

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

NAZAL POLİPLİ HASTALARDA
ORAL, NAZAL VE KOMBİNE STEROİD TEDAVİSİNİN NİTRİK OKSİT VE
SEMPTOMLAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİ
(Uzmanlık Tezi)

DR. TAHİR BÜLBÜL

İSTANBUL 2005

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	32
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	43

GİRİŞ

Nazal polipler burun mukozasının ödematöz şişmeleri ile oluşmuş, burun boşluklarına ve paranazal sinüslere sarkan kitlelerdir. Hastanın ve hekimin belli olduğu ilk belge olan ve M.Ö. 2000'li yıllarda yazılan bir Antik Mısır hiyelografisinde Ni-Ankh Sekhmet isimli bir kulak burun boğaz hekiminin Firavun Sahura'yı tedavi ettiği yazılmıştır. Başka hiyelografilerde polipler burundan sarkan üzüm taneleri diye tanımlanmış, ayrıca polipektomi yapabilmek için aletler geliştirildiği bildirilmiştir (1).

Steroidlerin nazal polip üzerine etkisi non spesifik gibi görünmekte; eozinofilik olan ve olmayan poliplerin semptomlarını düzeltmektedir. Bilgisayarlı tomoğrafi taramalarında muko-periosteal kalınlaşmada azalmayı doğrulayan hiçbir çalışma olmamasına rağmen (2) intranasal steroidler polip gelişimini kontrol etmek ve rekürenslerini en aza indirmek için mükemmel bir tedavi sağlayabilir (3). Günümüzde kortikosteroidler intravenöz, oral, inhaler, intranasal preparat olarak değişik formlarda kullanılmaktadırlar. Genelde klinik düzelmenin birkaç hafta alacağına inanılmaktadır fakat bazı yeni çalışmalarda tedaviye başladıktan sonraki ilk 3 gün içinde önemli klinik değişiklikler saptanmıştır (4).

1987 yılında, damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında nitrik oksit sentetaz keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF'nin nitrik oksit (NO) olduğu tespit edilmiştir (5). NO 1992 yılında "Journal Science" dergisi tarafından yılın molekülü seçilmiştir (6). 1998 yılında da NO'nin vücutta pek çok önemli rolü olan bir mediyatör olduğunu gösteren araştırmacılar Nobel ödülünü almışlardır. Serbest radikal, bir veya daha fazla sayıda çiftlenmemiş tek elektron içeren bir molekül veya atom olarak tanımlanır ve NO, taşıdığı çiftlenmemiş elektron nedeniyle bir radikal molekül olarak isimlendirilebilir (Orbital elektronları normal olarak çiftler halinde bulunur). Diğer serbest radikaller her konsantrasyonda hücreler için zararlıdır. NO düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlerde rol almaktadır. Ancak aşırı ve kontrolsüz NO sentezi hücreler için zararlı olmaktadır. NO, bu özellikleri ile çok ideal bir fizyolojik moleküldür (7). Klinik olarak hava yollarındaki NO miktarındaki değişiklikler enflamasyonun göstergesi olarak, hastalığın ilerleyişinin saptanması ve tedavinin etkisinin gösterilmesinde kullanılabilir.

Çalışmamızda nazal polipli hastalarda oral, nazal ve kombine steroid tedavisinin

etkinliğini nazal polip dokusundaki NO değişimi ile hastalardaki klinik düzelmeyi karşılaştırarak araştırdık. Bunun için, tedavi öncesi ve sonrası nazal polip dokusundaki NO'yu "280i Nitrik Oksit Analizörü" (NOA™) ile ölçtük. Hastalarda klinik düzelmeyi değerlendirmek için Total Semptom Skorunu kullandık.

GENEL BİLGİLER

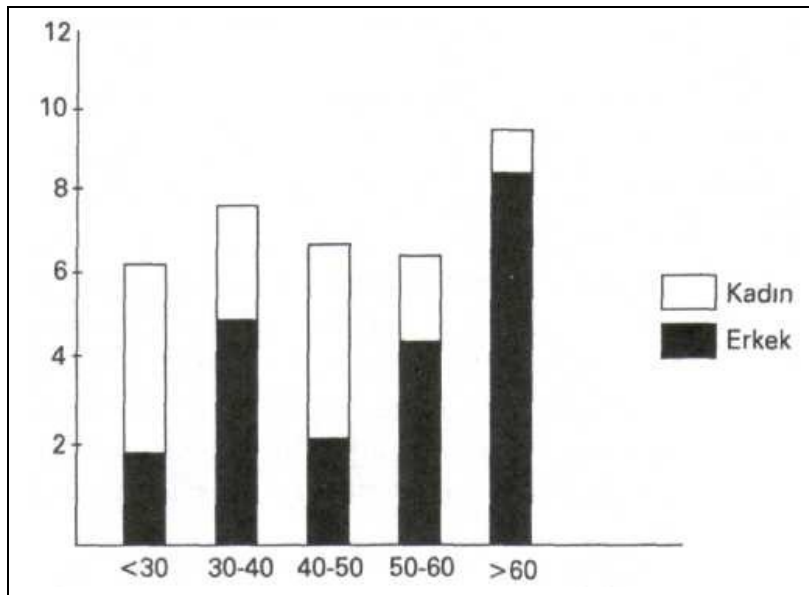
A-NAZAL POLİPLER

1. EPİDEMİYOLOJİ

Nazal poliplerin genel popülasyonda görülme sıklığı tam olarak bilinmemesine rağmen kulak burun boğaz pratiğinde en sık rastlanan nazal kitlelerdir.

Nazal poliplerin görülme sıklığı yaşla beraber artar. En fazla 50 yaş ve üstündekilerde görülür. Çocuklarda erişkinlere göre görülme sıklığı çok daha azdır ve yaklaşık olarak %0,1 civarındadır (8).

Nazal poliplerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir (9). Cinsiyet yönünden nazal polipozis erkeklerde siktir.



Şekil-1. Nazal poliplerin yaş ve cinsiyet dağılımı (9).

Nazal polipli hastalarda atopinin görülme sıklığı çalışmanın yapıldığı kitlenin büyüklüğüne göre değişebilir. Delaney polipektomi yaptığı 100 hastada atopi oranını genel popülasyon ile aynı oranda bulmuştur (10).

Nazal polipozisin astımlı hastalarda normal popülasyona göre daha sık görüldüğü 1872 yılından beri bilinmektedir. Tablo 2’de görülebileceği gibi nazal polipozis allerjik olmayan astımlılarda daha sık oranda görülmektedir (8).

Tablo–1. Nazal poliplerin özellikleri (8)

Klinik özellikler	Hasta sayısı	%
Erkek	106	50,2
Kadın	105	49,8
Astımlı hasta	149	70,6
Yalnız rinit	62	29,4
Pozitif allerji deri testleri	117	55,5
Toplam aspirin intoleransı	30	14,2
Aspirin intoleransı subtipleri		
Bronkospazm	21	70,0
Ürtiker	4	13,3
Bronkospazm+ürtiker	2	6,7
Rinit	3	10,0

Astımlı hastalarda nazal polip görülme sıklığı yaşla birlikte artar (8).

Tablo–2. Allerjik ve allerjik olmayan astımlı hastalarda nazal poliplerin görülme sıklığı.

	Toplam hasta	Polipler	%	p değeri
Allerjik olmayan astma	511	64	13	<0,01
Allerjik astma	1717	85	5	<0,01
Toplam	2228	149	67	<0,01

Nazal poliplerin aspirin intoleransı, astım, kronik rinosinüzit, kistik fibrozis, siliyer diskineziler gibi hastalıklarda sık görüldüğü uzun süredir bilinmektedir. Settipane ve ark.’nın yaptığı bir araştırmanın sonuçları Tablo 3’de belirtilmiştir (11).

Tablo–3. Çeşitli hastalıklarda nazal poliplerin görülme sıklığı.

Tanı	Görülme sıklığı (%)
Aspirin intoleransı	36
Erişkin astması	7
İntrinsik astma	13
Atopik astma	5
Kronik rinosinüzit	2
Allerjik olmayan rinit	5
Allerjik rinit	1,5

Çocukluk astımı/rinitini	0,1
Kistik fibrozis	20
Churg-Strauss sendromu (astma, ateş, vaskülit, granüloma)	50
Allerjik fungal sinüzit	85
Kartagener sendromu (bronşektazi, sinüzit, situs inversus)	?
Young sendromu (sinopulmoner hastalık, azospermi)	?

Nazal polipozis ile birlikte giden Young sendromu, kistik fibrozis ve siliyer diskineziler genetik geçişli olduğu için ailevi eğilim görülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bir araştırmada bu hastalar olmadan da nazal polipozisi olan hastaların %14'ünde nazal polipozis öyküsü alınmaktadır (12). Ancak aynı yumurta ikizi olanların birinde nazal polip görülürken diğerinde görülmemesi genetik predispozisyonun yanında lokal mukozal ve çevresel nedenlerin de polip gelişmesinde etkili olduğunu göstermektedir (8).

2. PATOGENEZ

Etken veya etkenler submukozada ödeme neden olmakta mukozada oluşan küçük bir nekroz sonucu ödemli submukoza bu doku kaybından dışarı çıkmakta, klinik tablo devam ediyorsa submukozada sarkmaya mukozal epitel çoğalarak katılması ile polip gelişmektedir (13).

2. 1. NAZAL POLİPLERİN GELİŞMESİNİ TETİKLEYEN ETKENLER

2. 1. 1. Genetik

Nazal polip gelişen hastaların bir kısmının soy geçmişlerinde başka aile bireylerinde de nazal polip öyküsü alınmaktadır. Yapılan bir araştırmada nazal polipli hastalarda HLA-A1B8 doku antijeninin yüksek olduğu bulunmuştur (14). Ancak nazal poliplerin sıklıkla sporadik olarak görülmesi, ailevi bir geçişin tanımlanamaması nazal poliplerin gelişmesinde genetiğin rolünün çok kısıtlı olduğunu göstermektedir. Bununla beraber otozomal resesif geçiş gösteren kistik fibroziste nazal polipozis sıklıkla görülmektedir.

2. 1. 2. Enfeksiyon

Üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişen pürülan maksiller ve etmoidal sinüzitte etmoidal değişiklikler gelişebilir. Nazal polipozisin birlikte olduğu hiperplastik sinüzitte ise aşırı mukus sekresyonu vardır ve araya giren enfeksiyonlarla tablo alevlenir (13). Hiperplastik sinüzitte remisyonların olduğu ara dönemlerde sinüzal yıkama sıvısında mukozal enflamasyon olmasına rağmen nadiren bakteri üretilir. Yapılan bir araştırmada mukozal yıkama sıvısında hem enflamasyon hücreleri ve hem de bakterilere %16 oranında rastlanmıştır (15).

Calenoff ve ark. yaptıkları bir araştırmada nazal polipli hastalarda birçok bakteriye karşı serum zgl IgE antikoru düzeyinin yüksek olduğunu, allerjik rinitli hastalarda ise bu antikoru negatif olduğunu bulmuşlar, enfekte sinüslerde IgE duyarlılığının kronik enflamasyona neden olabileceğini söylemişlerdir (16).

2. 1. 3. Bernoulli Fenomeni

Enflamasyonun bütün nazal kavitede ve paranasal sinüslerde olmasına rağmen nazal poliplerin osteomeatal kompleks, etmoid sinüsler ve maksiller sinüste geliştiği Bernoulli fenomeni ile açıklanmaktadır. Burun boşluğundaki basınçlar ekspiriyum ve inspiriyumda değişmektedir. Bu negatif ve pozitif basınçların en fazla olduğu yer mukozanın yakınlığı ve anatomik yapısı nedeni ile söz konusu yerlerdir (13).

2. 1. 4. Allerji

Nazal polipozis semptomların benzemesi ve histopatolojisinde %90 vakada eozinofillerin ön plana çıkması nedeni ile allerjik bir hastalık olarak düşünülmüştür. Ancak yapılan birçok araştırma sonucu allerjinin nazal polip patogenezinde sanılanın aksine fazla rol oynamadığı bulunmuştur (17).

2. 1. 5. Başka Hastalıklar

Nazal polipozis kistik fibrozis, aspirin duyarlılığı, astım, Kartagener ve Young sendromu gibi klinik tablolarla sıklıkla birlikte bulunabilmektedir.

2. 1. 6. Müköz Bezlerde Değişiklik

Bir araştırmada nazal polipleri başlatan etkenin müköz bezlerdeki dilatasyon ve kistik değişikliklere bağlı olarak epitelin zedelenmesi sonucu submukozanın herniyasyonu olduğu ileri sürülmüştür (13).

2. 1. 7. Otonom Sinir Sisteminde Bozukluk

Nazal polip gelişenlerin bir kısmında önceden belirgin bir allerjen olmadan vazomotor dengesizliğin sonucu rinit semptomları ile giden prodromal dönem vardır. Bu nedenle nazal poliplerin gelişmesinde vazomotor dengesizliğin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (13).

2. 2. NAZAL POLİPTE HÜCRELER VE KİMYASAL MEDİYATÖRLER

Nazal polipozis kronik enflamasyonla giden klinik bir tablodur. Skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi ve epitelial hücre proliferasyonunun yanında eozinofil, mast, bazofil, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu bu enflamasyonu oluşturur. Bu hücrelerin içinde en önde gelen hücre Kistik fibrozis ve Kartagener sendromlu hastalar hariç tutulursa eozinofildir.

Min ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada nazal polipin hastaların poliplerinden, orta ve alt konkalarından alınan biyopsilerde aktive olmuş eozinofiller (EG2+) polip dokusunda artmış bulunurken, aktive olmamış eozinofillerde (EGI+ ve BMK-13+) belirgin bir artış bulamamışlardır (18).

Eozinofillerin nazal poliplerde niçin toplandıkları sorusu tam olarak cevaplandırılmamıştır. Başlangıçta dokuda yer alan fibroblastlar ve epitelial hücrelerin sitokinler salgılayabildikleri (GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) ve eozinofillerin birikmesinde rol oynadıkları (micro-environment theory) ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra GM-CSF'nin büyük bir kısmının eozinofiller tarafından salgılandığı (autocrine theory) ileri sürülmektedir. Eozinofillerin enflamasyonun oluşmasının yanında matriksi oluşturan kollajen sentezini de artırarak polip gelişmesine neden olduğu, ayrıca eozinofillerin aspirin duyarlılığındaki mekanizmalarda da etkin olabildiği gözlenmiştir (19).

