyovasküler, üriner ve sinir sisteminin direk veya indirek olarak fonksiyonlarını etkiler. (123) Kadmiyuma bağlı oluşan hasar sonucunda baz eksizyon tamir mekanizması veya nükleotid eksizyon tamir mekanizması devreye girer. (124) Nükleotid eksizyon tamir mekanizmasından Xeroderma pigmentozum grup B ve D (ERCC 3 ve ERCC 2) proteinler ATP bağımlı DNA helikaz ile DNA sarmalını açıp zarar görmüş DNA kısmını uzaklaştırmakla yükümlüdür. (125) ERCC 2, ERCC 3 ve XRCC 1 gibi DNA tamiri için gerekli enzimlerde çeşitli polimorfizmler görülebilir. Özellikle kadmiyum maruziyeti olan nazal polip hastalarında görülen ERCC 2 ve ERCC 3 polimorfizmi istatistiksel olarak anlamlı iken XRCC 1 de anlamlı sonuç elde edilememiştir. (126)

Nazal polip etiyojisini aydınlatmak için hala birçok çalışma yapılmaktadır. Molekül veya reseptörlerin hangi yoldan ve nasıl etkilediği araştırılarak yeni bilgilerle literatüre katkı sağlanmaktadır. Siklooksijenaz 2 (COX 2) ve protoonkogen MET nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzitli hastalarda risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Daha önceki çalışmalarda kronik rinosinüzit, astım, allerji ve nazal polipin COX 2 ve MET gibi spesifik faktörlerle ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur. COX 2, inflamasyona bağlı olarak proinflamatuvar prostanooidlerin sentezini sağlar. MET reseptörü de COX 2 üzerinden prostanooid sentezini indükler. (127) COX-2 geni (rs20417) - 765G/C polimorfizmi ve MET

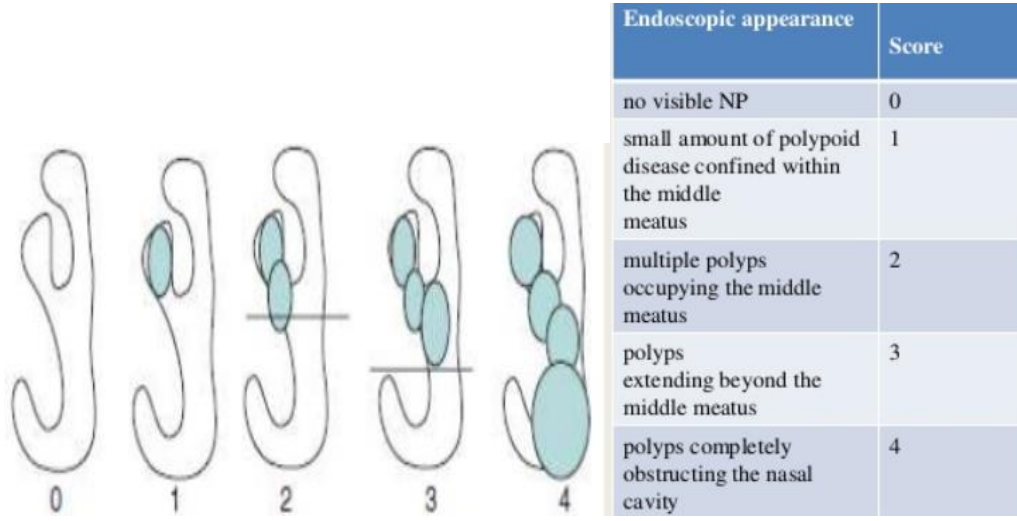
geni (rs78116323) - 14C/G polimorfizmi nazal polip oluşumunda artmış riske neden olduğu gösterilmiştir. (128)

Kronik rinosinüzit gelişiminde genetik faktörler de alerjik cevap, mukosilyer klirens, immun sistem kadar önemlidir. Pozitif aile öyküsü bu hastaların bir kısmında görülmektedir. (129) Kronik rinosinüzite genetik faktörlerin sebep olduğunu açıklayan iki sebepten biri kistik fibrozis (KF), diğeri primer silyer diskinezidir (PSD). Aynı zamanda enflamatuvar cevabı etkileyen alerjik rinit ve astımda da genetik faktörler etkilidir. (130) Yeni yapılan genetik çalışmalarda tat reseptörünün (T2R38) de kronik rinosinüzitte etkili olabileceği araştırılmaktadır. Tat reseptörünün hava yolu epitelinden de salgılandığı yeni çalışmalarda gösterilmiştir. (131) Açıl homoserin lakton (AHL) ile aktive olan T2R38 reseptörü sinonazal silyalı hücrelerden salgılandığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. AHL, özellikle gram negatif bakterilerden Pseudomonas gen ekspresyonunu etkileyerek biyofilm tabakası, persistans, virülans gibi faktörler üzerinde de etki göstermiştir. (132) İn vitro ortamda AHL ile uyarıldığında T2R38 reseptörü aktive olur ve kalsiyum bağımlı NO üretimi artar. Böylece mukosilyer klirens artar ve mukus tabakası yüzeye yayılıp bakterisidal etki oluşturur. (133) T2R38, sinonazal bölgede doğuştan gelen immun sistemine katkıda bulunarak antimikrobiyal lokal cevap oluşturur. TAS2R38 geninin 3 polimorfizmi bulunmaktadır. Aminoasitlerin dizilimine bağlı olarak değişmektedir. Koruyucu etkiye sahip olan dizilim prolin, alanin ve valin (PAV) şeklindedir. Fonksiyonel olmayan dizilim ise alanin, valin ve izolösindir. (AVI) (134) PAV/PAV genotipinde artmış NO üretimi ve mukosilyer klirens izlenmiştir. Tedaviye dirençli kronik rinosinüzit hastalarında fonksiyonel olmayan genotipin (AVI/AVI) beklenenden daha yüksek olduğu saptanmıştır. (135) İleriki zamanlarda çalışmaların artmasıyla TAS2R38 genotipi tedaviye dirençli kronik rinosinüzitte bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

2.7.3. Tanı

Nazal polipozis hastalarının genelde ilk başvuru şikayetleri; burun tıkanıklığı, anosmi veya burun akıntısıdır. Olfaktor kleft mukozasının obstrüksiyonu veya inflamasyonu anosmide rol oynar. (136) Nazal polip endoskopik muayene esnasında nazal kavite ve sinüsler içerisinde düzgün yüzeyli lobüle kitleler şeklinde görülür. Yüksek oranda hidrate stroma içerir. Mukoza altındaki stromanın ödeminden dolayı soluktur. Yaygın inflamasyona bağlı olduğundan genellikle bilateraldir. Genellikle orta meatal kleft içinden gelişir ve nazal kavite içerisine uzanır. Daha ileri vakalarda posteriorda nazofarenks, anteriorda nazal vestibüle kadar ilerleyebilir. Başlangıç yerleri; üst, orta meatus veya sfenoetmoid resestir. Nazal septum ve alt meatustan nazal polip kaynaklanması oldukça nadirdir. Bu durumda

mutlaka papillom veya neoplazi akla gelmelidir ve doku örneklenmesi yapılmalıdır. Nazal kavite içerisinde polip derecelendirme sistemi kullanılması hastanın takiplerinde önemlidir.



Şekil 12. Meltzer endoskopik nazal polip derecelendirmesinin şematik görünümü (www.slideshare.net/mdeepin/nasal-polyp sitesinden alınmıştır.)

Diffüz nazal polipoziste anterior rinoskopi ile tanı konulabilirken rutin olarak nazal endoskopik muayene yapılmalıdır. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden cerrahi öncesi en sık kullanılan yöntem BT dir. Kontrastlı görüntüleme rutinde kullanılmamaktadır. BT tanı koymada tek başına yeterli değildir. Çünkü sekresyon, ödem ve polip aynı yumuşak doku dansitesinde görülür. Fizik muayene ile beraber görüntüleme yönteminin kullanılması daha anlamlıdır. BT, kemik yapısındaki değişiklikleri, orbita ve kranial sınırları belirlemede faydalıdır. Nazal polipte kemikte yeniden şekillenme beklenmez. Lamina paprisea ve fovea etmoidaliste görülen kemik kaybı, orbital ve kranial alandan nazal kaviteye herniasyona sebep olabilir. Cerrahi öncesi değerlendirilip gerekli önlemler alınmalıdır.

Özellikle çocuk yaş grubunda nazal polip nadiren görülür. (137) Nazal polip muayenede saptandıysa mutlaka kistik fibrozis araştırılmalıdır. Polip olan çocukların yaklaşık %60 ında kistik fibrozis saptanır. (138) Beşinci ve altıncı dekatta nadiren kistik fibrozis tanısı konulur. Kistik fibrozisin eşlik ettiği nazal polipler eozinofilik olmayan çoğunlukla nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir.

2.7.4. Ayırıcı Tanı

Nazal polipozis genellikle bilateral olarak görülmektedir. Tek taraflı polip görüldüğünde mutlaka inverted papillom, antrokoanal polip, neoplazi ve ensefalosel ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tek taraflı polip fizik muayenede saptandığında mutlaka biyopsi

planlanmalıdır. Doku örnekleme planlanan hastalarda öncesinde görüntüleme yapılması önerilir. (137)

2.7.5. Tedavi

2.7.5.1. Medikal Tedavi

Sistemik veya topikal steroidler, nazal polipte şu ana kadar etkinliği gösterilmiş ve klinik pratikte de sıklıkla kullanılan tedavi alternatifleridir. Nazal kavite ve sinüste enflamasyon olduğundan hem topikal hem de sistemik steroidler etkili olmuştur. Kortikosteroidler, hücre proliferasyonunu inhibe ederek apoptozisi indükler, enflamasyon mediatörlerinin konsantrasyonunu düşürür. Lenfosit, eozinofil, epitel ve fibroblast hücrelerini etkileyerek antiinflamatuvar etki oluşturur. Topikal steroidler, hastalığın hacmini azaltmada, cerrahi rekürrensleri azaltmada ve önlemede etkilidir. (7) İlaçların etkinliği değişik derecelerde görülür. Hastanın uyumu, polip hacmi ve nazal kavite ve sinüs içerisindeki dağılım etkili olabilir. (139) Topikal tedavide sıklıkla görülen yan etkilerden biri burun kanamasıdır. Sistemik kortikosteroid kullanımında immunsupresyon, bozulmuş yara iyileşmesi, peptik ülser, kan şekerinde yükselme, kan basıncı ve göz içi basınçta artma, katarakt, vücut yağ dağılımında değişiklik, kemik dansitesinde azalma, kas zayıflığı, kılınma gibi yan etkiler görülebilir.

Makrolidler, eozinofilik enflamasyonu azaltır, nötrofil migrasyonu, adezyonu ve hareketlerini inhibe eder, mukosilyer transportu artırır ve goblet hücre sekresyonunu azaltır. Makrolidlerin nazal polipte küçülmeye ve proenflamatuvar sitokinlerde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (7) Antiinflamatuvar etkinin indüklenebilir nitrik oksit sentaz tarafından oluştuğu düşünülmektedir.

Aynı zamanda rutin tedavide kullanılmayan bazı moleküllerin de etkili olabileceği gösterilmiştir. Topikal furosemid kullanımı respiratuvar epitelde sodyum klor transportunu inhibe eder. Cerrahi sonrası rekürrensi azaltmada etkili olabileceği ortaya konulmuştur. (140) Capsaisinin topikal kullanımının çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada polip rekürrensi ve hava yolu direnci azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. (141)

Günümüzde monoklonal antikörler nazal polip tedavisinde de yerini almaktadır. Anti-Ig E, anti IL 4 ve anti IL 5 'in kortikosteroid gibi uzun dönem yan etkileri olmaması nedeniyle kullanımını cazip hale getirmektedir. Maliyetin yüksek olması monoklonal ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. (142)

2.7.5.2. Cerrahi tedavi

Öncelikle tek başına cerrahi tedavi ile uzun dönem rahatlama olmayabileceği unutulmamalıdır. Çünkü cerrahi patofizyolojide altta yatan enflamasyonu tedavi edemez. Post operatif mutlaka medikal tedavi başlanmalıdır. Yapılan cerrahide doğal ostium aracılığı ile ventilasyon ve drenaj sağlanması hedeflenir. Medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda cerrahi tedavinin endikasyonu vardır.