Eisma ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada TGF-beta'nın (transforming growth factor-beta) nazal poliplerde etkinliğini ve reseptörlerini incelemişler, eozinofillerin pivotal hücreler olduklarını, farklı regülasyonun TGF-beta aktivitesini yönettiği, böylece TGF-beta ailesinin ve reseptörlerinin nazal polip gelişmesinde rol oynadığı bulunmuştur (20).

Klapan ve ark. nazal poliplerin gelişmesinde araşidonik asit ve metabolitlerinin rolünü incelemişler ve tekrarlayan nazal polipli hastaların polip dokusunda kontrollere göre prostoglandin E2, 6-keto-prostoglandin F1-alfa (PGI2), tromboksan A2 (TxA2) ve lökotrien C4 (LTC4) düzeylerini yüksek bulmuşlar ve özellikle LTC4 düzeyinin nazal poliplerin tekrarlaması ile beraber gittiğini göstermişlerdir (21).

Allen ve ark. nazal polip mukozasında ve normal mukozada IL-8 düzeylerine bakmışlardır. IL-8'in lökosit toplanmasında, enflamasyonda ve neovaskülarizasyonda önemli bir mediyatör olduğu bilinmektedir. Nazal polip dokusunda IL-8 düzeyi 134-3668 pg/mg (ortalama 1767±1633) arasında bulunurken, kontrol dokularda 0.09-255 pg/mg (ortalama 77 pg/mg) bulunmuştur. Bu bulgu da IL-8'in nazal polipin gelişmesinde önemli bir mediyatör olduğunu göstermektedir (22).

Berstein ve ark. cerrahiye giden atopik ve atopik olmayan hastaların nazal konka ve polip dokularını incelemişler, lokal enflamatuar mediyatörlerin salınımının polip dokularında konka dokularından daha fazla olduğunu, bunun daha fazla sodyum absorpsiyonuna yol açtığını bulmuşlardır (23).

2. 3. NAZAL POLİPLERİN OLUŞMASI

Enfeksiyon, allerji, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis ve enflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler submukozal ödem ve enflamasyona neden olur. Böylece nazal polipin gelişmesi için farklı yollardan olsa da ortak ortam, yani submukozal ödem ve enflamasyon gelişir. Daha önce söylenen kimyasal mediyatörlerin oluşturduğu enflamasyonun yanında Coste ve ark. nazal polip epitel hücre proliferasyonunun arttığını bulmuşlar, bu artışa da enflamatuar hücrelerden salınan büyüme faktörlerinin etkin olabileceğini söylemişlerdir (24).

Çeşitli yollardan etkenler aynı sonuca yol açmakta, hücrel ve submukozal ödem gelişmektedir (25). Salınan kimyasal mediyatörlerin sadece polipin oluşmasında değil, büyümesinde de etkileri vardır.

Nazal poliplerin oluşmaya başlamasında halen geçerli ve yaygın bir görüş vardır. Bu görüşe göre submukozada oluşan ödem, enflamasyon sonucu epitelial zedelenme, nekroz ve rüptür gelişmekte, ödemli mukoza da bu noktadan sarkmaktadır. Daha sonra sarkan submukozanın üzerinde epitelizasyon olurken, içinde bezler oluşmaktadır. Polipin büyümesi ile bezlerin uzunlukları artmaktadır (25). Psödostrafiye epitelin strafiye epitele dönmesi, goblet ve siliyer hücrelerin yapısında değişimler, hücre infiltrasyonu, ödem ve stromanın damarsal yapısında tam değişim ile olgun polip gelişmektedir (25).

3. KLİNİK TABLO

Nazal polipler büyüklüklerine, anatomik lokalizasyonlarına ve histopatolojik özelliklerine göre klinik belirti veren benign mukozal şişliklerdir. Histopatolojik özelliklerine, beraber bulunduğu diğer klinik tablolara ve seyrine göre sınıflandırılmaları yapılmıştır. Bu sınıflandırma Tablo 4’de gösterilmiştir (8).

Tablo–4. Nazal poliplerin klinik sınıflandırılmaları

I- Tek taraflı A. Önde gelen hücre: Eozinofiller B. Önde gelen hücreler: Lenfositler, nötrofiller (tümör olasılığı akılda tutulmalıdır)
II- İki taraflı A. Önde gelen hücre: Eozinofiller 1. İki veya daha fazla polip tetradı (aspirin intoleransı, astım, sinüzit) 2. Allerjik sinüzit 3. Allerjik fungal sinüzit 4. Churg Strauss sendromu B. Önde gelen hücreler: Lenfositler, nötrofiller 1. Kistik fibrozis 2. Kartagener sendromu 3. Young sendromu
III- Çeşitli ek bilgi

- A. Tekrarlayan (sayıca)
- B. Anatomik köken
- C. Kemik erozyonu
- D. İmmünolojik bozukluklar

Not: Önde gelen hücre nazal kazıntı ile elde edilir.

Hastaların bir kısmında nazal polip gelişmeden önce uzun süre devam eden perennial rinit öyküsü olabilir. Ancak bu hastaların bazılarında normal muayene ile görülmeyen, gelişmiş rinoskopik tetkiklerle görülebilen küçük polipler olabilir (26).

Polipin veya poliplerin büyüklüğüne göre nazal obstrüksiyon bulguları belirginleşir. Tam bir obstrüksiyon varsa hastada ağız solunumu görülür ve burun kanatları solunuma katılabilir. Hiponazal ses tonları vardır (27).

Genellikle burundan önden ve/veya postnazal seröz, sinüzit komplikasyonu gelişmişse pürülan akıntı gelebilir. Hastalarda hapsirik, burunda kaşıntı, koku ve tat duyularında bozulma veya kayıp görülebilir (27).

Hastaların bir kısmında sinüzitle veya sinüzit olmadan yüzde ağrı olabilir. Burun kanaması nadiren görülür ve görüldüğü zaman mutlaka malignansi yönünden ayırıcı tanıya gidilmelidir (27).

Kistik fibrozisli çocuklarda ve kafa kemiklerinin kaynaşmasından önce nazal polipi gelişen hastalarda nazal poliplerin tekrarlaması sonucu hipertelorizm ve şiddetli periorbital ödem görülebilir (28).

Klinik belirtiler sıcak, soğuk, duman ve irritan kokularla alevlenebilir. Ancak Hellen ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada nazal polipli hastalarda nazal hiperreaktivitenin artmadığı bulunmuştur (29).

Nazal polipozisin özellikle 50 yaşın üzerindeki hastalarda hipertansiyon için bir risk faktörü olduğu söylenmektedir. Özellikle 10 yıldan daha uzun süre nazal polipi olanlarda %46'nın üstünde, astım ve aspirin intoleransı olan nazal polipli hastalarda ise %50'nin üstünde hipertansiyon gözlenmektedir (30).

Nazal polipler bazen burundan dışarıya ve nazofarinkse sarkacak kadar büyük olabilirler. Spekulum ve/veya endoskopik burun muayenesinde hemen görülebilirler. Tek veya çok sayıda tek veya iki taraflı, yuvarlak veya armut şeklinde ışığa karşı yarı geçirgen lezyonlardır. Palpasyonla yumuşak ve jelatinöz kitlelerdir. Mobildirler ve palpasyonla kanamazlar (27).

Nazal poliplerin bazen dışardan yapılan spekulum ve rinoskopik muayene ile görülmeyecek kadar küçük ve anatomik pozisyonları değişik olabilir. Bu nedenle hastaya vazomotor rinit tanısı konulmadan önce ayrıntılı endoskopik muayene yapılmalıdır (27).

4. AYIRICI TANI

Nazal polipler çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen enflamatuvar kitlelerdir (31). Ancak burun ve sinüsler histolojik olarak çok çeşitlilik gösteren dokulardan oluşan organlar olduğundan, bu organlarda gelişen benign ve malign tümörler kolaylıkla nazal polipler ile karıştırılabilir. Bu organların anatomisinde geniş varyasyonlar görülmesi de ayırıcı tanı da dikkate alınmalıdır.

Nazal poliplerin ayırıcı tanısında; çocuklarda başta konka bülloza, konka hipertrofisi gibi anatomik varyasyonlar ve ensefalosel, dermoid kist, nazolakrimal kanal kisti gibi konjenital anomaliler düşünülürken erişkinlerde özellikle benign ve malign tümörler düşünülmelidir (31).

Çocuklarda ensefalosel, dermoid kist ve nazolakrimal kanal kisti gibi konjenital anomaliler düşünülmeli ve herhangi bir müdahaleden önce koronal paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kombinasyonu ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Ayrıca çocuklarda kraniyofarenjiyoma, hemanjiyoma, nörofibroma ve rabdomiyosarkoma gibi tümörler nazal polipozis ile karışabilir (17, 27, 31).

Erişkinlerde ayırıcı tanıda en sık düşünülmesi gereken malign lezyon skuamöz hücreli karsinomdur (17, 27,31).

B-STEROİDLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Modern steroid spreylerin piyasaya tanıtılması, yapılan çalışmalarda havayolu mukozasında enflamatuvar reaksiyonlardaki etkileri açığa çıktıktan sonra yapılmıştır (32). Bu ilaçların özel sitoplazmik glikokortikoid reseptörlere bağlanmasıyla multifaktöryel etkileri ortaya çıkmaktadır. Saatler içinde ilaç-reseptör kompleksi gen transkripsiyonunu ve hücre içinde protein sentezini değiştirmektedir. Bu olay polip tedavisinde günler içinde ortaya çıkan klinik etkiden sorumludur. Steroidlerin çeşitli hücreler ve salgıları üzerindeki etkilerini şöyle özetleyebiliriz.

1. Mast Hücreleri

Polip sıvılarında yüksek histamin düzeyleri mevcutsa da (33), nazal polipoziste mast hücrelerinin rolü hala tam olarak bilinmemektedir (34). Allerjik olan ya da olmayan hastaların

nazal poliplerinin mast hücreleri histamin salgırlar ancak allerjik olanlar IgE tarafından yönlendirilir (35). Uzun süreli topikal steroid tedavisi astma ve allerjik rinitte havayollarındaki epitel yüzeylelerinde mast hücre sayısını azaltmaktadır. Nazal poliplerde topikal steroid tedavisini takiben, mast hücre sayısının azalması bir çalışmada bulunmuştur (36), fakat diğerk çalışma bu önemli ilaç etkisini göstermeyi başaramamıştır (37).

2. T Lenfosit ve Sitokinler

Astma (38), allerjik rinit ve nazal polipozisteki (37) enflamatuar reaksiyonda, T lenfositlerin ve onların hümmoral ürünlerinin bazı aşamalarda rol oynadıkları bilinmektedir. T hücrelerin kinetiğinin, aktivasyonunun ve sitokin üretiminin steroidlere yüksek oranda

duyarlı olması (37, 38), bu tip tedavinin T hücre fonksiyonları üzerindeki azaltıcı etkisinden klinik olarak önemli oranda faydalanabilir olduğunu göstermektedir.

Nazal polipli dokularda topikal steroidin lenfosit sayısını, total T hücre (CD3+), T helper hücre (CD4+) ve T efektör hücreleri (CD8+) azalttığı gösterilmiştir (37).

Steroidler sadece lenfositlerden sitokin sentezini inhibe etmekle kalmayıp, aynı zamanda epitelial hücre gibi diğerk alternatif kaynaklardan da, sitokin sentezini azaltırlar. Polip ultrast-rüktürüyle ilgili yapılan bir çalışmada, steroidlerin nazal poliplerde sitokin üretimi ve polip patogenezendeki rolleri araştırılmıştır (39). İndükleyici mikroçevre içinde doku kaynaklı büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin kendiliğinden devam eden enflamatuar reaksiyona ve onun da sonuçta nazal polipe neden olduğu hipotezini geliştirmişlerdir. Ayrıca Kondo (40) ve ark. topikal steroid tedavisinin anti enflamatuar etkisinin allerjik ve non allerjik kronik sinüzitlerde aynı etkide olduğunu yayınlamıştır.

3. Eozinofiller

Nazal polip etyopatogenezinin anlaşılabilmesi için polip dokularındaki eozinofilinin nedeninin bilinmesi önemli bir adım olacaktır. Eozinofili nedeni olarak migrasyon artışı, eozinofil yaşam süresinin uzaması, ya da her iki faktörün birlikte bulunması söz konusu olabilir. Topikal steroidler hem poliplerdeki eozinofil (41), hem de polip dokularındaki aktive edilmiş (37) hücre sayısını azaltırlar.

4. Kan Damarları

Damarsal yapılar nazal polipoziste damar göllenmesi ve sızdırması yaparak önemli bir patolojik duruma yol açarlar (42). Enflamatuar hastalıklarda steroid tedavisinin kan damarları üzerine direkt etkisi yoktur ama mediyatör ve sitokin yapımını inhibe ederek indirekt olarak

mikrovasküler göllenmeyi azaltırlar (43). Sadece hücreler değil, bradikinin gibi birçok aktif plazma komponenti de nazal mukoza ve polip dokularında göllenir (44). Nazal polipozis için topikal steroid tedavisini takiben nazal sekresyonlarda albumin düzeyinin düşük bulunması, bu tip tedavinin eksüdasyonu önleyici etkisinin kanıtıdır.

Topikal steroid tedavisinde en yaygın rastlanılan problem nazal kanamadır. Bu, ilacın uygulama yönü nazal septumdan uzaklaştırılarak en aza indirilebilir. Polipli çocuklardaki topikal steroid tedavisinin klinik olarak gerekli dozlarında kullanıldıklarında boy uzaması üzerine herhangi bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (45).

Steroid kullanımında yüksek riskli hastalar; sigara içenler, şişman olanlar, diyabetikler, glokomlu hastalar, hipertansiyonlu hastalar ve psikiyatrik vakalardır (46). Bu hastalar

sistemik steroid kullanımı riskleri açısından bilgilendirilmelidir. Eğer problem ortaya çıkarsa steroid dozu iki üç gün içerisinde hızla düşürülür.