Tarih boyunca polip eksizyonundan başlayarak nazalizasyon gibi daha geniş cerrahi prosedürleri içeren birçok teknik tanımlanmıştır. (143) Cerrahi tekniklerin karşılaştırıldığı çalışmalar göstermektedir ki uzun dönemde hastaların semptomlarını azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için cerrahi iyi bir seçenektir. Nazal polipozisteki yüksek rekürrens oranları nedeniyle sinüs ostiumlarının olabildiğince açıklığı sağlanıp lokal tedavi ile inflamasyonun azaltılması hedeflenmektedir. Mukoza soyulması işlemi skara, nonfonksiyonel mukoza oluşumuna ve alttaki kemik yapıda enfeksiyona neden olabilir. (143)

Cerrahi öncesi enflamasyonu azaltmak için nazal steroid başlanabilir. Preoperatif sistemik steroid başlanması enflamasyonu ve kanamayı azaltır. Artmış kanamaya bağlı olarak landmarkları tanımak zorlaşabilir. Bu durumda topikal vazokonstriktör ajanlar kullanılabilir.

Nazal polipozisli hastaların postoperatif bakımı hem varolan enflamasyonun hem de cerrahi tarafından indüklenen enflamasyonun tedavisini gerektirir. Antienflamatuar tedaviye cerrahi sonrası da devam edilmelidir. Hastalarda preoperatif dönemdeki gibi postoperatif dönemde de sistemik steroid tedavisine devam edilebilir. Topikal steroid tedavisi en yakın zamanda başlanıp uzun süre mümkünse sürekli kullanılmalıdır. Hastalar endoskopik muayene ile rekürrens açısından takip edilmelidir.

Literatürde cerrahi tedavinin çeşitliliği için birçok çalışma yapılmaktadır. Alsharif ve ark. yaptığı çalışmada 'reboot' adıyla yeni cerrahi teknik tanımlanmıştır. Bu tekniğin amacı, etkilenen tüm sinüs mukozasının periosta kadar çıkarılmasıdır. Postoperatif takiplerinde histopatolojik olarak yeni oluşan mukozada respiratuar epitel ve goblet hücrelerinin olduğu gösterilmiştir. 8 hafta sonunda tüm sinüslerde yeniden mukoza oluşumunun tamamlandığı, skar veya ödem oluşmadığı belirtilmiştir. Tekniği tanımlarken geniş bir antrostomi yapıldıktan sonra maksiller sinüste 30 ve 70 derece açılı endoskopların da yardımıyla tüm mukozanın temizlenmesi ilk aşamayı oluşturmuştur. Sonrasında lamina paprisea, kafa tabanı ve orta konkanın lateral duvarı sınırları oluşturacak şekilde anterior ve posterior etmoidotomiyle beraber etkilenen mukoza çıkarılmıştır. Sfenoid sinüs taban ve lateral duvardaki optik sinir ve internal karotis arter ile komşuluğuna dikkat edilerek etkilenen mukoza temizlenmiştir. Frontal sinüse yönelik Draf III tekniği uygulanmıştır. İnterfrontal

septum, frontal sinüs tabanı ve septumun anterosüperior kısmı çıkarılmıştır. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ile yeni teknik kıyaslandığında bu teknik uygulanan hastaların rekürrens süresini uzatıp, rekürrens sayısını azalttığı gösterilmiştir. Hayat kalitesini değerlendiren SNOT-22 skorlarında ‘reboot’ tekniği uygulanan hastalarda semptomlarda azalma açısından anlamlı fark olduğu izlenmiştir. (144)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması

Bu çalışmaya Ağustos 2018 ve Nisan 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalına burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku ve tad almada bozukluk şikayetleriyle başvuran 101 nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzit hastası dahil edildi. Anamnez, fizik muayene ve endoskopik muayene değerlendirilmesi sonucunda hastalara tanı konuldu. Hastalar prospektif olarak değerlendirildi. Onyediy yaş üstü, astım, NSAID intoleransı ve nazal polibin beraber eşlik ettiği Samter hastaları ve sadece nazal polipozis olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Onyediy yaş altındaki hastalar, primer siliyer diskinezi ve antrokoanal polip tanısı konulmuş hastalar çalışma dışı tutuldu. Bu kriterler dikkate alındığında 99 hasta değerlendirmeye alındı.

Hastaların anamnez sorgulamasında cinsiyet, yaş, kilo, boy, vücut kitle endeksi gibi demografik özellikleri, alkol ve sigara kullanımı, astım, NSAID intoleransı, atopi, diğer akciğer hastalıklarının eşlik edip etmediği, başvuru semptomları, aile öyküsü, önceden aldığı sistemik steroid tedavi sayısı, topikal tedavi kullanımı ve önceki cerrahi sayısı ile ilgili veriler toplandı. Endoskopik muayene için 4 mmlik 0 ve 30 derecelik rijit endoskoplar kullanıldı. Endoskopik derecelendirme Meltzer’in endoskopik nazal polip derecelendirme sistemine göre yapıldı. DNA ve serum düzeyleri için EDTA lı ve jelli serum tüplerine kan alındı. Atopi değerlendirmesinde ürtiker ve alerjik rinit hasta anamnezlerinde sorgulandı. Eozinofil düzeyi, total Ig E düzeyleri ve eozinofil oranlarına bakıldı. Aynı zamanda D Vitamini (ng/ml) düzeyleri ile ilgili veriler toplandı. Hastaların yaşam kalitesi SNOT-22 anketi kullanılarak değerlendirildi. Hastalara işlem öncesi bilgi verildi ve onamları alındı. Araştırma için gerekli izinler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 10/08/2018 tarihli toplantısında 1122 referans numaralı kararıyla alındı.

3.2. Kandan DNA İzolasyonu ve RT-PCR ile Polimorfizm Analizleri

3.2.1.İnvitrogen Purelink Genomik DNA Kit ile Kandan DNA İzolasyonu

Invitrogen Purelink Genomic DNA Kit ile izolasyon yapıldı.

DNA İzolasyonunda Kullanılan Kit İçeriği ve Hazırlık Aşaması

Invitrogen Purelink Genomic DNA Kit içeriği; RNase, Proteinaz K, PureLink, Genomik Liziz/Bağlama solüsyonu, Elution Buffer, Yıkama Solüsyonu 1 ve Yıkama Solüsyonu 2, PureLink Koleksiyon tüpü başlamadan önce, DNA izolasyon kiti içerisindeki yıkama solüsyonları, her etiketin üstündeki yönergelere uygun olarak PureLink Genomik Yıkama Solüsyonu 1 ve PureLink Genomik Yıkama Solüsyonu 2'ye %96-100 etanol eklenir. Diğer solüsyonlar kullanıma hazır haldedir.

Kan Örneklerinden Lizat Hazırlanması

İlk olarak su banyosu veya ısı bloğu 55°C'ye ayarlanır. 200 µl taze veya dondurulmuş kan örneği steril bir mikrosantrifüj tüpü içine alınır. Örnek içine kit ile sağlanan Proteinaz K'dan 20 µl eklenir. Daha sonra örnek içine yine kit ile sağlanan RNaz A'dan 20 µl eklenir, vortekslenerek iyice karıştırılır ve oda sıcaklığında 2 dk inkübe edilir. 200 µl PureLink Genomik Liziz/Bağlama solüsyonu eklenir, homojen bir solüsyon eklemek için vorteksleyerek iyice karıştırılır. Protein digesyonunu ilerletmek için 55°C'de 10 dk. inkübasyon yapılır. Lizata 200 µl %96-100 etanol eklenir. Homojen bir solüsyon elde etmek için vorteksleyerek 5 saniye iyice karıştırılır.

DNA'ya Bağlanma aşamasına geçilir.

DNA'ya Bağlanma

Koleksiyon tüpü içinde sağlanan spin kolonu paketten çıkarılır. Genomik Liziz/Bağlama solüsyonu ve etanol ekli lizatı (640 µl) PureLink spin kolona eklenir. Kolonu 1 dk. oda sıcaklığında 10.000xg'de santrifüj yapılır. Koleksiyon tüpünü atılır ve kit ile sağlanan yeni bir PureLink Koleksiyon tüpü içine yerleştirilir. Koleksiyon tüpünü atılır ve kit ile sağlanan yeni bir PureLink Koleksiyon tüpü içine yerleştirilir. DNA yıkama aşamasına geçilir.

DNA Yıkama Aşaması

Kolona Etanol ile hazırlanan Yıkama solüsyonu I'den 500 µl eklenir. Kolonu 1 dk. oda sıcaklığında 10.000xg'de santrifüj yapılır. Koleksiyon tüpünü atınız ve kit ile sağlanan yeni bir PureLink Koleksiyon tüpü içine yerleştirilir. Kolona Etanol ile hazırlanan Yıkama solüsyonu II'den 500 µl eklenir. Kolonu oda sıcaklığında maksimum hızda 3 dk. santrifüj yapılır. Toplama tüpünü atılır.

DNA Elüsyon aşamasına geçilir.

DNA Elüsyon Aşaması

Kolonu steril bir 1,5 ml mikrosantrifüj tüp içine konulur. Kolona 25-200 µl PureLink Genomik Elüsyon Çözeltisi eklenir. Oda sıcaklığında 1 dk. inkübasyon yapılır. Kolonu oda sıcaklığında 1 dk. maksimum hızda santrifüj yapılır. Tüp purifiye genomik DNA içermektedir. Daha fazla DNA kurtarmak için aynı miktarda elüsyon çözeltisi kullanarak yeni steril bir 1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne ikinci bir elüsyon aşaması yapılır. Kolon oda sıcaklığında 1,5 dk. maksimum hızda santrifüj yapılır. Tüp purifiye genomik DNA içermektedir. Kolon atılır.

DNA Saflık Tayini

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı. 260 nm'de DNA'nın ve 280 nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris EDTA çözeltisi ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü.

260 nm'de okunan absorbans / 280 nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.260 / O.D.280 oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. Bu oranın altında bir değere sahip olan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

DNA Saklama

Purifiye DNA -20°C'de saklanmalıdır.

3.2.2 RT-PCR ile TIMP Metallopeptidase inhibitor 1 (rs4898) ve Matrix metallopeptidase 9 (rs17576) Polimorfizm Analizleri

TIMP metallopeptidase inhibitor 1 (rs4898) ve matrix metallopeptidase 9 (rs17576) genindeki polimorfizmlerini incelemek için TaqMan System (Applied Biosystems,

Life Technologies) PrimerProbMix ve qPCR ProbesMaster (Jena Bioscience, Germany, PCR-360) kullanılmıştır. Kuyucuk başına toplam reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde ayarlanmış ve her bir kuyucuk için, 10 µl qPCR ProbesMaster, 1 µl PrimerProbMix, 7 µl PCR Grade su, 2 µl DNA karışımı hazırlanmıştır. Reaksiyon Biorad CFX cihazında ilk denatürasyon ve polimeraz aktivasyonu 95 ° C' de, 2 dakika, 1 siklus, denatürasyon 95 ° C' de, 15 saniye, 40 siklus, bağlanma ve uzama 60 ° C' de 1 dakika, 40 siklus olarak ayarlanarak ve Biorad CFX Manager programı kullanılarak genotipler belirlenmiştir.

RS DİZİLERİ:

SNP ID: rs4898

Gene: TIMP1

Gene Name: TIMP metallopeptidase inhibitor 1

Polymorphism: C/T, Transition Substitution

Context Sequence [VIC/FAM]:

TCTTGCACATCACTACCTGCAGTTT[C/T]GTGGCTCCCTGGAACAGCCTGAGCT

SNP ID: rs17576

Gene: MMP9

Gene Name: matrix metallopeptidase 9

Polymorphism: A/G, Transition Substitution

Context Sequence [VIC/FAM]:

CTCCTCGCCCCAGGACTCTACACCC[A/G]GGACGGCAATGCTGATGGGAAACCC

3.3.Serum Düzeylerinin Ölçülmesi

3.3.1. TIMP Metallopeptidase inhibitor 1

Serum TIMP Metallopeptidase inhibitor 1 düzeylerinin belirlenmesi için Enzo Life Science (ENZ-KIT147-0001) kiti kullanılarak aşağıdaki kit prosedürü kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

- NSB (non-specific binding) ve standart 0 kuyucuklarına 100 mikrolitre Assay Buffer 13 eklenmiş blank ve TA (Total Activity) kuyucukları boş bırakılmıştır.
- Standartlar 1' den 6' ya doğru belirlenen uygun kuyucuklara, sırasıyla 100 mikrolitre olarak eklenmiştir.