C-NİTRİK OKSİT

1. Nazal nitrik oksidin kaynağı

1. 1. Biyokimyasal yol

Nitrik oksit (NO), yarı esansiyel bir aminoasit olan L-arjinin'den nitrik oksit sentetaz tarafından oluşturulur ve son ürün L-sitrülin olur. Bu reaksiyon için birçok kofaktör gereklidir. Bazıları; oksijen, nikotinamid ve NADPH'dir (47). Nitrik oksit; nitrit'e (nitrit NO oluşumunu monitörize etmek için kullanılabilir), nitrat (NO_3^-) ve peroksinitrit'e okside olur (48).

Nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın en az iki izotopu mevcuttur.

1-Konstitütif NOS (cNOS)

2-İndüklenebilir NOS (iNOS)

cNOS lokalizasyonuna göre endotelyal NOS (eNOS) ve nöronal NOS (nNOS) olarak adlandırılabilir. Bu enzimler farklı kromozomda kodlanmıştır. eNOS kromozom 7, nNOS kromozom 12, iNOS kromozom 17 gibi (47, 49). Enzimlerin aktive olmaları için çeşitli gereksinimleri vardır. nNOS ve eNOS kalsiyum-kalmodulin bağımlıdır ve çok az miktarda NO üretirken, iNOS kalsiyum-kalmodulin bağımsızdır ve proenflamatuar sitokin ve endotoksin ile aktive olur. Kalmodulin nazal ve üst solunum yolları epitelinin siliyanın hemen yakınında saptanmıştır ve siliyer hareket ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Aktive olduğunda iNOS cNOS'a göre bin kat daha fazla NO üretebilir (50). Bu iki farklı izotop farklı fizyolojik etkilere yol açarlar (51). N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N-monometil-arjinin (L-

NMMA) gibi arjinin analogları bütün NOS izotiplerinin yarışımıcı inhibitörleridir, aminoguanidin ve kortikosteroidler ise sadece iNOS'ı inhibe ederler (47). Paranasal sinüslerde bulunan iNOS yüksek miktarlarda NO üretebilmesine rağmen cNOS ile ortak yanları vardır. Mesela kalsiyum bağımlıdır ve kortikosteroidler tarafından inhibe edilmez (52). iNOS'ın indüklenebilmesi için gen transkripsiyonu gereklidir. Bu yüzden NO üretimindeki artış saatler alır ve günler sürebilir.

1. 2. Hücresel kaynak

Üst ve alt solunum yollarında bulunan parasempatik vazodilatatör sinirler (53), endotelial hücreler ve silialı mukoza hücreleri cNOS üretebilirler (50). iNOS sadece epitelde

değil aynı zamanda makrofajlarda, fibroblastlarda, nötrofillerde, endoteliumda ve vasküler düz kasta da saptanmıştır (54). Buna rağmen üretildiği ana yer henüz belirlenmemiştir. Derin yapılarda üretilen NO kısmının muhtemelen hemoglobin B tarafından tutulması nedeniyle, ekspiratuar havada ölçülen NO daha çok mukozadan üretilen yüzeysel NO' dur (54).

1. 3. Anatomik kaynak

Nazal hava yolunda ölçülen NO kaynağı tartışmalıdır. Lundberg ve ark. (55) sinüs içinde ölçülen NO konsantrasyonunun alt hava yollarından gelen ekspiratuar havadakinden yüzlerce kere fazla oranda olduğunu saptamıştır. Buna dayanarak, nazal NO miktarının büyük kısmının sinüslerden geldiğini savunmuştur. Ayrıca sinüs mukozasında iNOS konsantrasyonunu nazal konsantrasyonla karşılaştırdığında daha yüksek olduğunu gösterir immunohistokimyasal delil vardır (52, 55).

Mukoza tarafında birim kare başına üretilen NO miktarı küçük olsa da nazal pasajdaki NO'nun çok büyük miktarı nazal mukoza tarafından üretilir. Nazofarenksin buna katkısı çok azdır (56).

2. Nazal mukozada NO yapımı

Sağlıklı nazal mukozanın NOS aktivitesi hakkında bilgi çok azdır. Septum cerrahisi uygulanmış nazal mukozadan alınan örneklerde tamamen cNOS'a rastlanılmış (57), fakat sağlıklı sinüs mukozasında kalsiyumdan bağımsız ve steroide hassas olmayan iNOS seviyesi çok yüksek miktarlarda saptanmıştır (52). Hasarlanmış alt nazal konkalarda vasküler endotelde, yüzeysel epitelinde ve submukozal bezlerde bütün hastalarda yüksek miktarda eNOS seviyesi saptanmıştır (49). Kronik rinitli hastalarda yüzeysel epitelinde, glanduler, enflamatuar ve vasküler endotelial hücrelerde immün boyama ile iNOS orta derecede saptanmıştır.

Polipozis olgularında Ramis ve ark. (57) nazal poliplerde nazal mukozadan daha yüksek miktarlarda toplam NOS aktivitesine rastlamışlardır. Nazal polipler iNOS aktivitesi gösterirken nazal mukozada tüm NOS aktiviteleri saptanmıştır, fakat her ikisinde de NOS aktivitesi epitel hücrelerinde görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde Runer ve ark. (58) nazal NO miktarını burun içine sodyum nitroprussid vererek arttırabilmişlerdir. Mukozal kan akımı ve mukosilyer atım frekansı bu artmış NO aktivitesine bağlı olarak artmıştır. İn vitro köpek nazal septal mukozasında yapılan çalışmalarda soğuk uygulaması neticesinde nitroksiderjik sinir uçlarından NO salınımı arttırılabilmiştir (59). Bu yüzden NO'nun neden olduğu vazodilatasyon soğuk havalarda nazal mukozadaki şişkinliği açıklayabilir (60). Bu bulgular eNOS ve iNOS'un kan akımı,

nazal sekresyonların ve silyer hareketlerin sağlıklı (58, 61) ve hastalıklı (49) kişide rolünün olduğunu kanıtlar.

3. Hava yolunda NO yapımı, absorpsiyonu ve çıkışı

NO'nun zararlı bir gaz olarak tanımlanmasına rağmen, sağlıklı sinüslerde (62) veya nazal kavitede (63) yüksek konsantrasyonlarda bulunması şaşırtıcıdır. Burundaki ve sinüslerdeki NO konsantrasyonu yapım miktarını değil çıkım miktarını gösterir, yüksek konsantrasyonlarda ise nazal mukozadan çok az miktarda reabsorpsiyon görülebilir (64). Hava akımının velositesi NO konsantrasyonun önemli ölçüde etkiler. Tahminen nazal mukozanın her segmentinde NO'yu üreten ve absorbe eden elemanlar bulunmaktadır (65).

4. Nazal volümdeki değişiklikler

Nazal pasajın değişmesi sabit olarak ve kendiliğinden nazal siklusun bir parçası olarak veya vücut şekline (postür), vücut ısısına, egzersize, rinite, dekonjestan kullanımına ve histamine bağlı değişebilir (66). Nazal volümdeki bu değişikliklerin nazal NO akımında değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir (67). Bunun sebebi de aspire edilen havanın burun mukozasının sadece bir kısmı ile temas etmesidir (68). Fizyolojik aspirasyon akımları olduğunda (yaklaşık 2–6 litre/dakika) nazal volümdeki artış (saline) ya da azalma (postüre göre) hiçbir şekilde NO çıkışını etkilememektedir (69).

5. NO'in nazal kavitedeki rolü

NO fizyolojik olarak ventilasyon olmayan periyotta nazal kavitede birikir, bu birikme nazal siklus sırasında, konuşma, yutma ve ağız solunumu sırasında da olur. Burun solunumunun kullanılmasıyla da nazal NO'nun daha alt hava yollarına ve akciğere taşınması

sağlanır. Bu olayın alt hava yolları üzerinde bronkodilatasyonda, ventilasyon/perfüzyon oranının ayarlanmasında, konak savunması üzerinde etkisi vardır. Bazı spekülasyonlara göre nazal siklusun olmasının amacı nazal pasajda yüksek NO konsantrasyonu yaratmaktır. Nazal respirasyon sırasında hava büyük oranda daha açık olan nazal pasajdan geçecek ve bu pasajda bakteriler, virüsler, partiküller kalın nazal sekresyonlara yapışacaktır (60). Siklus yer değiştirdiğinde ise bu kısım obstrüksiyona uğrar. Bu sırada lokal olarak NO'nun konsantrasyonu artarak bakteriyel büyümeyi, viral replikasyonu azaltacak seviyelere ulaşır ve mukosilyer klirensi artırır (61).

6. NO ve paranazal sinüsler

Sinüs içindeki yüksek konsantrasyonda NO ve nazal hava yolundan yüksek NO atılımının saptanması ile üst hava yollarının fizyoloji ve fonksiyonunda yeni ufuklar açmıştır. Sinüs kavitesi nazal pasajla sadece çok küçük bir aralıkla bağlantı içindedir ve drenajı çok zordur. Bu yüzden sinüslerin enfeksiyona çok fazla maruz kalmaması şaşırtıcıdır. Belki de sinüslerde bulunan çok yüksek konsantrasyondaki NO'nun mikrobiyal invazyonda, sinüfugal silyer aktivitenin artırılmasında, antibakteriyel ve antiviral etkileri nedeniyle koruyucu bir etkisi vardır. Kistik fibroz ve nazal polipozis (70) olgularında düşük NO konsantrasyonunun saptanması bu hastalıkların neden enfeksiyona meyilli olduklarını açıklamaktadır. Akut sinüzit olguların düşük NO düzeylerinin olması ve antibiyotik tedavisinin sonrasında yükselmesi (71) değerlendirilmesi gereken bir konudur.

Benzer şekilde adenoid hipertrofinin nazal NO'yu ve orta kulak havalanmasını azaltarak önemli bir savunma mekanizmasından yoksun bırakması şeklinde spekülasyonlar yapılmaktadır. Bu da adenoidektomi sonrasında seröz otit media ve akut otitis media sıklığındaki azalmayı açıklamaktadır.

Sinüsler NO'in büyük oranda yapıldığı yerlerdir ve büyük antrostomiler yüksek NO konsantrasyonunu düşürürler ve enfeksiyona eğilimi arttırabilirler. Bu yüzden sıvı ve irin drenasyonu ve oksijenasyon artmasına rağmen enfeksiyon devam edebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. KBB Kliniği'nde Ağustos 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya, burun tıkanıklığı şikayetiyle polikliniğimize başvuran, fizik muayene ile intranazal polipozis tespit edilen hastalar dahil edildi. Çalışmamıza steroid kullanmasına herhangi bir kontraendikasyon olmayan 45 gönüllü hasta katıldı. Sağ ve solda farklı evreleri olan hastaların evresi daha yüksek olan tarafı göz önüne alındı. Tedavi sonrası evrelendirmede de aynı şekilde hareket edildi. Tüm hastalarda, hastanemiz göğüs hastalıkları bölümünde, prick testi ile allerjen duyarlılığı araştırıldı. Hastalar endoskopik nazal muayene ile değerlendirilerek nazal polipler evrelendirildi. Evrelendirilmede alt konkanın temel alındığı sınıflandırma (Tablo-5) kullanıldı (39). Yapılacak bütün işlemler tüm gönüllü hastalara anlatıldı ve onayları alındı. Hastalar uygulanan tedaviye göre üç gruba ayrıldı. Birinci grup sadece metil-prednizolon içeren oral tablet, ikinci grup budesonide içeren intranazal sprey, üçüncü grup ise metil-prednizolon içeren oral tablet ve budesonide içeren intranazal sprey kullandı. Birinci grup, 1mg/kg olacak şekilde başlanıp, giderek azalan dozda devam eden oral metil-prednizolon, ikinci grup, günde toplam 400µg (sabah ve akşam her iki burun deliğine 2x50µg) budesonide, üçüncü grup ise ilk iki gruptaki tedavinin toplamını 21 gün boyunca aldı.

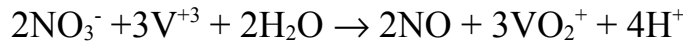
Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası, polip dokusundan alınan örneklerde NO ölçümü, polip evrelemesi ve total semptom skoru uygulandı.

Tablo-5. Polip evrelendirmesi

Evre	Polip boyutu ve orta konkaya göre konumu
0	Polip yok
1	Hafif polipozis: Küçük polipler alt konkanın üst kısmına kadar uzanır.
2	Orta şiddette polipozis: Polipler alt konkanın alt kenarına kadar uzanır.

Nitrik oksit ölçümü: Nitrik oksit ölçümü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Ölçümler NO ve ozon arasında gaz fazlı bir

Kemiluminesans reaksiyonu oluşumunu ölçen NO analizörü (model NOA 280, Sievers Instruments, Boulder, CO) kullanılarak yapıldı. Hastalardan lokal anestezi altında alınan doku örnekleri -80°C 'de saklandı. Polip dokuları tartılarak ağırlığının 5 katı olacak şekilde fosfat tamponu ile sulandırılıp homojenize edildi. Homojenizatlar 2000 rpm'de 20 dakika 4°C 'de santrifüj edildi. Çöken kısmın üzerindeki sıvı kısım (Süpernatantlar) alınarak deproteinize edildi. Deproteinizasyon için 0,5 ml süpernatana 1ml 0°C 'de etanol eklenip Vorteks mikser kullanılarak karıştırıldı. 0°C 'de 30 dakika inkübe edildikten sonra 14000 rpm de 0°C 'de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant alınarak NO ölçümü için kullanıldı. NO konsantrasyonları Kemiluminesans metodu ile $5\ \mu\text{l}$ 'lik hacimde ölçüldü. NO'in majör oksidasyon ürünü olan nitratı NO'ya dönüştürmek üzere 90°C 'de HCl içinde vanadium (III) chloride kullanılmıştır (şekil-2).



Şekil-2. Vanadium (III) chloride içerisinde 90°C 'de nitrat'ın NO'e dönüşümü.

Reaksiyon sonucunda oluşan NO ozonla reaksiyona girerek NO_2^- oluşturmaktadır. Elektronik olarak uyarılan NO_2^- 'den gelen emisyon kırmızı renklidir ve kırmızıya duyarlı fotomultiplier tüpler tarafından algılanmaktadır. Sıvı örneklerde NO ve ürünlerinin ölçümünün algılanma limiti yaklaşık olarak 1 picomol'dür. Sonuçlar gram doku başına μmol NO olarak hesaplandı.