- Çalışma örnekleri 100 mikrolitre olarak, belirlenen kuyucuklara eklenmiştir.
- Plate yüzeyi koruyucu ile kapatılıp, oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 500 rpm hızda plate çalkalayıcı cihaz kullanılarak inkübasyona bırakılmıştır.
- Kuyucuklardaki sıvılar boşaltılıp, 1x yıkama buffer ile 4 kez yıkama işlemi uygulandı. Her yıkama arasında kuyucuklar boşaltılıp, ters çevrilerek, kuyucuklardaki sıvı kurutma kağıtları üzerine vurarak kurutulmuştur.
- NSB, TA ve Blank kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 1X TIMP-1 Detector Antibody' den 100 mikrolitre eklendi. NSB kuyucuklarına 100 mikrolitre Assay Buffer 13 eklenip, Blank ve TA kuyuları boş bırakılmıştır.
- Plate yüzeyi koruyucu ile kapatılıp, oda sıcaklığında 1 saat boyunca 500 rpm hızda plate çalkalayıcı cihaz kullanılarak inkübasyona bırakılmıştır.
- Yıkama işlemi için 5. adım tekrar edilmiştir.
- TIMP-1 Conjugate (Mavi), Blank ve TA kuyuları hariç her kuyuya 100 mikrolitre eklenmiştir.
- Plate yüzeyi koruyucu ile kapatılıp, oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 500 rpm hızda plate çalkalayıcı cihaz kullanılarak inkübasyona bırakılmıştır.
- Yıkama işlemi için 5. adım tekrar edildi.
- TIMP-1 Conjugate, Assay Buffer 13 ile 1:50 oranında dilue edilerek, TA kuyularına 5 mikrolitre eklenmiştir.
- Her kuyucuğa 100 mikrolitre TMB solüsyonu eklenmiştir.
- Plate yüzeyi koruyucu ile kapatılıp, oda sıcaklığında 30 dakika boyunca 500 rpm hızda plate çalkalayıcı cihaz kullanılarak inkübasyona bırakılmıştır.
- Her kuyucuğa, Stop Solution 2' den 100 mikrolitre eklenmiştir. 450 nm için, cihazda absorbans değerleri belirlenmiştir.

3.3.2. Matrix metallopeptidase 9

Serum Matrix metallopeptidase 9 düzeylerinin belirlenmesi için Enzo Life Science (ENZ-KIT147-0001) kiti kullanılarak aşağıdaki kit prosedürü kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

- Çalışma örnekleri 1:10 oranında Assay Buffer ile sulandırılmıştır.
- Çalışılacak plate kuyucuklarına yıkama buffer ile iki kez yıkama işlemi uygulanmıştır.
- Tüm çift tekrarlı standart kuyucuklarına 100 mikrolitre Assay Buffer eklenmiştir. Önceden hazırlanmış olan standart, ilk kuyudan itibaren seri dilüsyon şeklinde 100' er

mikrolitre transfer ile azalan konsantrasyonlar için diğer standart kuyularına dilue edilmiştir.

- Blank kuyucukları için 100 mikrolitre Assay Buffer eklenmiştir.
- Çalışma örneklerinin olacağı kuyucuklara 90 mikrolitre Assay Buffer eklenmiştir.
- Her örnekten 10 mikrolitre olacak şekilde kuyucuklara eklenmiştir.
- Biotin-Konjugat hazırlanarak her kuyucuğa 50 mikrolitre ilave edilmiştir.
- Plate üzeri yapışkan koruyucu ile kapatılıp, 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır.
- Strepdavidin-HRP hazırlanmıştır.
- Kuyucuklar boşaltılıp, multichannel pipet ile her kuyu 4 kez olmak üzere yıkama buffer ile yıkamaya tabi tutulmuştur.
- Hazırlanan Strepdavidin-HRP tüm kuyucuklara 100 mikrolitre dağıtılmıştır.
- Tekrar plate kapatılıp, 1 saat boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır.
- Kuyucuklar boşaltılıp, multichannel pipet ile her kuyu 4 kez olmak üzere yıkama buffer ile yıkamaya tabi tutulmuştur.
- 100 mikrolitre TMB Substrat Solüsyonu tüm kuyucuklara dağıtılmıştır.
- Tekrar plate kapatılıp, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır.
- 100 mikrolitre Stop Solüsyon tüm kuyucuklara eklenerek okuma işlemine geçilmiştir.

450 nm için, cihazda absorbans değerleri belirlenmiştir.

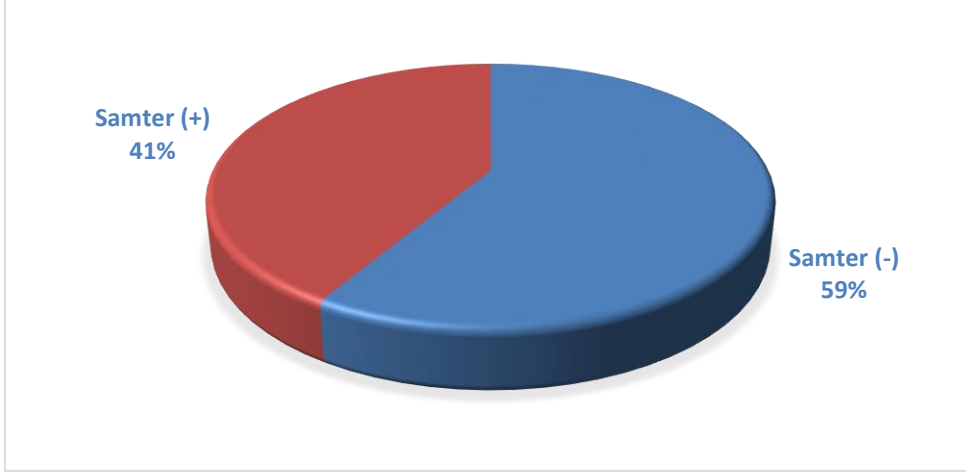
3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi SPSS 22.0 programıyla incelenerek yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alınmıştır. Genlerin aktivite üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde için Student's t-testi ve Ki kare, Fisher testi ve Anova kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın 41'inde (%41,4) Samter (+) iken 58'inde Samter (-) (%58,6) bulundu. (Grafik 1) Samter (+) grubunda yaş ortalaması $45,27 \pm 12,9$ iken Samter (-) grubunda $46,31 \pm 14,06$ idi. Samter (+) grupta Kadın/erkek oranı 22/19 iken Samter (-) grupta 16/42 idi. Gruplar arası sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında Samter (-) lerde %39,7, Samter (+) lerde % 19,5 olup Samter (-) grubunda sigara kullanım sıklığı anlamlı olarak fazladır ($p=0,033$). Alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,197$). Samter (+) grupta anamnezde aile öyküsü saptanma oranı % 22 iken, Samter (-)

grupta %15,5 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Samter (+) lerde atopi varlığı %82,9 iken, Samter (-) lerde %10,3 olarak izlendi. ($p < 0,001$) Samter (+) grupta atopi varlığı 42 kat artmış olduğu görüldü. (OR:42.09 %95 Güven aralığı 13,06-136,03).



Grafik 1. Hastaların gruplara ayırımını gösteren yüzde dilimli dağılımı

Meltzer'in endoskopik nazal polip derecelendirme sistemine göre Samter (+) grubunda sağ nazal kavitede polip grade ortalaması $2,32 \pm 1,15$, sol nazal kavitede ise $2,49 \pm 1,05$ olarak izlendi. Samter (-) grupta sağ nazal kavitede polip grade ortalaması $2,64 \pm 0,85$ iken sol nazal kavitede $2,60 \pm 0,81$ idi. Her iki grubun sağ ve sol nazal kavitedeki polip grade ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Samter (-) hastalarda eozinofil oranı $3,75 \pm 2,93$ iken, Samter (+) hastalarda $5,41 \pm 3,53$ olarak izlendi. Samter (+) grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde eozinofil oranı daha yüksek saptandı.(Tablo 1)

	Samter (-)	Samter (+)	P
Yaş (yıl)(ort±SD)	46,31±14,06	45,27±12,93	0,708
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16/42	22/19	0,009
BMI (kg/m ²) (ort±SD)	26,80±4,93	26,72±4,0	0,927
Sigara (yok/var) (%)	60,3/39,7	80,5/19,5	0,033
Alkol (yok/var) (%)	94,8/5,2	100/0	0,197
Sağ polip grade (ort±SD)	2,64±0,85	2,32±1,15	0,114
Sol polip grade(ort±SD)	2,60±0,81	2,49±1,05	0,557
Eozinofil oranı(ort±SD)	3,75±2,93	5,41±3,53	0,012
Atopi (yok/var) (%)	89,7/10,3	17,1/82,9	0,000*
Aile öyküsü(yok/var) (%)	84,5/15,5	78,0/22,0	0,414

Tablo 1. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda demografik ve klinik özellikler

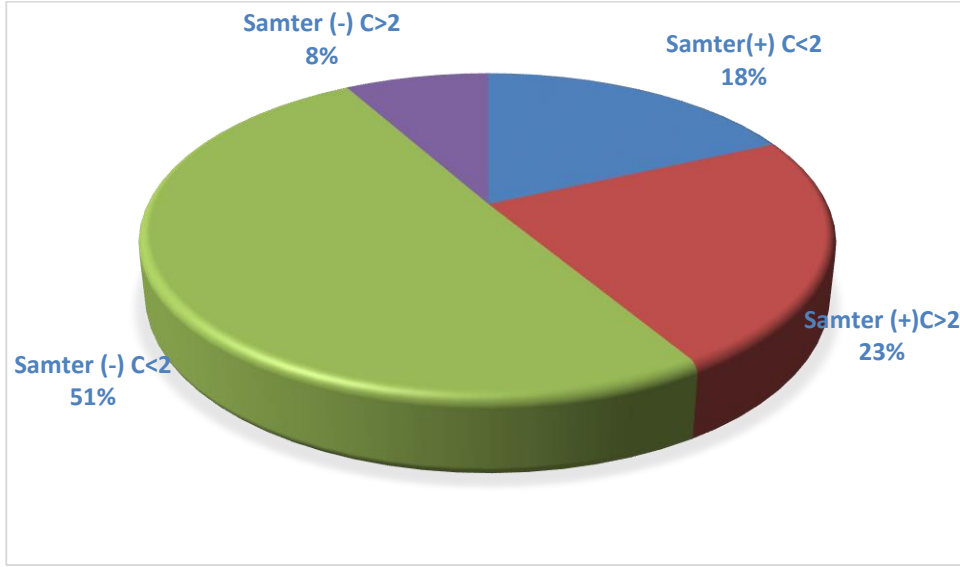
*Samter + lerde Atopi varlığı riski 42 kat artmış (OR:42.09 %95 Güven aralığı 13,06-136,03).

Hastaların başvuru anındaki burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku ve tad almadaki bozukluk gibi şikayetleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 2)

	Samter (-) n (%)	Samter (+) n (%)	P
Burun akıntısı			
Yok	9 (15,5)	5 (12,5)	0,640
Var	49 (84,5)	36 (87,7)	
Burun tıkanıklığı			
Yok	2 (3,4)	4 (9,8)	0,195
Var	56 (96,6)	37 (90,2)	
Koku almada bozulma			
Yok	7 (12,1)	2 (4,9)	0,220
Var	51 (87,9)	39 (95,1)	
Tad almada bozulma			
Yok	20 (34,5)	7 (17,1)	0,055
Var	38 (65,5)	34 (82,9)	

Tablo 2. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda başvuru anındaki şikayetlerinin dağılımı

Gruplar kendi arasında da cerrahi sayısına göre iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Cerrahi sayısı olarak iki ve daha fazla cerrahi geçirenler ve ikiden az cerrahi geçirenler olmak üzere Samter (+) ve Samter (-) hastalar kendi içinde de iki gruba ayrıldı. Samter (+) $C \geq 2$ olan hastaların yüzdesi %23 iken, Samter (+) $C < 2$ grubunda ise %18 idi. Samter (-) $C \geq 2$ grubundakilerin yüzdesi % 8 iken, Samter (-) $C < 2$ de %51 olarak izlendi. (Grafik 2)



Grafik 2. Samter (+) ve Samter (-) grupların cerrahi sayısına göre dağılımı

MMP 9 rs 17576 bölgesinin tek nükleotid polimorfizminin incelendiği her iki grupta AA, AG, GG genotipleri ve A/G alleleri arasındaki ilişki incelendi. Samter (-) grubunda AA, AG ve GG genotipleri sırası ile 24 (%41,4), 26 (%44,8), 8 (%13,8), Samter (+) grubunda ise 18 (%43,9), 17 (%41,5), 6 (%14,6) idi. Gruplar A/G allelerine karşılaştırıldığında Samter (-) lerde A(+) ve G(+) sırası ile 74 (%63,7), 42 (%36,2), Samter (+) grubunda ise 53 (%64,6), 29 (%35,3) olarak izlendi. Gruplar arasında MMP 9 genotip ve allel ilişkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. (Tablo 3)