Total Semptom Skoru: Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonunda total semptom skoru (TSS) uygulandı. Değerlendirilen belirtiler burun tıkanıklığı, koku kaybı, baş ağrısı, geniz akıntısı, yüzde ağrı-basınç hissi, hapşırma, boğaz yangısı, ağız kokusu, burun kanaması, gözde kızarıklık idi. Bu belirtiler (+) veya (-) olarak, her (+) değer ise "1" puan olarak değerlendirildi. TSS her hasta için bütün belirtilerin toplam değeri alınarak hesaplandı.

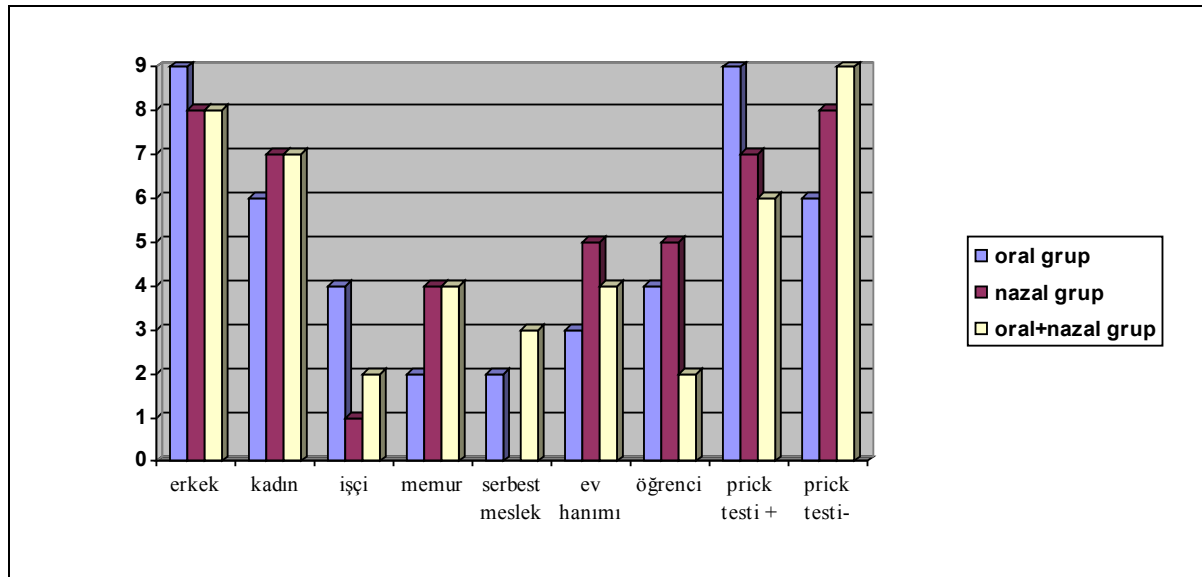
Çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma)

yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde ise Mc. Nemar's testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalar, Ağustos 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine nazal polipozis semptom ve bulgularıyla başvuran kişiler arasından seçilmiştir. Seçilen 45 hasta, başvurma sıralarına göre üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup metil-prednizolon içeren oral tablet, ikinci grup, sadece budesonide içeren intranazal sprey, üçüncü grup ise metil-prednizolon içeren oral tablet ile budesonide içeren intranazal sprey kullandı.

45 hastadan 25'i (%55,6) erkek, 20'si (%44,4) kadındı. Hastaların yaşları 11 ile 80 arasında olup, yaş ortalaması $34,73\pm 16,72$ idi. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri şekil-3'de özetlenmiştir.



Şekil-3. Grupların cinsiyet, meslek ve Prick testine göre dağılımları.

Gruplar tablo-6, tablo-7 ve tablo-8’de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo-6. Sadece oral metil-prednizolon tedavisi alan grup

NO	YAŞ	CİNS	MESLEK	NO ¹ (µmol/gr)	NO ² (µmol/gr)	EVRE İLK ³	EVRE SON ⁴	PRICK TEST	TSS İLK ⁵	TSS SON ⁶
1	57	E	Emekli	0,11	0,043	I	I	-	4	4
2	62	E	Çiftçi	0,273	0,151	II	II	+	5	4
3	34	K	Ev hanımı	0,729	0,172	II	I	+	8	5
4	12	E	Öğrenci	0,61	0,532	III	II	-	8	8
5	14	K	Öğrenci	0,284	0,23	III	III	+	7	6
6	32	E	Apartman grv	0,25	0,146	I	I	-	3	2
7	55	E	Emekli	0,362	0,159	II	I	+	4	0
8	24	E	İşsiz	0,67	0,43	II	I	-	3	2
9	30	K	Ev hanımı	0,22	0,16	I	I	+	2	2
10	11	K	Öğrenci	0,34	0,12	II	I	+	5	2
11	21	E	Öğrenci	0,09	0,07	II	II	-	4	3
12	24	E	İşçi	0,783	0,33	III	I	+	7	4
13	42	K	Ev hanımı	0,04	0,03	II	II	+	2	2
14	33	E	Polis	0,025	0,02	II	II	-	3	3
15	42	K	İşçi	0,433	0,38	III	I	+	6	4

¹: NO’nun tedavi öncesi değeri.

²: NO’nun tedavi sonrası değeri

³: Tedavi öncesi evre

⁴: Tedavi sonrası evre

⁵: Tedavi öncesi total semptom skoru

⁶: Tedavi sonrası total semptom skoru

Tablo-7. Sadece intranazal budesonide kullanan grup

N O	YA Ş	CİN S	MESLEK	NO ¹ (µmol/g r)	NO ² (µmol/g r)	EVR E İLK ³	EVR E SON ⁴	PRIC K TEST	TSS İLK ⁵	TSS SON ⁶
1	80	E	Emekli	0,355	0,2	II	II	-	3	3
2	32	K	Ev hanımı	0,135	0,11	II	II	-	4	3
3	21	K	Ev hanımı	0,245	0,129	II	II	+	5	4
4	58	E	Emekli	0,091	0,08	II	II	-	3	3
5	30	K	Ev hanımı	0,111	0,1	I	I	+	4	3
6	21	E	Öğrenci	0,108	0,1008	III	II	-	5	3
7	55	K	Ev hanımı	0,124	0,093	III	III	-	4	4
8	45	K	Ev hanımı	0,084	0,091	I	I	+	2	1
9	44	E	Emekli	0,225	0,174	III	II	-	4	1
10	32	E	İşçi	0,496	0,154	III	II	+	9	9
11	43	E	Öğretmen	0,335	0,2	III	III	-	5	5
12	15	K	Öğrenci	0,145	0,09	II	II	+	3	3
13	12	E	Öğrenci	0,31	0,13	III	III	+	5	4
14	23	E	Öğrenci	0,55	0,45	III	III	-	4	3
15	24	K	Öğrenci	0,72	0,53	III	II	+	5	3

Tablo-8. İntranazal budesonide ve oral metil-prednizolon kullanan grup

N O	YA Ş	CİN S	MESLEK	NO ¹ (µmol/g r)	NO ² (µmol/g r)	EVR E İLK ³	EVR E SON ⁴	PRIC K TEST	TSS İLK ⁵	TSS SON ⁶
1	56	E	Mimar	0,184	0,05	II	I	-	4	1
2	47	E	Yemekhane sorumlusu	0,156	0,06	III	II	-	4	1
3	36	K	Ev hanımı	0,22	0,072	III	II	-	7	4
4	40	K	Öğretmen	0,19	0,095	III	II	+	5	2
5	56	E	Polis	0,156	0,093	III	III	+	7	4
6	23	K	Ev hanımı	0,63	0,426	II	I	-	2	0
7	35	E	Tekstil	0,45	0,243	II	II	+	5	4
8	33	E	Avukat	0,23	0,098	II	I	-	3	1
9	22	E	Denetlemeci	0,36	0,192	II	II	-	4	3
10	12	K	Öğrenci	0,45	0,364	II	II	+	3	3
11	46	E	Biyolog	0,151	0,6	II	II	-	6	5
12	28	K	Ev hanımı	0,79	0,52	II	II	+	4	4
13	15	K	Ev hanımı	0,13	0,07	I	I	-	3	2
14	67	E	Emekli	0,578	0,32	III	II	+	4	1
15	19	K	Öğrenci	0,09	0,06	II	II	-	3	3

Tablo-9. Gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Oral Grup	Nazal Grup	Nazal+ Oral Grup	

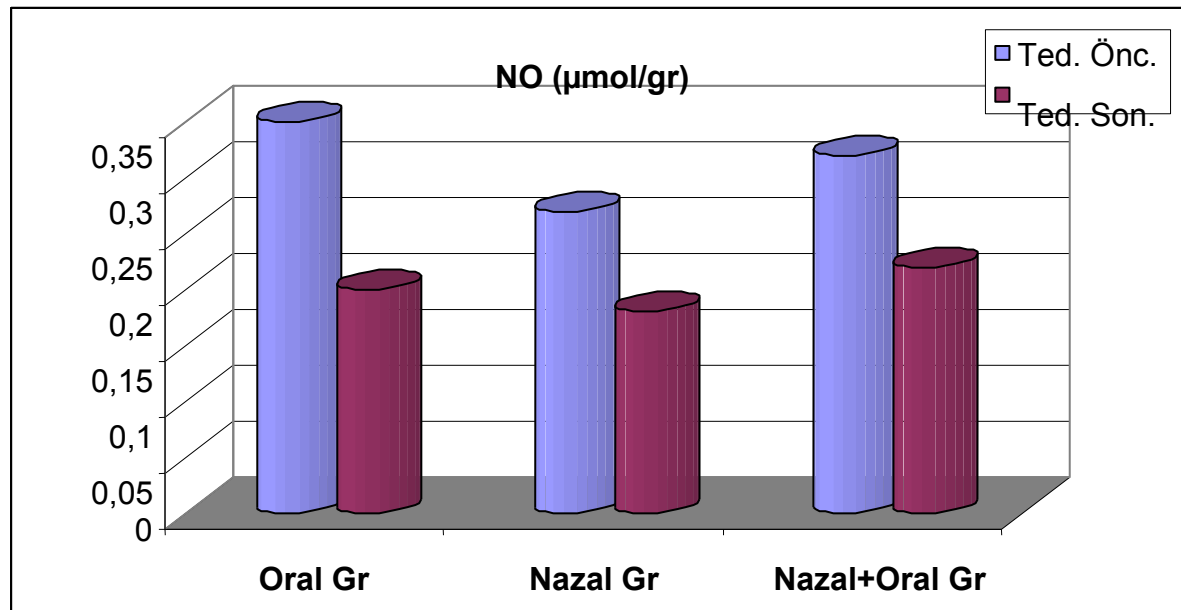
Yaş		32,87±16,18		35,67±18,56		35,67±16,35		KW:0,28 P=0,86
Cinsiyet	Erkek	9	60,0%	8	53,3%	8	53,3%	χ^2 : 0,180
	Kadın	6	40,0%	7	46,7%	7	46,7%	p= 0,914

Oral steroid alan (birinci grup), Nazal steroid alan (ikinci grup) ve Nazal+Oral steroid alan grupların (üçüncü grup) yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:0,28 p=0,86). Üç tedavi grubunda da cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (χ^2 : 0,180 p=0,86). (Tablo-9)

Tablo-10. Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası NO ve TSS dağılımları.

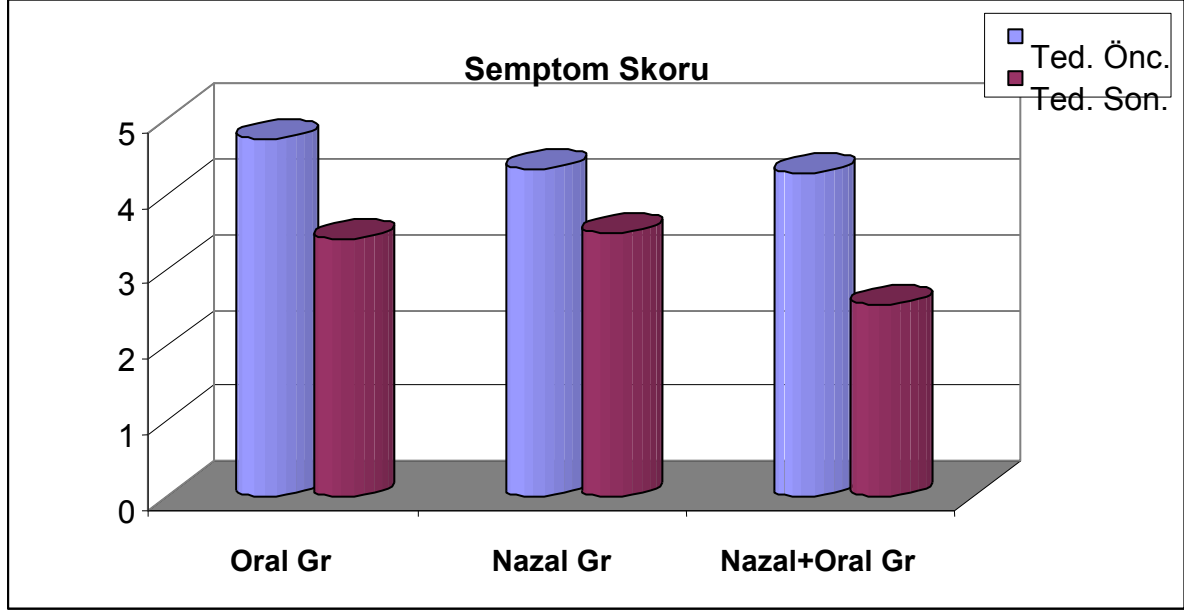
		Oral Grup	Nazal Grup	Nazal+ Oral Grup	KW	p
NO ($\mu\text{mol/gr}$)	Tedavi Öncesi	0,35±0,25	0,27±0,19	0,32±0,21	1,00	0,61
	Tedavi Sonrası	0,2±0,15	0,18±0,13	0,22±0,19	0,041	0,98
	Z	-3,40	-3,35	-2,55		
	p	0,001	0,001	0,011		
Semptom Skoru	Tedavi Öncesi	4,73±2,05	4,33±1,59	4,27±1,49	0,302	0,86
	Tedavi Sonrası	3,4±1,96	3,47±1,85	2,53±1,51	1,809	0,405
	Z	-2,84	-2,75	-3,11		
	p	0,004	0,006	0,002		

Üç tedavi grubunda da NO ($\mu\text{mol/gr}$) ve Semptom Skoru ortalamaları arasında grupların kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken (p=0,001, p=0,001, p=0,011) gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:1 p=0,61, KW:0,041 p=0,98). (Tablo-10)



Şekil-4. NO'un tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.