	Samter (-) n:58	Samter (+) n:41	P
MMP9 Genotipler			
AA	24 (%41,4)	18 (%43,9)	
GG	8 (%13,8)	6 (%14,6)	
AG	26 (%44,8)	17 (%41,5)	0,946
Alleler			
A	74 (%63,7)	53 (%64,6)	
G	42 (%36,2)	29 (%35,3)	0,903

Tablo 3. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda MMP 9 genotip ve A/G allel ilişkisi

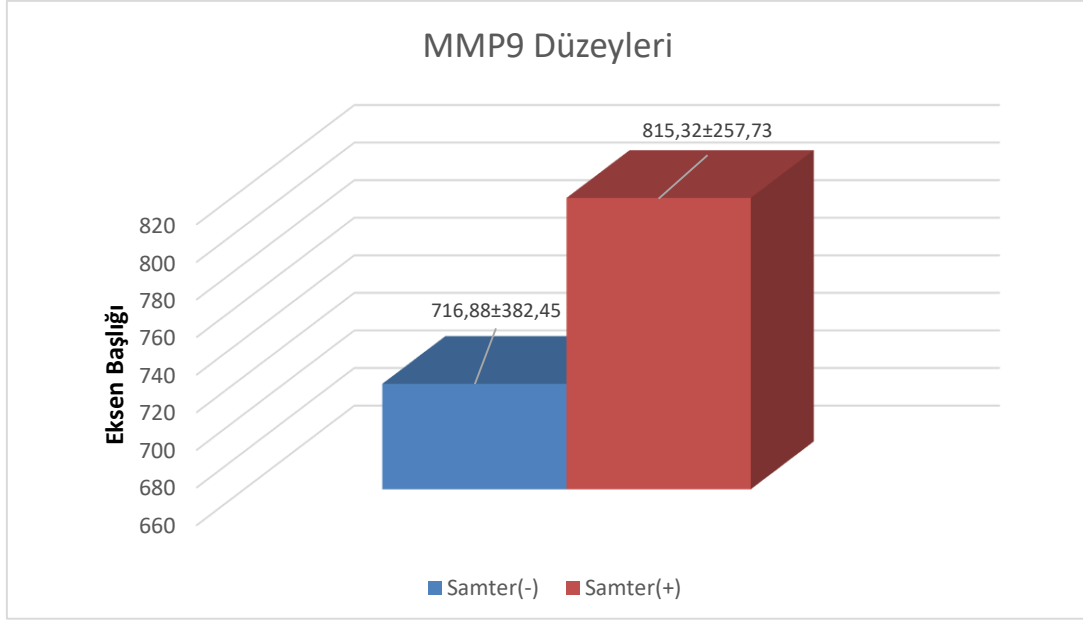
TIMP 1 rs 4898 C/T tek nükleotid polimorfizminin incelendiği her iki grupta Samter (+) de CC, CT, TT genotipleri sırası ile 13 (%31,7), 11 (%26,8), 17 (%41,5), Samter (-) grubunda ise 23 (%39,7), 7 (%12,1), 28 (%48,3) olarak gözlemlendi. Gruplar C/T allelerine göre karşılaştırıldığında Samter (-) grupta C(+), T(+) sırası ile 53 (%45,68), 63 (%54,31), Samter (+) grupta ise 37 (%45,12), 45 (54,87) olarak bulundu. Gruplar arasında TIMP 1 genotip ve allel ilişkisi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. (Tablo 4)

	Samter (-) n:58	Samter (+) n:41	P
TIMP1 Genotipler			
CC	23 (%39,7)	13 (%31,7)	
TT	28 (%48,3)	17 (%41,5)	
CT	7 (%12,1)	11 (%26,8)	0,170
Alleler			
C	53 (%45,68)	37 (%45,12)	
T	63 (%54,31)	45 (%54,87)	0,93

Tablo 4. Samter (+) ve Samter (-) gruplarda TIMP 1 genotip ve C/T allel ilişkisi

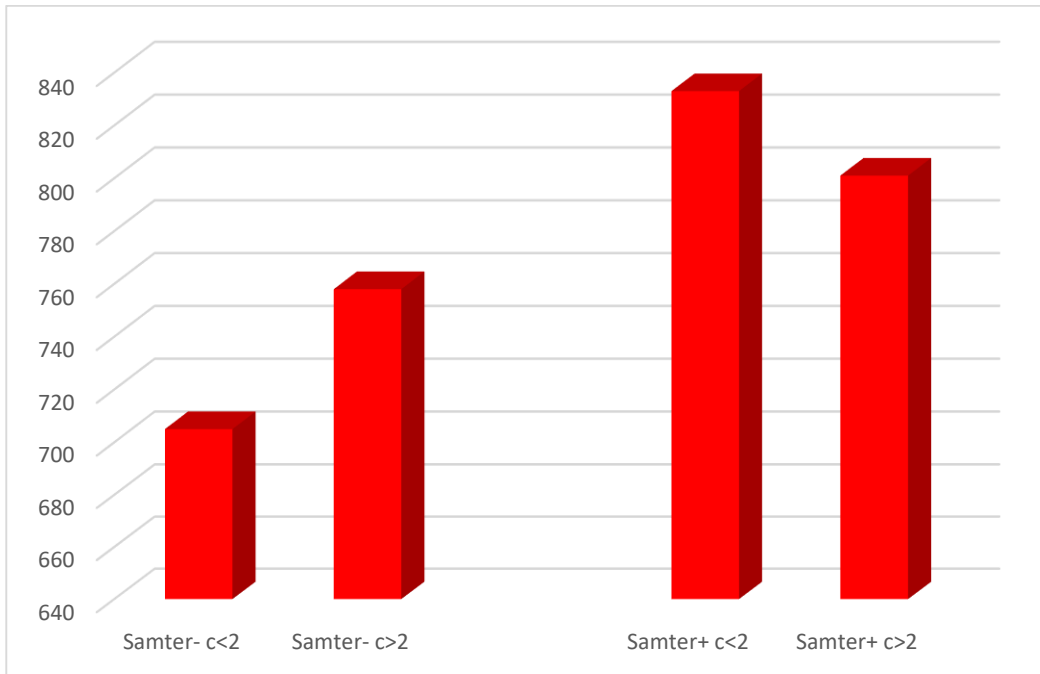
Tüm gruplarda MMP 9 ve TIMP 1 genotip dağılımları Hardy-Weinberg equilibrium na uygundur. (p>0.05)

Samter (+) grupta MMP 9 serum düzeyleri ortalaması 815,32±257,73 iken Samter (-) grupta 716,88±382,45 olarak hesaplandı. Gruplararası MMP 9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,20) (Grafik 3)



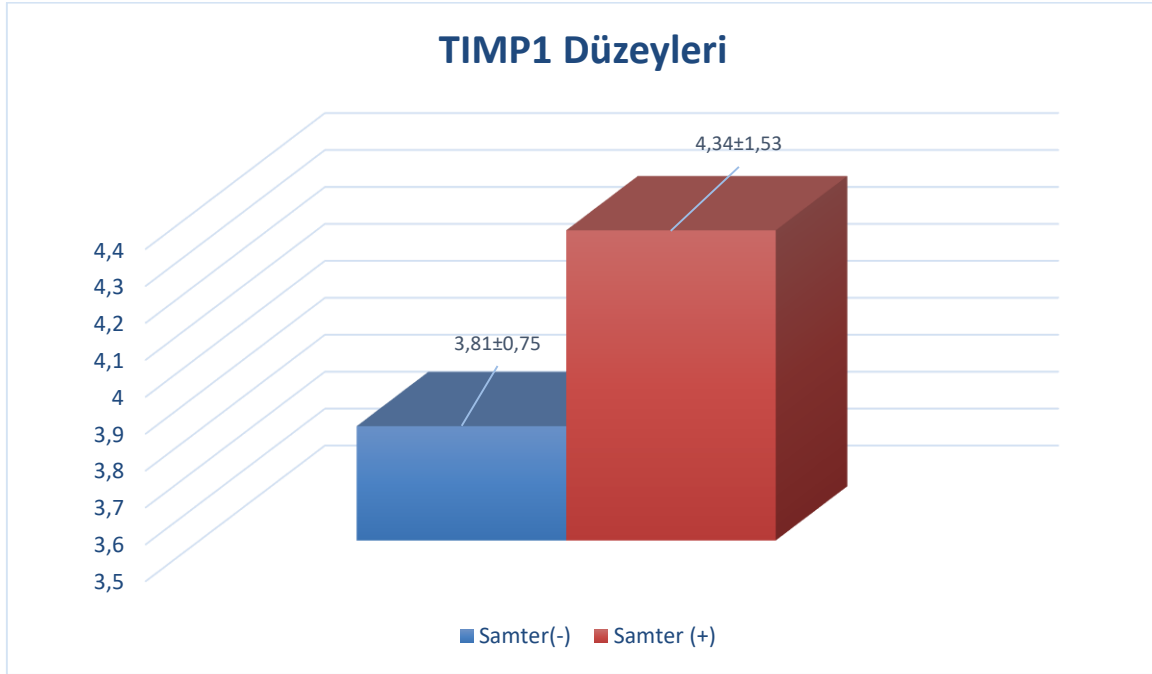
Grafik 3. Samter (+) ve Samter (-) grupların MMP 9 serum düzeyleri

Samter (+) ve Samter (-) hastaların cerrahi sayılarına göre yapılan alt gruplardaki MMP 9 serum düzeyleri (ortalama±SS) ; Samter (+) $C < 2$ de $833,06 \pm 263,13$, Samter (+) $C \geq 2$ de $801,59 \pm 258,82$, Samter (-) $C < 2$ de $705,06 \pm 355,47$, Samter (-) $C \geq 2$ de $758,21 \pm 491,36$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p > 0,05$) (Grafik 4)



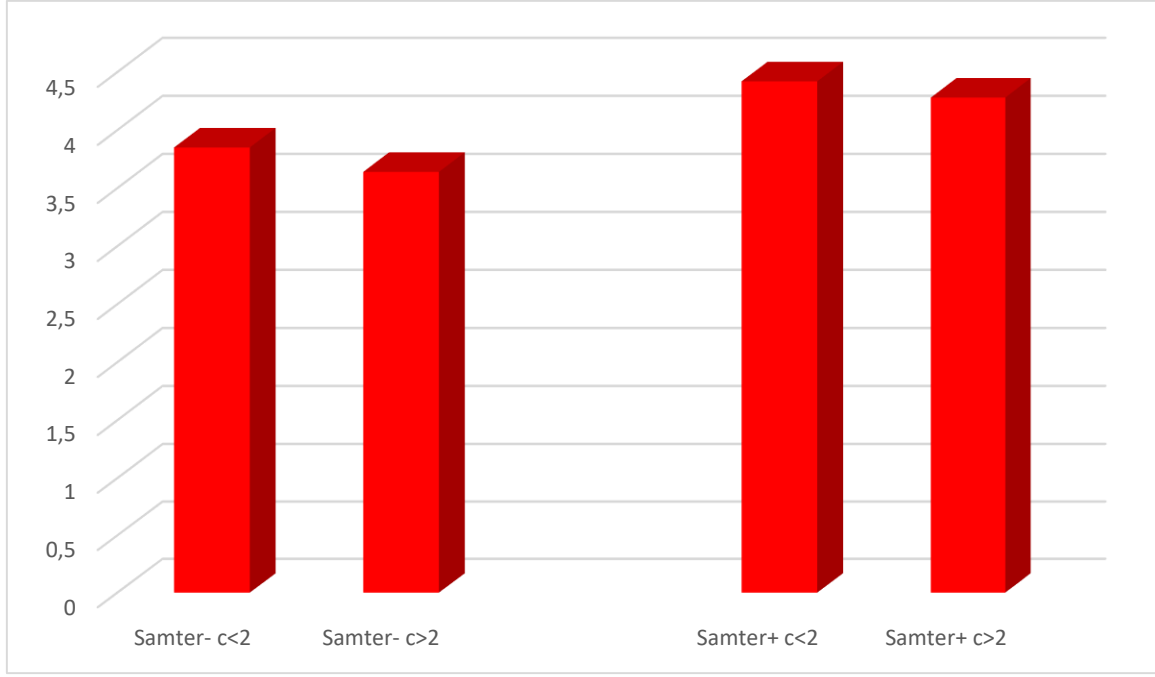
Grafik 4. Samter (+) ve Samter (-) grupların cerrahi sayısına göre alt gruplarında MMP 9 serum düzeyleri

Samter (+) hastalarda ortalama TIMP 1 serum düzeyleri (ortalama±SS); $4,34\pm1,5$, Samter (-) grubunda ise $3,81\pm0,75$ olarak izlendi. Gruplararası TIMP 1 serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. ($p:0,066$) (Grafik 5)