Biz çalışmamızda NO'nun tedavi öncesi değerini $0,31151 \pm 0,21767$ $\mu\text{mol/gr}$ olarak tespit ettik.

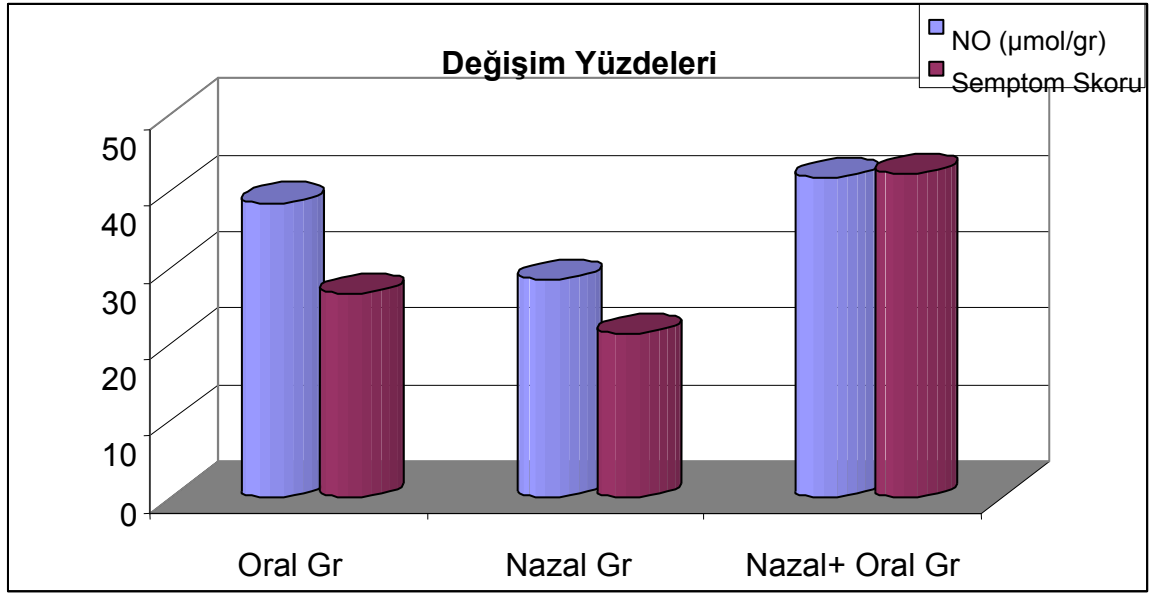


Şekil-5:

Tablo-11. Gruplar arası, NO ve TSS yüzde değişim ortalamaları dağılımı.

Yüzdeler	Oral Grup	Nazal Grup	Nazal+ Oral Grup	KW	p
NO ($\mu\text{mol/gr}$)	$38,43 \pm 20,71$	$28,48 \pm 20,75$	$41,63 \pm 23,74$	4,32	0,115
Semptom Skoru	$26,64 \pm 27,72$	$21,33 \pm 22,63$	$42,15 \pm 32,01$	3,65	0,161

Üç tedavi grubunda da NO ($\mu\text{mol/gr}$) yüzde değişim ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:4,32 p=0,115). Üç tedavi grubunda da Semptom Skoru yüzde değişim ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:0,365 p=0,161). (Tablo-11)

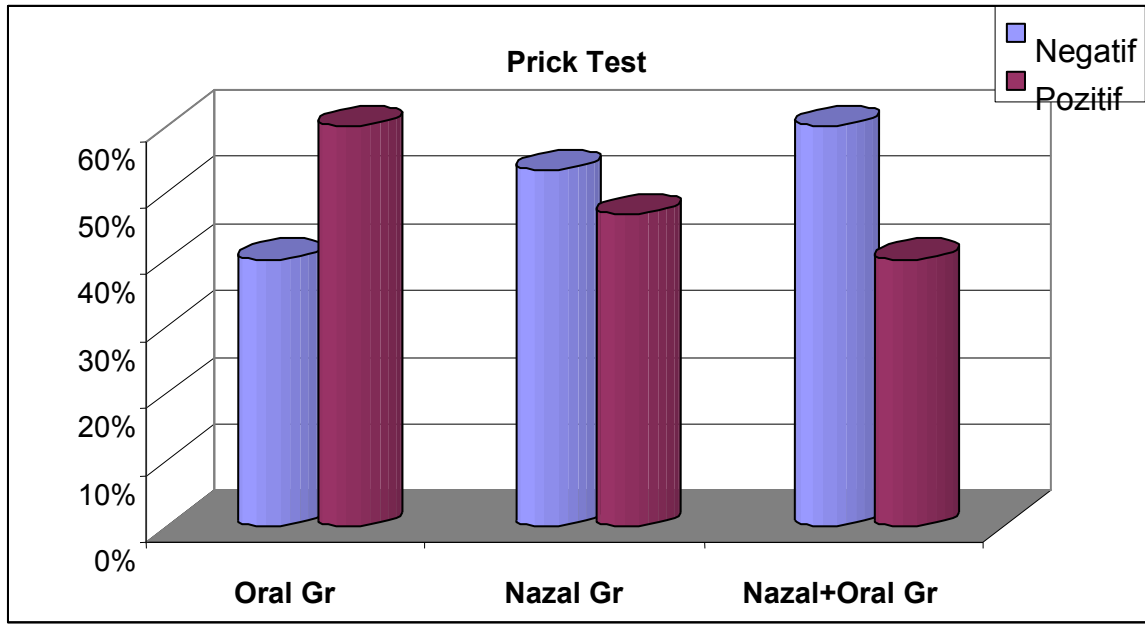


Şekil-6

Tablo-12. Gruplar arası NO ve TSS değişim fark ortalamaları dağılımı.

Farklar	Oral Grup	Nazal Grup	Nazal+ Oral Grup	KW	p
NO (µmol/gr)	0,15±0,16	0,09±0,1	0,1±0,17	2,004	0,367
Semptom Skoru	1,33±1,35	0,87±0,92	1,73±1,22	3,603	0,165

Üç tedavi grubunda da NO (µmol/gr) değişim fark ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:2 p=0,367). Üç tedavi grubunda da Semptom Skoru değişim fark ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (KW:3,603 p=0,165). (Tablo-12)



Şekil-7.

Tablo-13. Grupların prick test ile tedavi öncesi ve sonrası evre dağılımları.

			Oral Grup		Nazal Grup		Nazal+ Oral Grup		
			Evre	Oran (%)	Evre	Oran (%)	Evre	Oran (%)	
Evre	Tedavi Öncesi	Evre I	3	20,0%	2	13,3%	1	6,7%	$\chi^2:3,71$ p=0,446
		Evre II	8	53,3%	5	33,3%	9	60,0%	
		Evre III	4	26,7%	8	53,3%	5	33,3%	
	Tedavi Sonrası	Evre I	9	60,0%	2	13,3%	4	26,7%	$\chi^2:9,95$ p=0,041
		Evre II	5	33,3%	9	60,0%	10	66,7%	
		Evre III	1	6,7%	4	26,7%	1	6,7%	
Prick Test	Negatif	6	40,0%	8	53,3%	9	60,0%	$\chi^2:1,24$	
	Pozitif	9	60,0%	7	46,7%	6	40,0%	p=0,537	

Üç tedavi grubunda da tedavi öncesi evre dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2: 3,71$ p=0,446). Üç tedavi grubunda da tedavi sonrası evre dağılımları arasında istatistiksel farklılık bulunmuştur ($\chi^2: 9,95$ p=0,041). Birinci grupta Evre I'de 9 (%60) hasta, ikinci grupta 2 (%13,3) ve üçüncü grupta 4 (%26,7) hasta bulunmuş, Evre III'te birinci grupta 1 (%6,7), ikinci grupta 4 (%26,7) ve üçüncü grupta 1 (%6,7) hasta bulunmuştur. Üç tedavi grubunda da prick test dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($\chi^2: 1,24$ p=0,537). (Tablo-13)

Tablo-14. Tedavi öncesi ve sonrası semptomların değişim dağılımı.

			Oral Grup		Nazal Grup		Nazal+ Oral Grup		
Burun Tıkanıklığı	Tedavi Öncesi	Negatif	2	13,3%	2	13,3%	1	6,7%	$\chi^2:0,450$
		Pozitif	13	86,7%	13	86,7%	14	93,3%	p=0,799
	Tedavi Sonrası	Negatif	8	53,3%	5	33,3%	9	60,0%	$\chi^2:2,31$
		Pozitif	7	46,7%	10	66,7%	6	40,0%	p=0,315
Koku Alamama	Tedavi Öncesi	Negatif	5	33,3%	5	33,3%	2	13,3%	$\chi^2:2,04$
		Pozitif	10	66,7%	10	66,7%	13	86,7%	p=0,360
	Tedavi Sonrası	Negatif	10	66,7%	8	53,3%	11	73,3%	$\chi^2:1,35$
		Pozitif	5	33,3%	7	46,7%	4	26,7%	p=0,507
Baş Ağrısı	Tedavi Öncesi	Negatif	5	33,3%	7	46,7%	8	53,3%	$\chi^2:1,26$
		Pozitif	10	66,7%	8	53,3%	7	46,7%	p=0,533
	Tedavi Sonrası	Negatif	8	53,3%	10	66,7%	10	66,7%	$\chi^2:0,756$
		Pozitif	7	46,7%	5	33,3%	5	33,3%	p=0,685
Geniz Akıntısı	Tedavi Öncesi	Negatif	6	40,0%	6	40,0%	5	33,3%	$\chi^2:0,189$
		Pozitif	9	60,0%	9	60,0%	10	66,7%	p=0,910
	Tedavi Sonrası	Negatif	7	46,7%	8	53,3%	8	53,3%	$\chi^2:0,178$
		Pozitif	8	53,3%	7	46,7%	7	46,7%	p=0,915
Yüzde Ağrı-Basınç Hissi	Tedavi Öncesi	Negatif	11	73,3%	13	86,7%	13	86,7%	$\chi^2:1,21$
		Pozitif	4	26,7%	2	13,3%	2	13,3%	p=0,544
	Tedavi Sonrası	Negatif	12	80,0%	13	86,7%	13	86,7%	$\chi^2:0,338$
		Pozitif	3	20,0%	2	13,3%	2	13,3%	p=0,844
Hapşırma	Tedavi Öncesi	Negatif	4	26,7%	6	40,0%	8	53,3%	$\chi^2:2,22$
		Pozitif	11	73,3%	9	60,0%	7	46,7%	p=0,329
	Tedavi Sonrası	Negatif	7	46,7%	7	46,7%	10	66,7%	$\chi^2:1,60$
		Pozitif	8	53,3%	8	53,3%	5	33,3%	p=0,448
Boğaz Yangısı	Tedavi Öncesi	Negatif	11	73,3%	9	60,0%	11	73,3%	$\chi^2:0,829$
		Pozitif	4	26,7%	6	40,0%	4	26,7%	p=0,661
	Tedavi Sonrası	Negatif	12	80,0%	10	66,7%	12	80,0%	$\chi^2:0,963$
		Pozitif	3	20,0%	5	33,3%	3	20,0%	p=0,618
Ağız Kokusu	Tedavi Öncesi	Negatif	12	80,0%	13	86,7%	12	80,0%	$\chi^2:0,304$
		Pozitif	3	20,0%	2	13,3%	3	20,0%	p=0,859
	Tedavi Sonrası	Negatif	12	80,0%	13	86,7%	12	80,0%	$\chi^2:0,304$
		Pozitif	3	20,0%	2	13,3%	3	20,0%	p=0,859
Burun Kanaması	Tedavi Öncesi	Negatif	14	93,3%	13	86,7%	14	93,3%	$\chi^2:0,544$
		Pozitif	1	6,7%	2	13,3%	1	6,7%	p=0,760
	Tedavi Sonrası	Negatif	14	93,3%	13	86,7%	14	93,3%	$\chi^2:0,544$
		Pozitif	1	6,7%	2	13,3%	1	6,7%	p=0,760
Gözlerde Kızarıklık	Tedavi Öncesi	Negatif	9	60,0%	11	73,3%	12	80,0%	$\chi^2:1,51$
		Pozitif	6	40,0%	4	26,7%	3	20,0%	p=0,459
	Tedavi Sonrası	Negatif	9	60,0%	11	73,3%	13	86,7%	$\chi^2:2,72$
		Pozitif	6	40,0%	4	26,7%	2	13,3%	p=0,257

Değerlendirilen semptomlar her üç tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası, TSS ve % değişim olarak tablo-14'te özetlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildiğinde, tüm semptomlarda gözlenen değişiklikler p değeri açısından anlamsız bulunmuştur. Ancak burun tıkanıklığı ve koku kaybı şikayetleri göz önüne alındığında bu fark belirgindir. (Şekil-8),(Tablo-14)

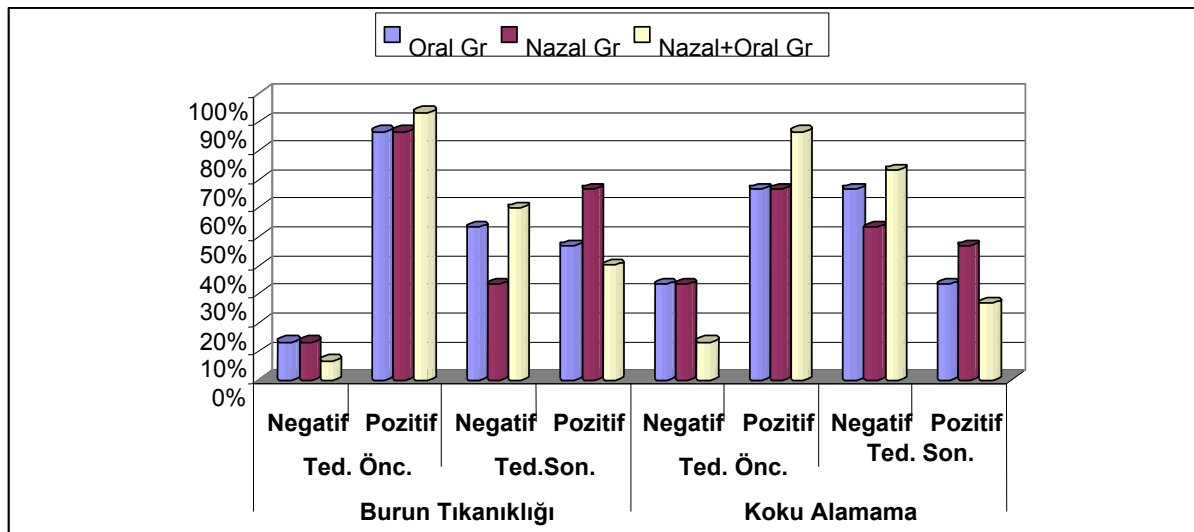
Tablo-15. Gruplar arası, tedavi öncesi ve sonrası, evre ve semptomlardaki değişim.

	Oral Grup	Nazal Grup	Nazal+ Oral Grup
Evre	0,016	0,125	0,016
Burun Tıkanıklığı	0,031	0,250	0,008
Koku Alamama	0,06	0,250	0,004
Baş Ağrısı	0,250	0,250	0,500
Geniz Akıntısı	0,998	0,500	0,250
Yüzde Ağrı-Basınç Hissi	0,998	0,998	0,998
Hapşırma	0,250	0,998	0,500
Boğaz Yangısı	0,998	0,998	0,998
Ağız Kokusu	0,998	0,998	0,998
Burun Kanaması	0,998	0,998	0,998
Gözlerde Kızarıklık	0,998	0,998	0,998

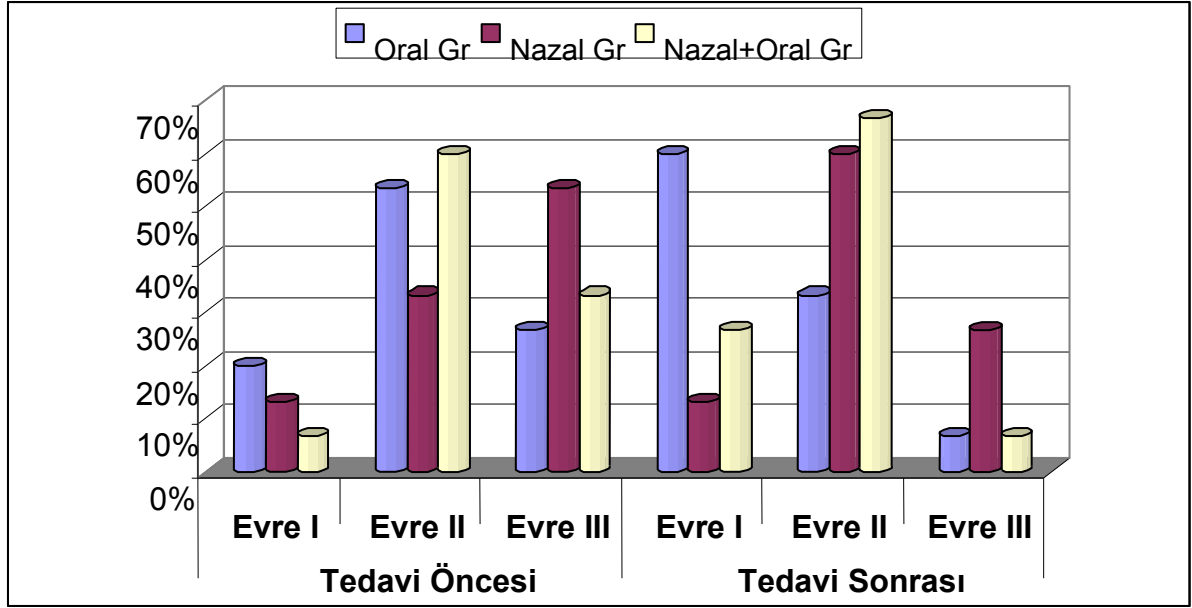
Birinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası evrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p=0,016$). İkinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası evrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmemiştir ($p=0,125$). Üçüncü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası evrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p=0,016$).

Birinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası burun tıkanıklığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiş ($p=0,031$), ikinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası burun tıkanıklığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmemiş ($p=0,250$) ve üçüncü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası burun tıkanıklığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p=0,008$).

Birinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası koku alamamada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmemekle birlikte $p=0,06$ olması dikkati çekmiştir. İkinci grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası koku alamamada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmemiştir ($p=0,250$). Üçüncü grupta ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası koku alamamada istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p=0,004$). (tablo-15)



Şekil-8. Burun tıkanıklığı ve koku kaybı semptomlarının tedavi sonrası değişimi.



Şekil-9. Tedavi öncesi ve sonrası evrelerdeki değişim.

Tablo-16. Evre değişimi ile NO, TSS farkı ve NO, TSS yüzde değişimi arasındaki ilişki.

	Evre Değişiklik (-)	Evre Değişiklik (+)	MW	p
NO Fark	0,06±0,12	0,19±0,14	115	0,003
Semptom Skoru Fark	0,63±0,69	2,33±1,08	59,50	0,0001
NO Yüzde	29,7±19,5	45,92±22,51	144	0,022
Semptom Skoru Yüzde	14,65±15,16	53,14±28,51	57	0,0001

Tedavi sonrası, evrede değişim olan ve olmayan hastalarda, NO ile TSS fark ve yüzde değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. (Tablo-16)

Tablo-17. Erkek ve kadınlara göre NO, TSS fark ve yüzde değişimi.

	Erkek	Kadın	MW	p
NO Fark	0,12±0,16	0,11±0,13	206,5	0,32
Semptom Skoru Fark	1,4±1,26	1,2±1,15	228,50	0,61
NO Yüzde	38,59±23,08	33,19±20,82	207	0,326
Semptom Skoru Yüzde	32,43±29,93	27,07±27,11	228	0,609

Tablo-18. Gruplarda evre değişim oranları

	Oral Grup		Nazal Grup		Nazal+Oral Grup		
Evre Değişiklik (-)	8	53,3%	11	73,3%	8	53,3%	χ^2 :1,66 p=0,435
Evre Değişiklik (+)	7	46,7%	4	26,7%	7	46,7%	

Tablo-19. Erkek ve kadınlarda evre değişimi.

	Erkek		Kadın		
Evre Değişiklik (-)	14	56,0%	13	65,0%	$\chi^2:0,375$
Evre Değişiklik (+)	11	44,0%	7	35,0%	p=0,540

Tablo-20. Yaş ile tedavi öncesi ve sonrası NO ve semptom skorları arasındaki ilişki

		Yaş
NO tedavi öncesi(μmol/gr)	r	-0,2
	p	0,187
NO tedavi sonrası (μmol/gr)	r	-0,192
	p	0,206
Semptom Skoru tedavi öncesi	r	-0,093
	p	0,542
Semptom Skoru tedavi sonrası	r	-0,191
	p	0,208
NO Fark	r	-0,093
	p	0,542
Semptom Skoru Fark	r	0,153
	p	0,314
NO Yüzde	r	0,076
	p	0,621
Semptom Skoru Yüzde	r	0,142
	p	0,352

Yaş ile tedavi öncesi ve sonrası NO (μmol/gr) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (r:-0,2 p=0,187, r:-0,192 p=0,206).

Yaş ile tedavi öncesi ve sonrası semptom skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (r:-0,09 p=0,542, r:-0,191 p=0,208) (**tablo-20**).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare ve Mac Nemar's testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri Spearman korelasyon testi ile belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Nazal poliplerin görülme sıklığı yaşla beraber artar. En fazla 50 yaş ve üstündekilerde görülür. Çocuklarda erişkinlere göre görülme sıklığı çok daha azdır ve yaklaşık olarak % 0,1 civarındadır (8). Cinsiyet yönünden nazal polipozis erkeklerde daha sıktır. Moloney ve ark. nazal polipozisin erkeklerde daha sık olduğunu tespit etmişlerdir. Nazal polipozis astımla beraber olduğu zaman kadın ve erkekte görülme sıklığı eşitlenmektedir (72). Settipane ve ark. nazal polipli 211 hastalık çalışmalarında erkek ve kadınlarda rastlanılma oranının aynı olduğunu bildirmişlerdir (8). Çalışmamızdaki 45 hastanın 25'i (%55,6) erkek, 20'si (%44,4) kadındı. Hastaların yaşları 11 ile 80 arasında olup, hastaların yaş ortalamaları 34,73 (SD: 16,72) olarak tespit edildi. Cinsiyet yönünden literatürle benzer sonucumuz olmasına rağmen yaş olarak bakıldığında hasta grubumuz daha gençti.

Nazal polipli hastalarda atopinin görülme sıklığı çalışmanın yapıldığı kitlenin büyüklüğüne göre değişebilir. Delaney, polipektomi yaptığı 100 hastada atopi oranını polibi olmayan popülasyon ile aynı oranda tespit etmiştir (10).

Holopainen ve ark. nazal polipli 109 hastanın yalnızca 18'inde (%17) deri testini pozitif bulmuşlardır (73).

Busuttill ve ark. 54 nazal polipli hastanın 30'unda (%55) deri testlerini pozitif saptamışlardır (74).

Pepys ve Duveen nazal polipli hastaların büyük bir kısmında deri testlerini negatif bulurken, nazal polipli çocuklarda bu oranı %17,5–22 arasında tespit etmişlerdir (17).

Sin ve ark.'nın nazal polipli 95 hastalık çalışmalarında %45,2'sinde allerjik deri testleri ve özgül IgE antikor düzeyleri pozitif saptanmıştır (75).

Drake-Lee ve ark.'nın polipektomi yapılmış 200 hastalık çalışmalarında atopi oranını hasta olmayan popülasyon ile aynı olduğunu bulmuşlar, IgE aracılıklı aşırı duyarlılığın dışında birçok neden ile eozinofili gelişebileceğini bildirmişlerdir. Eozinofili sonucunda histamin düzeyinde yükselme ve mast hücre degranülasyonunun olabileceğini tespit etmişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar deri testi negatif ve pozitif olanların polip dokusunda histamin düzeylerinin aynı olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların çok az bir kısmında polip sıvısında RAST testinin pozitif olduğunu saptamışlardır (76).

Caplin ve ark. 3000 atopik hastanın ancak %0,5'inde nazal polip olduğunu tespit etmişlerdir (77).

Stierna, polip dokusunda IgE düzeyini yüksek olarak saptamış ve bu yükselmenin burunda bulunan plazma hücrelerinin bir fonksiyonu olduğunu, atopik olmayan kişilerde de bu yükselmenin meydana geldiğini tespit etmiştir (78).

Shatkin ve ark. 287 hastada özgül IgE düzeyini hem burun içinde, hem de serumda araştırmışlardır. Özgül IgE' nin, nazal polipli hastaların %19'unda nazal mukozada pozitif olduğu halde serumda negatif olduğunu saptamışlardır. Bu bulgunun ışığı altında nazal mukozal allerjinin polip gelişmesine etkisi olabileceğini bildirmişlerdir (79). Çalışmamızda Göğüs hastalıkları bölümünde uygulanan Prick testi sonucunda hastaların % 48,9'unda deri testi pozitif olarak saptandı. Literatürde nazal polipli hastalarda deri testleri pozitif olanlar değerlendirildiğinde sonuçlar % 17 ile % 55 arasında pozitif ve buna göre sonucumuz literatürle uyumluydu.

Nazal polipoziste medikal tedavinin amacı poliplerin boyutunu küçültmek veya polipleri ortadan kaldırmak, nazal solunumu tekrar sağlamak, rinit semptomlarını azaltmak, koku duyusunu düzeltmek ve nazal polipozis rekürrensini engellemektir (80). Glukokortikoidler nazal polipozis tedavisinde yıllardır başarı ile kullanılmaktadır (81).

Steroidler hem polip kitlesini küçültürler hem de yeni polip oluşumunu engellerler. Eozinofilik infiltrasyonla ilişkili polipoziste, steroidler enflamatuvar mikro çevreyi birkaç farklı yoldan etkilerler. Mekanizmalardan biri GM-CSF sekresyonunun baskılanmasıdır. Bu da eozinofiliyi azaltır. Kortikosteroidler aynı zamanda non eozinofilik poliplerde de etkin olabilirler. Buradaki mekanizma ise stromal hücre proliferasyonunun direkt inhibisyonu veya mikro dolaşımdan plazmanın damar dışına çıkışının engellenmesiyle ödemin baskılanmasıdır (82).

Nazal poliplerin tedavi sonrası yüksek rekürrens oranları uzun zamandır tartışma konusu olmuştur. Medikal veya cerrahi tedaviye rağmen nazal poliplerin büyük bir kısmı rekürrendir. Rekürrens özellikle bronkospastik tipte aspirin sensitivitesi olan hastalarda gözüktür. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinin (FESC) kronik polipoid rinosinüzit tedavisindeki yerini inceleyen çok sayıda klinik çalışma mevcuttur ve bazı araştırmacılar tüm hastalarda endoskopik cerrahi tedaviyi önermektedir (83). Ancak bazı araştırmacılar rutin olarak medikal tedavi uygulanması gerektiğini, cerrahi tedavinin sadece rezidüel ve rekürren polipozis için tercih edilmesini savunmaktadırlar (81). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada medikal tedavi tek seçenek olarak önerilmektedir (84). Çalışmamızda nazal polipli hastalarda oral, nazal ve kombine steroid tedavisinin etkinliğini nazal polip dokusundaki NO değişimi ile hastalardaki

linik düzelme yi karşılaştırarak araştırdık. Klinik düzelme yi total semptom skoru ile değerlendirdik.