Grafik 5. Samter (+) ve Samter (-) grupların TIMP 1 serum düzeyleri

TIMP 1 serum düzeylerinin (ortalama±SS) alt gruplara dağılımında; Samter (+) $C<2$ de $4,42\pm0,65$, Samter (+) $C \geq 2$ de $4,28\pm0,83$, Samter (-) $C<2$ de $3,85\pm1,34$, Samter (-) $C \geq 2$ de $3,64\pm2,20$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$) (Grafik 6)



Grafik 6. Samter (+) ve Samter (-) grupların cerrahi sayısına göre alt gruplarında TIMP 1 serum düzeyleri

MMP 9 serum düzeyleri AA, AG, GG genotipleri ve A/G allellere göre Samter (+) ve Samter (-) gruplar arasında kıyaslandığında Samter (-) grubunda MMP 9 serum düzeylerinde genotip ve allele göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) Samter (+) lerde MMP 9 genotiplerine göre MMP 9 serum düzeyleri GG genotipli bireylerde AG genotipine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır. ($p=0,012$) Allellere göre serum düzeylerinin karşılaştırılmasında Samter (+) grupta A alleli taşıyan bireylerde MMP 9 serum düzeyleri taşımayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucu elde edildi. ($p:0,028$) (Tablo 5)

	Samter (-)	P	Samter (+)	P
MMP 9 Genotipler	MMP 9 seviyesi		MMP 9 seviyesi	
AA	858,39±382,46	ad	795,56±239,75	
GG	565,32±283,60	ad	908,12±241,03	0,012 *vs AG
AG	713,66±409,74	ad	605,00±250,72	
A-	760,18±400,00		605,00±250,72	
A+	565,32±283,60	ad	853,55±243,42	0,028
G-	858,39±382,46		795,56±239,75	
G+	669,70±377,69	ad	829,05±273,97	ad

Tablo 5. MMP 9 serum düzeylerinin AA, AG, GG genotipleri ve A/G allellere göre gruplar arasındaki ilişkisi

TIMP 1 serum düzeyleri CC, CT, TT genotipleri ve C/T allellere göre gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 6)

	Samter (-)	P	Samter (+)	P
TIMP 1 Genotipler	TIMP 1 seviyesi		TIMP 1 seviyesi	
CC	3,56±1,58	ad	4,36±1,02	ad
TT	3,80±1,53	ad	4,29±0,67	ad
CT	4,33±1,68	ad	4,35±0,60	ad
C-	3,80±1,53		4,35±0,60	
C+	3,81±1,60	ad	4,33±0,85	ad
T-	3,56±1,58		4,36±1,02	
T+	3,90±1,54	ad	4,33±0,62	ad

Tablo 6. TIMP 1 serum düzeylerinin CC, CT, TT genotipleri ve C/T allellere göre gruplar arasındaki ilişkisi

Samter (+) ve Samter (-) gruplarda MMP 9 AA, AG ve GG genotipleri ile SNOT 22 skor ortalamaları ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($p > 0,05$) (Tablo 7 ve 8)

MMP 9 genotipleri	Ortalama ± standart sapma
AA	46,24±13,20
AG	50,53±21,14
GG	48,00±7,61

Tablo 7. Samter (+) grupta MMP 9 genotiplerine göre SNOT 22 skor ortalamaları

MMP 9 genotipleri	Ortalama ± standart sapma
AA	45,43±23,43
AG	40,08±16,97
GG	34,63±17,66

Tablo 8. Samter (-) grupta MMP 9 genotiplerine göre SNOT 22 skor ortalamaları

Tüm hasta grubunda cerrahi sayısı ile SNOT 22 skor ortalamaları arasındaki ilişkiye bakıldığında cerrahi sayısı iki ve üzerinde olan grupta SNOT 22 skorunun ortalaması 50,40±15,35, cerrahi sayısı ikiden az olan grupta ortalama 41,57±19,57 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p:0,019) (Tablo 9)

	Sayı (n)	SNOT 22 (Ort ± ss)	P
Cerrahi sayısı <2	67	41,57±19,57	
Cerrahi sayısı ≥2	30	50,40±15,35	0,019

Tablo 9. Tüm grupta cerrahi sayısı ve SNOT 22 skor ortalamaları arasındaki ilişki

Tüm grupta MMP 9 ve TIMP 1'in genotiplerine göre SNOT 22 skor ortalamaları ve D Vitamini düzeyleri karşılaştırılması sonucunda SNOT 22 skorlarında genotipler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. D Vitamini düzeyi TIMP 1 CT genotipinde CC ve TT genotipine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür. (p:0,030) (Tablo 10)

	TIMP1			MMP9		
	CC	CT	TT	AA	AG	GG
SNOT 22	47,34±16,30	46,17±17,96	43,98±18,71	46,49±18,68	45,05±18,61	43,38±10,85
D Vitamini(ng/ml)	19,51±6,61	15,40±6,44	19,19±6,35	18,40±6,28	18,67±7,26	19,09±5,53

Tablo 10. Tüm grupta MMP 9 ve TIMP 1 genotiplerine SNOT 22 skor ortalamaları ve D Vitamini düzeyleri

Samter (+) ve Samter (-) gruplarda MMP 9 G alleli ve TIMP 1 T allelini taşıyan hastaların ortalama sistemik kortikosteroid tedavi sayısı ve cerrahi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 11)

	Samter (-)		Samter (+)		P
	G(-)	G(+)	G(-)	G(+)	
MMP9					
Cerrahi sayısı	0,71	0,56	2,33	2,13	ad
Kortikosteroid tedavi sayısı	1,42	1,50	4,78	5,09	ad
TIMP1					
Cerrahi sayısı	0,43	0,74	2,15	2,25	ad
Kortikosteroid tedavi sayısı	1,65	1,34	6,38	4,29	ad

Tablo 11. MMP 9 G alleli ve TIMP 1 T alleleline göre cerrahi sayısı ve kortizon tedavi sayısı ortalamalarının karşılaştırılması

Samter (-) lerde TIMP 1 T alleli taşıyan bireylerin cerrahi sayısı 2 ve üzeri olma oranı %75 iken, cerrahi sayısı 2 den küçük olma oranı %58 dir. Aynı şekilde TIMP 1 TT genotipli bireylerde cerrahi sayısı 2 ve üzeri olma oranı %75 iken, cerrahi sayısı 2 den küçük olma oranı %44 dür. İstatistiksel olarak anlamlılığa erişmese de Samter (-) olup TIMP 1 T alleli taşıyanlarda cerrahi sayısının 2 nin üzerinde olma riski yaklaşık 2 kat, TT genotipi taşıyanlarda ise yaklaşık 4 kat artmaktadır. ($p>0.05$, OR:2.17, %95CI: 0,39-11,84; $p>0.05$, OR:3,81, %95CI: 0,70-20,79) (Tablo 12 ve 13)

Samter (-) grubu	T -	T+	Toplam
C<2 Sayı (n)	21	29	50
Yüzde (%)	42	58	100
C≥2 Sayı (n)	2	6	8
Yüzde (%)	25	75	100

Tablo 12. Samter (-) grupta TIMP 1 T alleli taşıyıcılığı ile cerrahi sayısı arasındaki ilişki ($P>0.05$, OR:2.17, %95CI: 0,39-11,84)

Samter (-) grubu	TT-	TT+	Toplam
C<2 Sayı (n)	28	22	50
Yüzde (%)	56	44	100
C≥2 Sayı (n)	2	6	8
Yüzde (%)	25	75	100

Tablo 13. Samter (-) grupta TIMP 1 TT genotipi ile cerrahi sayısı arasındaki ilişki (P>0.05, OR:3,81, %95CI: 0,70-20,79)

Samter (+) grubunda MMP 9 A alleli taşıyan bireylerde cerrahi sayısının 2 ve üzeri olma oranı %91 iken, cerrahi sayısının 2 den az olma oranı %77 dir. Aynı şekilde AA genotipli bireylerde cerrahi sayısı 2 ve üzeri olma oranı %52,2 iken, cerrahi sayısı ikiden az olma oranı %33,3 dir. İstatistiksel olarak anlamlılığa erişmese de Samter (+) olup MMP 9 A alleli taşıyanlarda cerrahi sayısının 2 nin üzerinde olma riski yaklaşık 3 kat, AA genotipi taşıyanlarda ise yaklaşık 2 kat artmaktadır. (p>0,05, OR:3,00, %95CI: 0,48-18,64; p>0,05, OR:2,18, %95CI: 0,60-7,81) (Tablo 14)

Sampter (+) grubu	A-	A+	Toplam
C<2 Sayı (n)	4	14	18
Yüzde (%)	22,2	77,8	100
C≥2 Sayı (n)	2	21	23
Yüzde (%)	8,7	91,3	100

Tablo 14. Samter (+) grupta MMP 9 A alleli taşıyıcılığı ile cerrahi sayısı arasındaki ilişki (p>0,05, OR:2,18, %95CI: 0,60-7,81)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yaşam kalitesinde ve üretkenlik-çalışma kapasitesinde azalmaya neden olan (55) kronik rinosinüzitin alt grubu olan nazal polipozisli hastalar değerlendirildi. Alt ve üst solunum yolu remodellinginde önemli rol oynayan MMP 9 ve TIMP 1 endopeptidazlarının nazal polip patofizyolojisinde etkili olduğu literatürde önceki çalışmalarda gösterilmiştir. (80) Aynı zamanda D Vitamini eksikliğinin kronik rinosinüzitte hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmakla birlikte MMP sekresyonu üzerindeki etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. (93) Bu çalışma, MMP 9 ve TIMP 1'in genotip ve allellerinin serum düzeylerine etkisini göstermektedir.

Atopi, Ig E aracılığı ile meydana gelen hipersensitivite reaksiyonudur. Samter triadı veya aspirin ile alevlenmiş solunum yolu hastalığının patogenezinde arşidonik asid metabolizmasının disregülasyonu rol oynayıp LTC₄, D₄ ve E₄ seviyeleri artar. Samter hastalarında Ig E aracılı hipersensitivite reaksiyonunun rol alıp almadığı açık değildir. (145) Stevens ve ark. yaptığı çalışmada sadece nazal polibin olduğu kronik rinosinüzit hastalarında % 66, astımın eşlik ettiği nazal polip hastalarında % 85 oranında atopi bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (146) Bu çalışmada Samter (+) grupta atopi oranı %82,9, Samter (-) grupta ise %10,3 olarak elde edildi. Samter hastalarında atopi sıklığı 42 kat artmış olarak bulundu. Nabavi ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise Asetil salisik asit (ASA) sensitizasyonuna göre nazal polip hastaları gruplara ayrılmıştır. Atopi, kanda eozinofil ve Ig E düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark elde edilememiştir. (147) Çalışmamızda eozinofil oranı Samter (+) grubunda %5,41, Samter (-) de ise %3,75 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sigara kullanım oranı Samter grubunda %19,5, diğer nazal polip hastalarında %39,7 olarak bulundu. (p:0,033) Literatüre bakıldığında Samter hastalarının daha az sigara kullandığına dair çalışmaya rastlanılmadı. Samter grubunda astımın eşlik ettiği respiratuar sistem hastalıkları da mevcut olduğundan sigara kullanımından uzak durdukları düşünülmektedir.

Stevens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astım+nazal polip, sadece nazal polip ve Samter triadı olarak hastalar üç gruba ayrılmıştır. (146) Hastalığın şiddeti radyolojik olarak değerlendirilmiş ve Samter grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde hastalık şiddeti daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bu üç grupta hastaların ortalama cerrahi sayıları karşılaştırılmış ve Samter grubunda ortalama cerrahi sayısı 2,6, astım eşlik ettiği nazal

poliplerde 1,4 ve sadece nazal polip görülen hastalarda 1,4 olduğu gösterilmiştir. ($p<0,001$) Ayrıca oral kortikosteroid alım oranı açısından üç grup incelendiğinde Samter grubunda % 13, astımın eşlik ettiği nazal polip hastalarında % 4 ve sadece nazal polip olan grupta % 0 olarak hesaplanmıştır. ($p<0,001$) (146) Bu çalışmada da Samter grubu ve sadece nazal polibin eşlik ettiği grup MMP 9 G alleli ve TIMP 1 T alleleline göre cerrahi sayısı ve sistemik kortikosteroid tedavi sayısı ortalamaları açısından karşılaştırılmış. MMP 9 G alleleline göre Samter grubunda G (+) ise ortalama cerrahi sayısı/sistemik kortikosteroid tedavi sayısı; 2,13/5,09, diğer grupta G (+) ise 0,56/1,50 olarak bulunmuştur. TIMP 1 T alleleline göre Samter grubunda T (+) 2,25/4,29, sadece nazal polip tanısı konulmuş hasta grubunda T (+) ise 0,74/1,34 olarak hesaplanmıştır. ($p>0,05$) Stevens ve arkadaşlarının çalışma grubu 1,059 hastadan oluşmaktadır. Bizim hasta grubumuz 99 hastadan oluştuğu için cerrahi sayısı ve sistemik kortikosteroid tedavi sayısı ortalaması açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olabilir. Aynı zamanda bu çalışma grubundaki hastalar, cerrahi sayısı ve sistemik kortikosteroid tedavi sayısının ortalamalarının karşılaştırılmasında MMP 9 G alleli ve TIMP 1 T alleleline göre alt gruplara ayrılarak incelendi. Her ne kadar elde ettiğimiz ortalamalar Samter grubunda daha yüksek olarak hesaplanırsa da Samter (+) hastaların daha fazla cerrahi geçirdikleri ve sistemik kortikosteroid tedavi aldıkları istatistiksel olarak gösterilemedi. İleriki çalışmalarda daha geniş çaplı hasta gruplarında anlamlı sonuçlar çıkarılabilir.