Topikal kortikosteroidlerin nazal poliplerde kullanımı ilk olarak Mygind ve ark. tarafından bildirilmiştir (41). Beklometazona dipropionate aerosol ile yaptıkları çift kör çalışmada 3 haftalık dönemde ilacı alan grupta etkinliği % 80 bulurken plasebo grubunda %13 olarak tespit etmişlerdir. Son yıllarda topikal kortikosteroidlerin etkin tek tedavi olarak kullanılabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır (39, 41, 85, 86).

Hartwig ve ark. freon aerosol ile verilen budesonidin nazal polipozis tedavisinde güvenilir ve etkin bir seçenek olduğunu göstermişlerdir (87).

Johansen ve ark. 3 aylık budesonide tedavisi sonrası hastaların % 68'inde polip skorlarında değişme olduğunu bildirmişlerdir. Bu oran plasebo guruplarında % 46'dır (39). Aynı çalışmada intranazal steroidlerin (İKS) polipli hastalarda %50 oranında burun tıkanıklığını, kaşıntısını ve rinoreyi azalttığı bildirilmiştir (39). Bu etkinin özellikle tedavi devam ederken mevcut olduğu, medikal tedavi kesildiğinde hastalığın ciddiyetine göre yavaş veya hızlı bir şekilde eski duruma dönme eğiliminin olduğu saptanmıştır (39).

Intranazal steroid kullanımında polip boyutlarının küçüldüğü bilinmekte, ancak bunu polip dokusuna mı yoksa burun mukozasına mı etki ederek yaptığı bilinmemektedir. Nazal spre ylerin tam olarak hedefe ulaştığı birçok vakada kuşkuludur. Burun pasajlarının poliple dolu olması ya da rinit, sinüzit gibi enfektif durumların tabloya eklendiği hallerde nazal spre y homojen bir şekilde etki gösterememektedir. Bu nedenle steroidli burun damlalarını başaşağı pozisyon da damlatarak ilacın daha etkili olması sağlanabilir (86).

İKS'ler nazal polipozis hastalarında koku kaybını geri getirmede sınırlı etkiye sahiptirler. Budesonide plasebo ile karşılaştırıldığında koku almada birtakım düzelme ler sağlasa da bu fark çok anlamlı bulunmamıştır (86). Aynı şekilde bilateral polipektomi sonrası intranazal beklometazona dipropionate plasebo ile karşılaştırıldığında koku alma duyusunda anlamlı düzelme göstermemiştir (88).

Karlsson ve ark. intranazal budesonide kullanımının 30 aylık bir dönemde hem semptom rekürensini hem de cerrahiye olan ihtiyacı azalttığını bildirmişlerdir (3).

Çalışmamızda topikal steroid tedavisi olarak günde toplam 400µg (sabah ve akşam her iki burun deliğine 2x50µg) budesonide 21 gün süresince kullanıldı. Tedavi sonrasında enflamasyonu değerlendirmek için kullandığımız NO düzeyleri ve klinik düzelme yi değerlendirmek için yararlandığımız total semptom skoru üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi öncesinde yaptığımız evrelemede 2 hasta Evre 1, 5 hasta Evre 2 ve 8 hastada Evre 3 idi. Bu değerler tedavi sonrasında 2 hasta Evre 1, 9 hasta Evre 2 ve 4 hastada

Evre 3 olarak saptandı. Hastaların polip evresindeki değişim %26,7 olarak tespit edildi Johansen ve ark.'nın 3 aylık budesonide tedavisi sonrası polip skorlarında buldukları düzelmenin daha yüksek olması ilacın etkisinin tedavi süresi ile artabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ilacın özellikle ileri evrelere etkisinin gözlenmesi “intranazal steroidli spreylerin nazal polip dokusuna ulaştığı kuşkuludur” bilgisine ters düşmektedir. Fakat hastaların ilacı doğru şekilde uyguladıklarını göstermektedir. Bu grupta tedavi sonrasında polip evresi, burun tıkanıklığı, koku alamama, baş ağrısı, geniz akıntısı, hapşırma ve boğaz yangısında azalmaya yol açmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamsızdı. Koku alamama semptomundaki anlamsızlık literatürle benzerlik göstermekteydi. Tedavi yüzde ağrı-basınç hissi, ağız kokusu, burun kanaması ve gözlerde kızarıklık semptomlarına karşı etkisiz olarak saptandı.

Lildholdt ve ark. sistemik kortikosteroidlerin de nazal polip tedavisinde etkin olarak kullanılabilirdiğini bildirmişlerdir (85). Lildholdt ve ark. 53 hastayı, polipektomi veya depo steroid enjeksiyonu yapmışlar ve bütün hastalar tedavi bitiminden sonra 12 ay boyunca topikal nazal steroid kullanmışlardır. Her iki grupta da nazal ekspiratuar akım hızının eşit derecede arttığını saptamışlardır. Sistemik steroid grubunda koku hissini 2 haftada belirgin olarak iyileştirdiğini bildirmişlerdir (85). Lildholdt ve ark. başka bir çalışmalarında topikal nazal steroide cevap vermeyen 33 hastaya sistemik steroid vermiş veya nazal polipektomi uygulamışlardır. Steroid alan hastaların %85'inde cerrahi tedaviye gerek kalmadığı ve tedaviden 1 yıl sonra semptom açısından iki grubun arasında bir fark olmadığını tespit etmişlerdir. Çalışmalarında “Nazal poliplerin primer tedavisi sistemik ve topikal nazal steroid olmalıdır” sonucunu bildirmişlerdir (89).

Van Camp ve Clement, şiddetli nazal polipozisi olan FESC için aday 25 hastada oral prednizolon kullanmış; bütün semptomlarda belirgin bir azalma saptamışlardır. Çalışmaları sonucunda nazal polipozisin esas tedavisinin medikal olması gerektiğinin ve cerrahinin sadece dirençli vakalarda kullanılmasını savunmaktadırlar (90).

Damm ve ark. kronik polipoid rinosinüzit vakalarında kısa dönem sistemik steroid tedavisi sonrası yapılan MR incelemelerinde sinüslerde polipoid enflamasyonda %50 azalma ve subjektif semptomlarda %80 azalma tespit etmişlerdir (91).

Mygind ve Lildholdt, sistemik kortikosteroidlerin koku fonksiyonunu tedavi devam ettiği sürece düzelttiklerini ancak bu etkinin tedavi kesildikten sonra ortadan kalktığını bildirmişlerdir (92).

Özcan ve ark. nazal polipli 35 hastaya oral prednizolon tedavisi uygulamışlar ve tedavi öncesi ve sonrasında polipleri paranazal sinüs BT ile evrelendirmişlerdir. Hastaların 2'sinde

(%5,7) poliplerin endoskopik olarak ve BT' de tamamen regrese olduklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada en sık karşılaştıkları 4 semptomun burun tıkanıklığı, baş ağrısı, post nazal akıntı ve koku kaybı olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi sonrası bu semptomlarda anlamlı düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir (93).

Karataş ve ark. 32 hastada cerrahi öncesi sistemik steroid kullanımının değişik evrelerdeki nazal polipler üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Hastaların polip evrelemesini tedavi öncesi ve tedavi sonrasında çekilen koronal planlı paranasal sinüs BT'leri ile Evre 0, 1, 2, 3 ve 4 olarak değerlendirmişlerdir. Tedavi sonrasında Evre 1'de % 62,5, Evre 2'de %36,36, Evre 3'te ise %10 oranında tam iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Kısmi iyileşme oranlarını ise Evre 2'de %45,45, Evre 3'te %80, Evre 4'te %66,6 olarak belirlemişlerdir. Evre 1'de %37,5, Evre 2'de %10, Evre 4'te ise %33,4 oranında sistemik steroid tedavisine yanıt alınamayan hasta olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında sistemik steroid tedavisine en başarılı yanıtları, sınırlı bölgede lezyon ve mukozada ödematöz değişikliklerin daha ön planda olduğu Evre 1 ve 2 hastaların verdiğini bildirmişlerdir. Evre 1 ve 2 seviyesindeki ondokuz hastadan dokuzunda tam düzelmeye, beş tanesinde Evre 1 seviyesine gerileme olduğunu saptamışlardır. Evre 3 ve 4'te yer alan hastalarda ise lezyon yaygınlığı ve ödem harici histopatolojik değişiklikler ön planda olduğundan, sistemik steroid tedavisi sonrası bir alt evreye gerileme gözlenirse de daha ileri düzeyde iyileşme tespit edememişlerdir (94).

Çalışmamızda oral steroid tedavisi için metil-prednizolon kullanıldı. Tedavi 1mg/kg olacak şekilde başlanıp, giderek azalan dozda devam ederek 21 günde bitecek şekilde uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası NO ve semptom skorundaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı. Tedavi öncesinde 3 hasta Evre 1, 8 hasta Evre 2 ve 4 hastada Evre 3 iken tedavi sonrasında ise 9 hasta Evre 1, 5 hasta Evre 2 ve 1 hastada Evre 3 olarak tespit edildi. Polip evrelerindeki değişim % 46,7 olarak saptandı. Grupta tedavinin evre üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Burun tıkanıklığı üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer semptomlarda azalma saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Tedavinin Evre 2 ve Evre 3 üzerine etkili olduğu tespit edildi. Tam iyileşme saptanılmadığından dolayı Karataş ve ark.'nın kısmi iyileşme sonuçları değerlendirildiğinde ileri evrelerdeki iyileşme oranlarının benzer olduğu görüldü. Fakat farklı evreleme sisteminin kullanılmasından dolayı tam bir karşılaştırma yapılamadı.

Damm ve ark. kronik polipoid rinosinüzitte kısa süreli kombine steroid tedavisinin oldukça etkin olduğunu bildirmişlerdir (91).

Ülkü ve ark. kombine steroid tedavisi sonrası hastaların % 12'sinde polipsiz nazal kavite, % 76'sında nazal poliplerde belirgin gerileme tespit ederken % 12'sinde hiçbir cevap gözlememişlerdir. Bu da hastaların % 88'inde endonazal poliplerde objektif düzelme olduğunu göstermektedir. Ancak steroid tedavisi poliplerin tamamen yok edilmesinde yetersiz kalmaktadır (95). Bu yüzden hastaların büyük kısmında cerrahi girişim ihtiyacı doğmaktadır. Aynı çalışmada rinore, baş ağrısı veya fasiyal ağrı ve hapşırma gibi semptomların ciddiyetinde tedavi sonrası anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi öncesinde hastaların % 70,6'sında ciddi ve % 23,5'inde orta derecede nazal obstrüksiyon tespit etmişlerdir. Tedavi sonrasında ise hastaların % 11,7'sinde orta derecede, % 50,2'sinde hafif derecede nazal obstrüksiyonu saptamışlar ve % 30,5'inde hiçbir semptom gözlenmediğini bildirmişlerdir (95). Hastaların çoğunda tedavi sonrası koku duyusunun önemli derecede iyileştiğini tespit etmişlerdir (95). Nazal polipli hastalarda kombine steroid tedavisinin semptomların iyileşmesinde etkili iken poliplerin yok edilmesinde etkili olmadığını bildirmişlerdir (95).

Mott ve ark. nazal ve sinüs hastalıklarında (sinüzit, rinit ve/veya polipozis) koku bozukluklarını incelemişlerdir. Hastaların %74'ünde tam koku kaybı (anosmi), %26'sında ise kısmi koku kaybı (hipo-osmi) tespit etmişlerdir (96). Bazı araştırmacılar sinüs cerrahisinin koku olma üzerine olan etkisini incelemişlerdir (97, 98, 99). Sinüs cerrahisi sonrası kokudaki düzelmeyi Hosemann ve ark. % 78, Downey ve ark. % 52, Shin ve ark. ise % 68 olarak bildirmişlerdir (97, 98, 99). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde medikal tedavinin önemi ve etkisi üzerinde durulmamıştır.

Çalışmamızda kombine steroid tedavisinde metil-prednizolon içeren oral tablet ve budesonide içeren intranazal sprey kullanıldı. Tedavi sonrasında NO ve Semptom skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. Bu grupta tedavi öncesinde 1 hasta Evre 1, 9 hasta Evre 2 ve 5 hasta da Evre 3 idi. Bu dağılım tedavi sonrasında 4 hasta Evre 1, 10 hasta Evre 2 ve 1 hasta Evre 3 olarak saptandı. Evrelerde tedavi sonrası değişim % 46,7 olarak tespit edildi. Evrelerin tedaviyle değişimi ise istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavinin özellikle ileri evredeki polipleri etkilediği saptandı. Ülkü ve ark.'nın sonucuna benzer şekilde kombine steroid tedavisinin polipleri tamamen yok etmekte yetersiz kaldığı tespit edildi. Tedavi sonrasında yüzde ağrı-basınç hissi, ağız kokusu ve burun kanaması dışındaki semptomlarda azalma saptandı. Burun tıkanıklığı ve koku alamama semptomları üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer semptomlara olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mott ve ark.'nın sonucuyla benzer şekilde hastalardaki koku alamama semptomu tedavi öncesinde % 73,3 olarak tespit edildi. Tedavi sonrasında koku alamama semptomundaki düzelme oral steroid kullanılan grupta % 50, nazal steroid kullanılan grupta % 30 ve kombine steroid kullanılan grupta da % 69,2 olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla, kombine steroid tedavi grubunun koku alamama semptomunda yaptığı düzelmenin cerrahi ile alınan sonuçlarla benzer olduğu saptandı. Oral steroid grubu da cerrahi sonuçlara yakındı fakat nazal steroid grubunda ki düzelme cerrahi sonuçlarından düşük olarak tespit edildi.

Parikh ve ark. NOS'un indüklenebilir formunun nazal epitelyumda bulunduğunu ve nazal polipozis varlığında (özellikle aspirin sensitivitesi varsa) arttığını bildirmişlerdir (100). Nazal polipoziste soluk verme sırasında ölçülen düşük NO düzeyleri osteomeatal kompleks obstrüksiyonuna bağlıdır (101). Bu da NO'nun büyük bir kısmının paranasal sinüslerde üretildiğini göstermektedir (101). Evre 1,2 ve 3 poliplerde evre arttıkça iNOS aktivitesinin düştüğünü gösteren bazı çalışmalar da vardır (57, 100). Ayrıca aspirin sensitivitesi olan nazal polipli hastaların alt konkalarından alınan örneklerde yüksek eozinofiliyi de içeren enflamatuvar değişiklikler gösterilmiştir (102). Colantonio ve ark.' da nazal polipoziste üst solunum yollarındaki NO düzeyinin, sinüs mukozasındaki bazal NO üretimi ile polip ve nazal epitelyumdaki iNOS aktivitesine bağlı NO üretiminden kaynaklandığını bildirmişlerdir (101).