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında MMP 9 tek nükleotid polimorfizmi nazal polip ve kontrol hastaları arasında rs 2664538 (rs 17576 da kapsayan), rs 3787268, rs 2274756 (rs 17577 de kapsayan) ve rs 3918242 bölgeleri seçilerek genotipler üç genetik modelle karşılaştırılmıştır. Nazal polipte rekürren vakalarda resesif genetik modelinde rs 2664538 polimorfizmi alt küme istatistiğinde $p:0,033$ olarak hesaplanmış, diğer genetik polimorfizmlerde non rekürren vakalar ile rekürren vakalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Rekürren nazal poliplerde AA genotipi %10,9, AG genotipi % 28,1 ve GG genotipi % 56,3 olarak bulunmuştur. (148) Bizim genotip bulgularımız farklılık göstermektedir. Çalışmamızda MMP 9 rs 17516 polimorfizmi Samter grubunda ve diğer nazal polip grubunda AA, AG ve GG genotiplerinin dağılımı açısından karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Samter grubunda AA genotipi %43,9, AG genotipi %41,5 ve GG genotipi %14,6 olarak hesaplandı. İki çalışma arasında genotipler açısından farklı dağılım olması; hasta gruplandırılmasının farklı yapılması ve popülasyonlar arasındaki genotip dağılım farklılığı ile ilişkilendirilebilir. Samter hasta grubunda MMP 9 A

alleli taşıyan bireylerde cerrahi sayısının 2 ve üzerinde olma olasılığı riski yaklaşık 3 kat, MMP 9 AA genotipi taşıyanlarda ise risk yaklaşık 2 kat artmış olarak hesaplandı. Samter triadının komponenti olan nazal polipozis tedaviye daha dirençli olduğundan mükerrer cerrahi gerektirmektedir. Bu çalışmada cerrahi sayısına göre hasta grubu dağılımı; Samter tanı hastalarda cerrahi sayısı iki ve ikiden fazla olanların oranı %23, cerrahi sayısı ikiden az olanların oranı % 18, nazal polipozis olan hasta grubunda cerrahi sayısı iki ve ikiden fazla olanların oranı % 8, cerrahi sayısı ikiden az olanların oranı % 51 olarak bulunmuştur. İkiden fazla cerrahi geçiren hastaların oranının Samter triadlı hastalarda daha fazla görülmesi bunu desteklemektedir.

Kyung-Yeo ve ark. nazal polipozislerde MMP 9 mRNA ekspresyonunu (149), Wang ve ark. MMP 9 tek nükleotid polimorfizmini (148), Mudd ve ark. ise yine MMP 9 ekspresyonunu çalışmıştır. (150) Bunlardan ikisi dokulardan yapılan ekspresyon, biri polimorfizm çalışmasıdır. Wang ve ark'nın yaptığı çalışmada polimorfizmlere bakılmış fakat bu polimorfizmlerin serum düzeylerine etkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada MMP 9 serum düzeyleri AA, AG ve GG genotipleri ve A/G allellere göre ve TIMP 1 serum düzeyleri CC, CT ve TT genotiplerine ve C/T allellere göre incelendi. TIMP 1 serum düzeylerinin genotip ve allellere göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Samter grubunda MMP 9 serum düzeylerinin genotiplere göre incelenmesinde GG genotipli bireylerde MMP 9 serum düzeyleri AG genotipli bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu. Ayrıca allellere göre MMP 9 serum düzeylerine bakıldığında Samter hastalarında A alleli taşıyanlarda taşımayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Samter grubunda MMP 9 serum düzeyinin A alleli taşıyanlarda yüksek olması hastalığın rekürrensi arttırıp yine bu çalışmada elde ettiğimiz A alleli taşıyan bireylerde ikiden fazla cerrahi geçirme riskini 3 kat arttırdığı bulgusunu da desteklemektedir.

Mudd ve arkadaşlarının yaptığı aspirin duyarlı ve duyarsız nazal polipozis ve kontrol grubu ile TIMP 1 ekspresyonunu kıyaslandığı çalışmada aspirin duyarlı grupta anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.($p<0,001$) (150) Kyun-Yeo ve arkadaşlarının da yaptığı başka bir çalışmada nazal polipozis ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında nazal polipozislerde TIMP 1 ekspresyonu anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p<0,001$), fakat rekürren nazal polipozis ile non rekürren nazal polipozislerin kıyaslanmasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p:0,44$) (149) Literatürde TIMP 1 genetik polimorfizmi; akciğer ve meme kanseri gibi malignitelerde, kalça aseptik nekrozu, intraserebral hemoraji ve senil aortik stenoz gibi vasküler patolojilerde, sistemik lupus eritamatozus gibi hastalıklarda araştırılmıştır. Fakat nazal poliplerde TIMP 1'in

genetik polimorfizm çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada TIMP 1 rs 4898 C/T polimorfizmi tüm gruptaki hastalarda değerlendirildi. Samter grubu ve nazal polipozis grubunun CC, CT ve TT genotiplerine ve A/T allelerine göre dağılımının karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda bu genotip ve allellere göre TIMP 1 serum düzeylerinin iki grup arasında kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Samter dışındaki nazal polipozis hastalarında TIMP 1 T alleli taşıyanlarda cerrahi sayısı iki ve üzerinde olma oranı % 75 iken, TT genotipli bireylerde ise bu oran % 75 olarak bulundu. Genotip ve allellere bakıldığında cerrahi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da TIMP 1 T alleli taşıyanlarda 2 den fazla cerrahi geçirme riski 2 kat, TT genotipli bireylerde ise 4 kat arttığı gösterildi.

Lopez ve ark.'nın diabetik ayak ülserlerinde MMP ve TIMP lerin D vitaminine bağlı ekspresyonunun incelendiği çalışmalarında sağlıklı dokudan ve ülserden alınan biyopsilerdeki MMP ve TIMP gen ekspresyonlarının karşılaştırılmasında MMP 9 için iki doku arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir.(p:0,049) (151) Keratinosit hücre kültür modellerine dışardan D vitamini (kalsitriol) uygulanmasından sonra MMP ve TIMP ların mRNA düzeyleri karşılaştırılmasında MMP 1 ve MMP 10 düzeylerinde anlamlı azalma gösterilmiş (p<0,005) MMP 3, TIMP 1 ve 2 de anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda MMP 9 un kötü yara iyileşmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (151) Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada TNF α ile oluşturulan proinflatuar fibroblast hücre kültürlerinde MMP 2 ve 9 düzeylerinin artmış olduğunu ve kalsitriol verilmesi sonucunda biyolojik etkilerinin anlamlı ölçüde süprese olduğu gösterilmiştir. Vitamin D nin MMP 9 sekresyonunda; intrasellüler üretim, transkripsiyon veya translasyon gibi basamakların hangisinde etkili olduğunun açıklanamadığı da belirtilmiştir. (152) Prabhu ve ark. pulmoner tüberküloz hastalarında D vitamininin MMP 7, MMP 9 ve TIMP 1 düzeylerine etkisini araştırmışlar, D vitamininin hücre kültürlerine eklenmesi sonucunda MMP 7 ve MMP 9 seviyelerinin anlamlı olarak azalırken (p:0,0001), TIMP 1 seviyesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. (p:0,005) (153) Bu çalışmada TIMP 1 CC, CT ve TT genotiplerine göre sırasıyla serum düzeylerinin ortalaması Samter grubunda 4,36, 4,35, 4,29, diğer grupta ise 3,56, 4,33, 3,80 olarak hesaplandı. Tüm grupta MMP 9 ve TIMP 1 genotiplerine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılmasında ise TIMP 1 CT genotipli bireylerde D vitamini seviyeleri, CC ve TT genotipli bireylere göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur. CT genotipli bireylerde D vitamininin düşük olmasına bağlı olarak MMP 9 düzeylerinin artacağı ve buna bağlı olarak MMP 9 un inhibitörü olan TIMP 1'in serum düzeylerinin artması beklenir. Genotiplere göre TIMP 1 serum

düzeyleleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da her iki grupta CT genotipinde diğler genotiplere göre daha yüksek serum düzeyi saptandı. Literatüre bakıldığında TIMP 1 CT genotipi ve D vitamini arasındaki ilişki önceden gösterilmemiştir.

SNOT 22, hastaların nazal ve otolojik semptomlarını, uyku ve emosyonel durumlarını değerlendiren bir ankettir. Literatürde birçok çalışmada endoskopik sinüs cerrahisi öncesi ve sonrası veya nazal kavite ve paranasal sinüsleri ilgilendiren hastalıklarda yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılır. Bu çalışmada tüm gruptaki hastalar cerrahi sayısına göre iki gruba ayrıldı. Cerrahi sayısı iki ve ikiden fazla olan grubun SNOT 22 skor ortalaması 50,4 iken cerrahi sayısı ikiden az olan grubun ortalaması ise 41,5 olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark anlamlıdır. Bu durum mükerrer cerrahi geçiren hastaların semptomlarının daha şiddetli olacağını desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nazal polip, hastaların yaşam kalitesini etkileyip üretkenlik ve verimliliğın düşmesine neden olur. Hastaların hayat kalitesini etkilediğini için fizyopatolojisinde rol oynayan basamakları aydınlatmak için birçok çalışma yapılmıştır. Sistemik ve topikal steroidler tedavide hala en etkili ilaç durumundadırlar. Bu çalışmada da fizyopatolojide etkili basamaklardan MMP 9 ve TIMP 1 in genotipleri ve bu genotiplerin serum düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Daha önceki yapılan ekspresyon çalışmalarında MMP ların nazal polip dokularında anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiş, fakat genotiplerin serum düzeyleri üzerine etkileri araştırılmamıştır. Özellikle Samter grubunda MMP 9 A (+) allellerinde serum düzeylerinin daha yüksek bulunması ve tüm hasta grubunda TIMP 1 CT genotipinde D Vitamini seviyesinin düşük bulunması ilk kez çalışmamızda tarif edilmiştir. Bu çalışmada gerek literatürle uyumlu olan bulgular gerekse literatürden farklı olarak ortaya konulan bulgular oldukça dikkat çekicidir. Hasta sayısı her ne kadar yeterli olsa da daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. W. J. Fokkens et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 2012;23:1-298
2. A. R. Sousa, A. Parikh, G. Scadding, C. J. Corrigan, and T. H. Lee. Leukotriene-Receptor Expression on Nasal Mucosal Inflammatory Cells in Aspirin-Sensitive Rhinosinusitis. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:1493-9
3. O. K. Kahveci, F. S. Derekoy, M. D. Yilmaz, M. Serteser, and A. Altuntas. The role of MAP-9 and TIMP-1 in nasal polyp formation. *Swiss Med. Wkly.* 2008;138:45-46
4. S. D. N. Byron J. Bailey, Jonas T.Johnson. *Head & Neck Surgery Otolaryngology Chronic hipertrophic sinusitis ve nasal polyp chapter 28.* 2011393-403.
5. J. Bousquet, Chanez P, Lacoste JY et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy.* 1992;47:3-11
6. K. Brew, D. Dinakarpanadian, and H. Nagase. Tissue inhibitors of metalloproteinases: Evolution, structure and function. *Biochimica et Biophysica Acta - Protein Structure and Molecular Enzymology.* 2000;1477:267-83
7. P. Bonfils, J. M. Norès, P. Halimi, and P. Avan. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. *Laryngoscope.*2003;113:683-7
8. S. T.W. Langman *Medikal Embriyoloji.* 2005; 377–379.
9. Sivasli E, Sirikçi A, Bayazıt YA et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat.* 2003;24:400-5
10. B. R. Scuderi AJ, Harnsberger HR. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *Am. J. Roentgenol.*1993;160 :1101–1104
11. J. E. Da Silva RF, Prado FB, Caputo IGC , Devito KL, Botelho TL. The forensic importance of frontal sinus radiographs. *J. Forensic Leg. Med.* 2009;16:18–23
12. S. A. Finucane BT, Tsui BC. *Anatomy of the airway.Principles of Airway Management.* 2011: 21–25.

13. D. A. Younger RAL. Controversies in turbinate surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 1999; 7:311
14. R. K. Flint Paul, Haughey B, Lund V, Niparko J. Primary Sinus Surgery Chapter 49. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2015:754.
15. R. Flint Paul, Haughey B, Lund V, Niparko J. Nasal Septum chapter 32. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2015: 475–476.
16. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.*1991;247:63-76
17. Kuhn FA. Chronic frontal sinusitis: the endoscopic frontal recess approach. *Oper. Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 7:222–229
18. Wormald PJ. Endoscopic sinus surgery: Anatomy, three dimensional reconstruction and surgical technique. 2008;2
19. M. May, S. M. Sobol, and K. Korzec. The location of the maxillary os and its importance to the endoscopic sinus surgeon. *Laryngoscope.*1990;100:1037-42
20. O. E Van Alyea. The ostium maxillare: Anatomic study of its surgical accessibility. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 2011.
21. Janfaza P, Nadol JB, Galla R. Surgical anatomy of head and neck. *The Journal of Laryngology & Otology .* 2001;126:1081
22. O. E. O. DDS, R. J. W. DDS, and E. F. DDS. *Surgical Anatomy of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses.* Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.2012.
23. H. U. Kim, S. S. Kim, S. S. Kang, I. H. Chung, J. G. Lee, and J. H. Yoon. Surgical anatomy of the natural ostium of the sphenoid sinus. *Laryngoscope.* 2001;111:1599-602
24. S. Turgut, Y. Gumusalan, Y. Arifoglu, and A. Sinav. Endoscopic anatomic distances on the lateral nasal wall. *J. Otolaryngol.*1996;25:371-4
25. S. Nayak. Radiologic anatomy of the paranasal air sinuses. *Semin. Ultrasound CT MRI.* 1999;20:354-78

26. K. S. Kim, H. U. Kim, I. H. Chung, J. G. Lee, I. Y. Park, and J. H. Yoon. Surgical anatomy of the nasofrontal duct: Anatomical and computed tomographic analysis. *Laryngoscope*. 2001;111:603-8
27. P.-J. Wormald. Book Review: Endoscopic Sinus Surgery: Anatomy, Three-Dimensional Reconstruction, and Surgical Technique 2nd Edition (2008). *Korean J. Otorhinolaryngol. Neck Surg*. 2011;54:439
28. G. Kayalioglu, O. Oyar, and F. Govsa. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: A computed tomographic study. *Rhinology*. 2000;38:108-13
29. D. Simmen, J. L. Scherrer, K. Moe, and B. Heinz. A dynamic and direct visualization model for the study of nasal airflow. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg*. 1999;125:1015-21
30. R. Eccles. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol*. 2000;120:580-95
31. M. W. e. al. Pizzi S, Bernardi SCF. Clinicopathological evaluation of ciliary dyskinesia: Diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol*. 2003;27:243–252
32. H. Kiyono and S. Fukuyama. Nalt-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4:699-710
33. S. D. Message and S. L. Johnston. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukoc. Biol*. 2003;75:5-17
34. F. Granucci and P. Ricciardi-Castagnoli. Interactions of bacterial pathogens with dendritic cells during invasion of mucosal surfaces. *Current Opinion in Microbiology*. 2003;6:72-6
35. V. M. Bot A, Smith KA. Molecular and cellular control of T1/T2 immunity at the interface between antimicrobial defense and immune pathology. *DNA Cell Biol*. 2004;23:341–350
36. J. M. T. Huard, S. L. Youngentob, B. J. Goldstein, M. B. Luskin, and J. E. Schwob. Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells. *J. Comp. Neurol*. 1998.

37. L. Buck and R. Axel. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65:175-87
38. D. T. Jones and R. R. Reed. G olf : An olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science*. 1989; 244:790-795
39. S. D. N. Byron J. Bailey, Jonas T.Johnson. Radiological imaginig chapter 8. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, 2011: 90.
40. A. Sodickson. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ*.2013;346:3102
41. P. D. Campbell, S. J. Zinreich, and N. Aygun. Imaging of the Paranasal Sinuses and In-Office CT. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009;42:753-764
42. N. S. Jones. CT of the paranasal sinuses: A review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 2002;27:11-7
43. R. Metson, Gliklich RE, Stankiewicz JA et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol. - Head Neck Surg*.1997;117:372-9
44. H. B. Eggesbø. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. *European Radiology*. 2006;16(4):872-88
45. R. Flint Paul, Haughey B, Lund V, Niparko J. Radiology of The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses chapter 41. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015: 659.
46. A. Tsirbas and P. J. Wormald. Mechanical endonasal dacryocystorhinostomy with mucosal flaps. *Br. J. Ophthalmol*.2003;87(1):43-7
47. T. D. Anderson and D. W. Kennedy. Surgical intervention for sinusitis in adults. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2001;1(3):282-88
48. K. Larsen and M. Tos. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(2):179-82
49. W. Hosemann, U. Göde, and W. Wagner. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *American Journal of Otolaryngology--Head and Neck Medicine and Surgery*. 1994; 15(2):85-98

50. S. S. Erbek, E. Yurtcu, S. Erbek, F. B. Atac, F. I. Sahin, O. Cakmak. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 2007;133(7):705-9
51. N. Yazdani, Ammoli MM, Naraghi M et al. Association between the functional polymorphism C-159T in the CD14 promoter gene and nasal polyposis: Potential role in asthma, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012;22(6):406-11
52. A. Szczeklik, E. Nizankowska, M. Duplaga. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur. Respir. J.* 2000;16(3):432-6
53. A. Szczeklik, E. Nizankowska, and M. Duplaga. Natural history of aspirin-induced asthma," *Eur. Respir. J.*, 2000;16(3):432-6
54. D. D. Stevenson, A. Szczeklik. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;118(4):773-86
55. M. Thomas, B. Yawn, D. Price, V. Lund, J. Mullol, and W. Fokkens. EPOS primary care guidelines: European Position Paper on the primary care diagnosis and management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - A summary. *Primary Care Respiratory Journal.* 2008;17(2):79-89
56. W. J. Fokkens, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1-12
57. C. A. Akdis, C Bachert, Cingi C et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(6):1479-90
58. J. I. Kast, K Wanke, MB Soyka et al. The broad spectrum of interepithelial junctions in skin and lung. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130:544-7
59. M. B. Soyka, Wawrzyniak P et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4. *J. Allergy Clin.*

Immunol.2012;130(5):1087-96

60. S. E. Cauna N, Manzetti GW, Hinderer KH. Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*1972;81:41–58
61. B. A. Otto and S. E. Wenzel. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* 2008;16(3):270-274
62. Y. Hamaguchi, H. Suzumura, S. Arima, and Y. Sakakura. Quantitation and immunocytological identification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*1994;104(2):155-9
63. J. Karjalainen et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*2003;58(5):393-6
64. P. S. Thomas. Tumour necrosis factor- α : The role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol. Cell Biol.*2001;79:132-140
65. A. Svejgaard and L. P. Ryder. Interaction of hla molecules with non-immunological ligands as an explanation of HLA and disease associations. *Lancet.*1976;308:547-49
66. W. Luxenberger, U. Posch, A. Berghold, T. Hofmann, and D. Lang-Loidolt. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* 2000;257(3):137-9
67. L. Zhai, Y. Sun, L. Tang, and H. Liu. Polymorphism between loci for human leukocyte antigens DR and DQ in patients with nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007;116(1):66-8
68. M. M. Amoli, S Hand, AH Hajeer et al. Polymorphism in the STAT6 gene encodes risk for nut allergy. *Genes Immun.* 2002;3(4):220-4
69. M. N. Blumenthal. The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2005;5:141-145
70. H. J. Zhang Y, Tian C, Zhang J, Li X, Wan H, He C, Guo L, Meilang Q, Peng C, Duo L. The -159C/T polymorphism in the CD14 gene and the risk of asthma: a meta-analysis. *Immunogenetics.* 2011;63:23–32

71. V. Verhasselt, C. Buelens, F. Willems, D. De Groote, N. Haeffner-Cavaillon, and M. Goldman. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells: evidence for a soluble CD14-dependent pathway. *J. Immunol.* 1997;158(6):2919-25
72. W. J. Fokkens, V. Lund, and J. Mullol. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology.* 2007;20:1-136
73. M. E. Rothenberg. Eotaxin: An essential mediator of Eosinophil trafficking into mucosal tissues. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 1999;21(3):291-5
74. H. Olze, U. Förster, T. Zuberbier, L. Morawietz, and E. O. Luger. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology.* 2006;44(2):145-50
75. D. Wågsäter, S. Löfgren, A. Hugander, O. Dienus, and J. Dimberg. Analysis of single nucleotide polymorphism in the promoter and protein expression of the chemokine Eotaxin-1 in colorectal cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2007;5:84
76. S. Ekinçi, S. S. Erbek, E. Yurtcu, and F. I. Sahin. Lack of association between eotaxin-1 gene polymorphisms and nasal polyposis. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 2011;145(6):1036-9
77. J. K. Stoller and L. S. Aboussouan. Antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2005;25(6):992-1000
78. Y. Hamaguchi, M. Taya, H. Suzumura, and Y. Sakakura. Lysosomal proteases and protease inhibitors in nasal allergy and non-atopic sinusitis. *Am. J. Otolaryngol. Neck Med. Surg.* 1990;11:37-43
79. S. Maune, N. F. Rath, T. Görögh, and R. Steinert. Genetic disposition to chronic polypoid sinusitis and alpha 1-proteinase inhibitor deficiency types. *HNO.* 1995;43(9):537-9

80. J. B. Watelet, C. Bachert, C. Claeys, and P. Van Cauwenberge. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: Expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*2004;59:54-60
81. C. Belleguic et al. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32(2):217-23
82. M. Hoshino, Y. Nakamura, J. J. Sim, J. Shimojo, and S. Isogai. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*1998;102(5):783-8
83. S. E. Wert et al. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.*2000;97(11):5972-7
84. G. Eisenberg, J. Pradillo, G. Plaza, I. Lizasoain, and M. A. Moro. Increased Expression and Activity of MMP-9in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. *Acta Otorrinolaringol.* 2008;59(9):444-7
85. Y. S. Chen, T. Langhammer, M. Westhofen, and J. Lorenzen. Relationship between matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and IL-5, IL-8 in nasal polyps. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*2007;62(1):66-72
86. G. Bugdayci, M. Kaymakci, and N. Bukan. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in allergic nasal polyps. *Acta Histochem.*2010;112(1):92-5
87. J. B. Watelet, P. Demetter, C. Claeys, P. Van Cauwenberge, C. Cuvelier, and C. Bachert. Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology.* 2006;48(2):174-81
88. J. B. Watelet, P. Demetter, C. Claeys, P. Van Cauwenberge, C. Cuvelier, and C. Bachert. Neutrophil-derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery. *Laryngoscope.* 2005;115(1):56-61

89. D. A. Searing, Y. Zhang, J. R. Murphy, P. J. Hauk, E. Goleva, and D. Y. M. Leung. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(5):995-1000
90. M. Erkkola et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin. Exp. Allergy.* 2009;39(6):875-82
91. B. Rostkowska-Nadolska, M. Frączek, W. Gawron, and M. Latocha. Influence of vitamin D3 analogues in combination with budesonid R on proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Biochim. Pol.* 2009;56(2):235-42
92. K. Bahar-Shany, A. Ravid, and R. Koren. Upregulation of MMP-9 production by TNF α in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J. Cell. Physiol.* 2010;222(3):729-37
93. M. J.K. et al. Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 2012;147(4):773-81
94. O. Erdag et al. Is Nasal Polyposis Related to Levels of Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Expression?. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:4636-4643
95. B. G. Braghetta P, Ferrari A, De Gemmis P, Zanetti M, Volpin D, Bonaldo P. Overlapping, complementary and site-specific expression pattern of genes of the EMILIN/Multimerin family. *Matrix Biol.* 2004;22(7):549–556
96. K. Sato et al. Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary. *J. Biol. Chem.* 2002;277(40):37678-84
97. P. CF. et al. A possible association of EMID2 polymorphisms with aspirin hypersensitivity in asthma. *Immunogenetics.* 2011; 63(1):13-21
98. C. F. A. Pasaje et al. Possible role of EMID2 on nasal polyps pathogenesis in Korean asthma patients. *BMC Med. Genet.* 2012;13:2
99. Pascual M , Sanz C, Isidoro-Garcia M et al. (CCTTT) n polymorphism of NOS2A in nasal polyposis and asthma: A case-control study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008;18(4):239-44

100. Y. K. Cheng, G. Y. Hwang, C. Der Lin, M. H. Tsai, S. W. Tsai, and W. C. Chang. Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients. *Laryngoscope*. 2006;116(3):417-22
101. H. Doğru, N. Delibaş, F. Döner, M. Tüz, and K. Uygur. Free radical damage in nasal polyp tissue. *Otolaryngol. - Head Neck Surg*.2001;124(5):570-2
102. L. Tamer et al. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. *Respirology*. 2004;9(4):493-8
103. C. Özcan, L. Tamer, N. A. Ates, and K. Görür. The glutathione-S-transferase gene polymorphisms (Gstt1, Gstm1, and Gstp1) in patients with non-allergic nasal polyposis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*. 2010;267(2):227-32
104. M. V. Hollegaard and J. L. Bidwell. Cytokine gene polymorphism in human disease: On-line databases, Supplement 3. *Genes and Immunity*. 2006;7(4):269-76
105. B. C. Jackson et al. Update of the human secretoglobin (SCGB) gene superfamily and an example of ‘evolutionary bloom’ of androgen-binding protein genes within the mouse SCGB gene superfamily. *Hum. Genomics*. 2011;5(6):691-702
106. S. D. Reynolds, P. R. Reynolds, G. S. Pryhuber, J. D. Finder, and B. R. Stripp. Secretoglobins SCGB3A1 and SCGB3A2 define secretory cell subsets in mouse and human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.2002;166(11):1498-509
107. X. Lu, N. Wang, X. B. Long, X. J. You, Y. H. Cui, and Z. Liu. The cytokine-driven regulation of secretoglobins in normal human upper airway and their expression, particularly that of uteroglobin-related protein 1, in chronic rhinosinusitis. *Respir. Res*. 2011;12:28
108. C. F. A. Pasaje, JS Bae et al. DCBLD2 gene variations correlate with nasal polyposis in Korean asthma patients. *Lung*. 2012;190(2):199-207
109. J. H. Kim, J Y Cha et al. KIF3A, a cilia structural gene on chromosome 5q31, and its polymorphisms show an association with aspirin hypersensitivity in asthma. *J. Clin. Immunol*. 2011;31(1):112-21
110. R. Pawankar. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2003;3(1):1-6

111. A. B. Rinia, K. Kostamo, F. A. Ebbens, C. M. Van Drunen, and W. J. Fokkens. Nasal polyposis: A cellular-based approach to answering questions. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;62(4):348-58
112. R. A. Morris et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues. *J. Cell. Biochem.*2007;101(3):695-711
113. H. Zielinska-Blizniewska et al. Association of the 233C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(5):5449-57
114. R. Eliashar and F. Levi-Schaffer. The role of the eosinophil in nasal diseases. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2005;13(3):171-5
115. M. J. Dallaire, C. Ferland, N. Pagé, S. Lavigne, F. Davoine, and M. Laviolette. Endothelial cells modulate eosinophil surface markers and mediator release. *Eur. Respir. J.* 2003;21(6):918-24
116. R. M. et al Szabo K, Kirisci A. The -308 G/A SNP of TNFA is a factor predisposing to chronic rhinosinusitis associated with nasal polyposis in aspirin-sensitive Hungarian individuals: conclusions of a genetic study with multiple stratifications. *Int Immunol.*2013; 25(4):235–246
117. P. K. Rostkowska-Nadolska B, Pos'piech L. The role of cytokines in nasal polyposis. *Otolaryngologia*. 2006;5:1–6
118. J. M. Bernstein. The molecular biology of nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports*. 2001.1(3):262-7
119. S. K. Wise, C. N. Ahn, and R. J. Schlosser. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2009;17(3):216-22
120. K. Honda and J. Chihara. Eosinophil activation by eotaxin - Eotaxin primes the production of reactive oxygen species from eosinophils. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*1999;54(12):1262-9

121. C. Bachert, P. Gevaert, G. Holtappels, S. G. O. Johansson, P. Van Cauwenberge. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*2001;107(4):607-14
122. A. Rani, A. Kumar, A. Lal, and M. Pant. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: A review. *International Journal of Environmental Health Research.* 2014;24(4):378-99
123. J. Schöpfer, G. Drasch, and G. N. Schrauzer. Selenium and cadmium levels and ratios in prostates, livers, and kidneys of nonsmokers and smokers. *Biol. Trace Elem. Res.*2010.134(2):180-7
124. E. C. Friedberg et al. DNA repair: From molecular mechanism to human disease. *DNA Repair.*2006;5(8):986-96
125. D. P. Batty and R. D. Wood. Damage recognition in nucleotide excision repair of DNA. *Gene.* 2000;241(2):193-204
126. R. Khlifi, P. Olmedo, F. Gil, B. Hammami, A. Hamza-Chaffai, A. Rebai. Gene–environment interactions between ERCC2, ERCC3, XRCC1 and cadmium exposure in nasal polyposis disease. *J. Appl. Genet.*2017;58(2):221-9
127. M. F. Linton and S. Fazio. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Pharmacology.* 2004;4(2):116-23
128. P. Sitarek et al. Association of the –14C/G MET and the –765G/C COX-2 Gene Polymorphisms with the Risk of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in a Polish Population .*DNA Cell Biol.*2012;31(7):1258-66
129. W. A. Greisner, G. A. Settipane. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy and Asthma Proceedings.* 1996;17(5):283-6
130. C. Ober, T. C. Yao. The genetics of asthma and allergic disease: A 21st century perspective. *Immunol. Rev.*2011;242(1):10-30
131. T. Braun, B. Mack, M. F. Kramer. Solitary chemosensory cells in the respiratory and vomeronasal epithelium of the human nose: A pilot study. *Rhinology.* 2011;49(5):507-12

132. J. D. Suh, N. A. Cohen, J. N. Palmer. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2010;18(1):27-31
133. RJ Lee, G Xiong et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J. Clin. Invest.*2012;122(11):4145-59
134. B. Bufe, PA Breslin et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.*2005;15(4):322-7
135. N. D. Adappa, T.J. Howland et al. Genetics of the taste receptor T2R38 correlates with chronic rhinosinusitis necessitating surgical intervention. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(3):184-7
136. R. C. Kern. Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110(7):1071-7
137. G. A. Settipane. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.*1996;17(5):231-6
138. J. M. Triglia, R. Nicollas. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope*. 1997;107(7):963-6
139. T. R. Miller, H. R. Muntz, M. E. Gilbert, R. R. Orlandi. Comparison of Topical Medication Delivery Systems after Sinus Surgery. *Laryngoscope*. 2004;114(2):201-4
140. D. Passàli, J. M. Bernstein, F. M. Passàli, V. Damiani, G. C. Passàli, L. Bellussi. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*2003;129(6):656-9
141. Chunquan Zheng, Zhengmin Wang, J. S Lacroix. Effect of Intranasal Treatment with Capsaicin on the Recurrence of Polyps after Polypectomy and Ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol.*2000;120(1):62-6
142. D. M. Poetker, L. A. Jakubowski, D. Lal, P. H. Hwang, E. D. Wright, T. L. Smith. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: An evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2013;3(2):104-20

143. H. Stammberger, W. Posawetz. Functional endoscopic sinus surgery - Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology*. 1990;247(2):63-76
144. S. Alsharif, K. Jonstam, T. van Zele, P. Gevaert, G. Holtappels, C. Bachert. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1286-1292
145. T. M. Laidlaw. Clinical updates in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):4-6
146. W. W. Stevens, A.T. Peters et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(4):1061-1070
147. M. Nabavi, H. Esmailzadeh et al. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: Frequency and contributing factors. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2014;28(3):239-43
148. L. F. Wang, C. Y. Chien, C. F. Tai, W. R. Kuo, E. Hsi, S. H. H. Juo. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *Med. Genet*. 2010;11:85
149. N. K. Yeo, D. W. Eom, M. Y. Oh, H. W. Lim, Y. J. Song. Expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in nonrecurrent vs recurrent nasal polyps. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2013;111(3):205-10
150. P. A. Mudd, R. K. Katial, R. Alam, S. Hohensee, V. Ramakrishnan, T. T. Kingdom. Variations in expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in nasal mucosa of aspirin-sensitive versus aspirin-tolerant patients with nasal polyposis. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2011;107(4):353-9
151. N. López-López, I Gonzalez-Curiel et al. Expression and vitamin D-mediated regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy skin and in diabetic foot ulcers. *Arch. Dermatol. Res.* 2014;306(9):809-21

152. L. F. Wang, C. F. Tai, C. Y. Chien, F. Y. Chiang, J. Y. F. Chen. Vitamin D decreases the secretion of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Kaohsiung J. Med. Sci.*2015;31(5):235-40
153. S. P. Anand, P. Selvaraj. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and the inhibitor TIMP-1 in pulmonary tuberculosis. *Clin. Immunol.*2009;133(1):126-31

8.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Meltem BOZACI KILIÇOĞLU

Doğum Tarihi: 31.01.1989

Doğum Yeri: İstanbul/Eminönü

Medeni Durumu: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

İş Adresi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi KBB & Baş ve Boyun Cerrahisi ABD
Fatih/İstanbul.

Ev Adresi: A. Nafiz Gürman Mahallesi Nazım Erten Sokak Dostlar Apartmanı No:23/14
Güngören/İstanbul.

Cep Telefonu: 0554 510 38 09

e-mail: meltembozaci@gmail.com

Öğrenim Bilgileri

Uzmanlık Eğitimi: İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi KBB & Baş ve Boyun
Cerrahisi ABD (Haziran 2014-Temmuz 2019).

Lisans: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi (Eylül 2007-Temmuz 2013).

Lise: Yeşilköy Anadolu Lisesi (Eylül 2003-Haziran 2007).

Ortaokul: Yenimahalle İlköğretim Okulu (Eylül 2000-Haziran 2003).

İlkokul: Yenimahalle İlköğretim Okulu (Eylül 1996-Haziran 2000).

Yayınlar

- 1) **Bozacı Kılıçoğlu M**, Şahin B, Aydemir L, Yeğen G, Çomoğlu Ş. Primary Nasopharyngeal Amyloidosis: Unexpected Cause of Hearing Loss. Eur J Rhinol Allergy 2018; 1(3):79-83

Bildiriler

- 1) Şahin Bayram, Çelik Mehmet, Aydemir Levent, **Bozacı Meltem**, Çomoglu Şenol (2017). Nadir Görülen Bir Olgu: Primer Nazofarengeal Amiloidozis. 13. Türk Rinoloji Kongresi-5. Ulusal Otoloji Ve Nörootoloji Kongresi (Özet Bildiri/Poster).
- 2) **Bozacı Meltem**, Şahin Bayram, Sönmez Said, Başaran Bora (2017). Olgu Sunumu: Transooral CO₂ Lazer İle Vertikal Hemilarenjektomi Sonrası Gelisen Laringosel. 9. Ulusal Larengoloji Kongresi (Özet Bildiri/Poster).
- 3) Şenol Çomoğlu, Bayram Şahin, **Meltem Bozacı**, Saim Pamuk, Meryem Nesil Keleş (8-12 Kasım 2017). İnverted Papillom Nüksü İçin Potansiyel Anatomik Lokalizasyon: Supraorbital Reses. 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya (Özet Bildiri/Sözlü Sunum).
- 4) **Meltem Bozacı**, Erkan Öztürk, Hakan Kara, Şenol Çomoğlu, M. Nesil Keleş (8-12 Kasım 2017) Olgu Sunumu: Pirimer İmmun Yetmezlikte Atipik Nazal Manifestasyonu. 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya (Özet Bildiri/E poster Sunumu)
- 5) Kadir Serkan Orhan, Mehmet Çelik, Beldan Polat, **Meltem Bozacı**, Tuğçe Dikici (8-12 Kasım 2017) Koklear İmplantta Geniş Band Absorbans Sonuçları: Karşılaştırmalı Klinik Çalışma. 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya (Özet Bildiri/E poster Sunumu)
- 6) Saim Pamuk, **Meltem Bozacı**, Levent Aydemir, Murat Ulsan, Yahya Güldiken (28 Nisan-1 Mayıs 2018) Nadir Görülen Olgu: Boyunda Foliküler Dentririk Hücreli Sarkom 14. Türk Rinoloji, 6. Ulusal Otoloji Nörootoloji, 2. Baş Boyun Cerrahisi Kongresi. (Özet Bildiri/Poster).