Ramis ve ark. insan üst solunum yolunda NOS aktivitesinin varlığını, bu aktivitenin epitelyumda lokalize olduğunu ve iNOS'un nasal polip dokusunda ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (57).

Hebestreit ve ark. NO' nun enflamatuvar hücrelerin apoptozunu engelleyerek polipozis oluşumunda rol oynadığını bildirmişlerdir (103). Ayrıca Simon ve ark. düşük NO düzeylerinin eozinofillerin polip dokusunda daha uzun süre kalmasına neden olduğunu saptamışlardır (104). Colantonio ve ark.'da NO'in siliyer mobilitiyi uyarması ve konak savunmasındaki önemli rolünden dolayı düşük NO düzeylerinin nazal polipozisli hastalarda siliyer hareketi bozarak bakteriyel enfeksiyonlara eğilimi arttırdığını bildirmişlerdir (101).

Deja ve ark. hava yolu enflamasyonu bulunmayan kişilerde maksiller sinüste yüksek nitrik oksit düzeylerinin sinüs epitelyumunda siliya ve mikroviluslarda yer alan iNOS'un ortaya çıkmasına bağlı olduğunu tespit etmişler ve bunun özellikle non spesifik immün savunmaya katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (105).

Arnal ve ark. paranasal sinüs tıkanıklığıyla nazal NO düzeyleri arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Allerjik olmayan nazal polipozis vakalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nazal kavitedeki NO düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğunu; allerjik nazal polipozisli hastalarda ise NO düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (106).

Kharitonov ve ark. nazal polipoziste etkili medikal tedavi sonrası NO düzeylerindeki yükselmenin polip kitlesindeki küçülme sonrası paranazal sinüslerden kaynaklanan NO'nun nazal kaviteye geçmesine bağlı olduğunu bildirmişlerdir (107). Aynı zamanda nazal epitelyumdaki ve polipteki iNOS düzeylerinin ve dolayısıyla NO düzeylerinin üretiminin azaldığını tespit etmişlerdir (107).

Karlıdağ ve ark. nazal polip dokusundaki NO seviyelerinin hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (108). Aynı çalışmada nazal polip gelişiminde NO'nun direkt veya indirekt etkisi olduğunu bildirmişlerdir (108). Fakat bu çalışmada medikal tedavinin etkisi belirtilmemiştir.

Çalışmamızda hastalara uyguladığımız üç tedavinin etkinliği için NO düzeyleri araştırıldı. Bunun için hastalardan lokal anestezi ile tedavi öncesi ve sonrası alınan polip dokularında ölçüm yapıldı. NO düzeylerinde tedavi sonrası her grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ve her üç tedavinin de nazal polipte enflamasyonun baskılanmasında etkili olduğu tespit edildi. Nazal polip evrelerinde değişim olan ve olmayan hastalar arasında NO düzeylerindeki fark ve yüzdeler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tedavi sonrasındaki NO düzeyindeki düşüş Kharitonov ve ark.'nın "etkin medikal tedavi sonrası iNOS' taki düşüşe bağlı olarak NO üretiminin azaldığı" sonucu ile benzerdi.

Çalışmamızda klinik düzelme Total Semptom Skoru ile değerlendirildi. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında burun tıkanıklığı, koku kaybı, baş ağrısı, geniz akıntısı, yüzde ağrı-basınç hissi, hapşırma, boğaz yangısı, ağız kokusu, burun kanaması, gözde kızarıklığı içeren belirtiler sorgulandı. Bu belirtiler (+) veya (-) olarak, her (+) değer ise "1" puan olarak değerlendirildi. TSS her hasta için bütün belirtilerin toplam değeri alınarak hesaplandı. Tedavi sonrası her grupta semptom skorunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlendi. Semptomları tek tek incelediğimizde oral ve kombine steroid tedavi grubunda burun tıkanıklığında anlamlı değişim saptanıldığı halde nazal steroid grubunda saptanılmadı. Koku alamama semptomunda ise kombine steroid tedavisi alan grupta anlamlı düzelme tespit edildi. Diğer iki grupta bu sonuca ulaşamadı. Diğer semptomlarda azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanılmadı. Nazal polip evresinde değişiklik olan ve olmayan hastalar arasında semptom skoru farkı anlamlı tespit edildi. Buradan da semptomların burunda yer kaplayan kitle ile ilişkili olduğu sonucuna ulaştık. Sonuç olarak nazal polip tedavisinde enflamasyonu baskılamak için üç tedavinin de kullanılabileceği saptandı. Semptomlardaki anlamlı etkilerinden dolayı hastaların kullanmasında sakınca olmayan durumlarda oral tedavinin yaşam kalitesini arttırmakta daha başarılı olduğu ve hastaların semptomları arasında özellikle koku alamama yer alıyorsa kombine steroid

tedavisinin bu semptom üzerine olan anlamlı etkisinden dolayı kullanılabileceği saptandı. Steroid tedavisinin nazal polipli hastalarda semptomların tümüne etkili olmamasından dolayı cerrahi tedavinin medikal tedaviye ek olarak uygulanması gerektiği tespit edildi. Cerrahi öncesinde kullanılan steroid tedavisi evre üzerine olumlu etki yapmaktadır. Ayrıca damarlarda mediyatör ve sitokin yapımını inhibe ederek, indirekt olarak mikrovasküler göllenmeyi azaltmaktadır (43). Nazal polip kitlesinin ve kanamanın azalmasına bağlı olarak da cerrahinin kolay uygulanması ve ameliyat süresinin kısılması gibi avantajlar sağlayabilir.

ÖZET

Nazal polipozis etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, etyopatogeneze yönelik birçok teori bulunmaktadır (109). Poliplerin histopatolojisinde görülen ortak noktalar, stromada konnektif doku artışı, eozinofili ve epitel yapısında ortaya çıkan karakteristik enflamatuar değişikliklerdir (110). Bu nedenle tedavide anti enflamatuar ilaçlar tercih edilmektedir. Kronik enflamasyon nitrik oksidin de içerisinde olduğu çeşitli metabolitlerin üretimine yol açar. Bunlar sitotoksik ve hatta genotoksik etki göstererek DNA'ya zarar verirler (111). Nitrik oksit aynı zamanda bağışıklık sisteminin tümörosidal aktivitesinde, angienez ve metastaz gelişimi gibi tümör biyolojisinin farklı yanlarında görev alır (112). Çeşitli hava yolu hastalıklarında anormal düzeylerde nitrik oksit üretilir ve nitrik oksit hava yolu enflamasyonunun tanısal göstergesi olarak kullanılabilir (113).

Nazal polipozis burun tıkanıklığı, anosmi, hapşırma, rinore, geniz akıntısı gibi çok çeşitli semptomlara yol açarak hastalarda uyku bozuklukları, baş ağrıları, irritabilite gibi durumlara neden olabilir. Bu nedenle nazal polipozis semptomlarının ortadan kalkması ile yaşam kalitesi de yükselmektedir (114). Nazal polipoziste uygulanan medikal tedavinin amacı nazal solunumu düzeltmek, rinit semptomlarını ortadan kaldırmak, koku almayı yeniden sağlamak ve rekürrensi engellemektir. Topikal olarak kullanılan kortikosteroidlerin rinit semptomlarını ve rekürrensi azalttığı, burun solunumunu arttırdığı, polip boyutlarını küçülttüğü belirtilmiştir (115). “Medikal polipektomi” olarak tanımlanan sistemik steroidler ise daha az kullanılmakla birlikte tüm polipozis semptomlarına etkilidir (116)

Çalışmamızda, hikaye ve fizik muayene ile nazal polipozis tanısı konan hastalarda, oral, nazal ve kombine steroid tedavisinin etkinliğini nazal polip dokusundaki Nitrik Oksit değişimi ile hastalardaki klinik düzelmeyi karşılaştırarak araştırdık. Hastalardan lokal anestezi ile tedavi öncesi ve sonrası alınan polip dokularında nitrik oksit ölçümü yapıldı. Nitrik oksit, Kemiluminesans reaksiyonu oluşumunu ölçen “280i Nitrik Oksit Analizörü” (NOA™) ile ölçüldü, her üç tedavi grubunun klinik etkinliğini tespit etmek için de tedavi öncesi ve sonrası Total Semptom Skor ölçümü kullanıldı. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası polipler evrelendirildi.

Çalışmamıza, polikliniğimize Ağustos 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında başvuran, hikaye ve klinik bulgular esas alınarak nazal polipozis tanısı konmuş 45 gönüllü hasta dahil edildi. Hastalar rasgele 15'er kişilik 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta sadece metil-prednizolon

içeren oral tablet, ikinci grupta budesonide içeren intranasal sprey, üçüncü grupta ise metil-prednizolon içeren oral tablet ve budesonide içeren intranasal sprey birlikte kullanıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası nitrik oksit düzeyleri değerlendirildiğinde, her üç grupta da grup içinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit etmemize rağmen gruplar arasında istatistiksel fark saptanılmadı. Tedavi sonrası evreler dikkate alındığında oral grupta ve oral+nazal grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edildi. Fakat nazal grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmedi. Tedavi sonrasında Total Semptom Skor değişimi her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptanıldı. Fakat gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında Total Semptom Skor değişimi anlamsızdı. Semptomlar tek tek ele alındığında ise burun tıkanıklığına oral grup ve oral+nazal grupta istatistiksel anlamlılık saptanırken nazal grupta saptanılmadı. Koku alamama şikayetine ise sadece kombine steroid tedavisi alan grupta istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Diğer semptomlarda her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanılmadı. Sonuç olarak nazal polip tedavisinde enflamasyonu baskılamak için üç tedavinin de kullanılabileceği ayrıca semptomlardaki anlamlı etkilerinden dolayı hastaların kullanmasında sakınca olmayan durumlarda oral tedavinin yaşam kalitesini arttırmakta daha başarılı olduğu tespit edildi. Hastaların semptomları arasında koku alamama yer alıyorsa kombine steroid tedavisinin bu semptom üzerine olan anlamlı etkisinden dolayı kullanılabileceği saptanıldı. Fakat steroid tedavisinin semptomların tümüne etkili olmamasından dolayı cerrahi tedavinin polip tedavisinde medikal tedaviye ek olarak uygulanması gerektiği tespit edildi. Cerrahi öncesinde kullanılan steroid tedavisi evre üzerine olumlu etki yapmaktadır. Ayrıca damarlarda mediyatör ve sitokin yapımını inhibe ederek, indirekt olarak mikrovasküler göllenmeyi azaltmaktadır (43). Nazal polip kitlesinin ve kanamanın azalmasına bağlı olarak da cerrahinin kolay uygulanması ve ameliyat süresinin kısılması gibi avantajlar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Brain JB. Historical Background. In Settupane GA, Lund VJ, Bernstein J, Tos M (eds) Nasal Polyps: Pathogenesis and Treatment. Oceanside Publication Inc, Providence Rhode Island, 1997, Pp 9.
2. Nores JM, Avan P, Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology* 2003; 41(2):97–102.
3. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology* 1982; 20(3):144 -8.
4. Johansson L, Holmberg K, Melen I, et al. Sensitivity of a new grading system for studying nasal polyps with the potential to detect early changes in polyp size after treatment with a topical corticosteroid (budesonide). *Acta Otolaryngol* 2002; 122 (1):49—53.
5. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L- arginine. *Nature* 1988; 333:664–6.
6. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol (USA)* 1993; 54: 171–8.
7. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227–37.
8. Settupane GA. Epidemiology of Nasal Polyps. In: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). Nasal polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment, Oceanside Publications, Inc Providence, Rhode Island, 1997, Pp.17.
9. Small FS, Small P, Rochon L. Nasal polyposis-a multidisciplinary study. *J Otolaryngol*, 1982; 11: 275.
10. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol*, 1976; 1: 27.
11. Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: A review of 6037 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1977; 59: 17.
12. Greisner WA, Settupane GA. Hereditary factor for nasal factor for nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 205.
13. Drake-Lee. A. The Pathogenesis of Nasal Polyps. In: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Oceanside Publications, Inc Providence, Rhode Island, 1997, Pp. 17.

14. Maloney J, Oliver R. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clinical Otolaryngology*, 1980; 5: 183.
15. Dawes P, Bates G, Watson D, et al. The role of bacterial infection of the maxillary sinüs in nasal polyps. *Clinical Otolaryngology*, 1989; 14: 447.
16. Calenoff E, McMahan J, Herzon G, et al. Bacterial allergy in nasal polyps. A new method of quantifying specific IgE. *Arch Otolaryngology*, 1993;119:830.
17. English GM. Nasal Polyposis, In English GM, *Otolaryngology, Disease of the Nose and Sinuses*. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 19. Bölüm.
18. Min YG, Kim YJ, Yun YS. Distribution of eosinophil granule proteins in mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngology Relat Spec*, 1996; 2: 82.
19. Jankowski R. Eosinophiles in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*, 1996;2:160.
20. Eisma RJ, Allen JS, Lafreniere D, et al. Eosinophil expression of transforming growth factor-beta and its receptors in nasal polyposis: Role of the cytokines in this process. *Am J Otolaryngol*, 1997; 18: 405.
21. Klapan I, Culo F, Culig L, et al. Arachidonic acid metabolites and sinonasal polyposis. I. Possible prognostic value. *Am J Otolaryngol*, 1995; 6: 396.
22. Allen JS, Eisma R, Leonard G, et al. Interleukin-8 expression in human nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surgery*, 1997; 5: 535.
23. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, et al. Nasal polyposis: Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 2: 165.
24. Coste A, Rateau JG, Roudot Throval F, et al. Increased epithelial cell proliferation nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996; 4: 432.
25. Bernstein JM. The Immunophysiology of Nasal Polyps. In: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*, Oceanside Publication, Inc. Providence Rhoda Island, 1997, Pp.85.
26. Picado C. Nasal polyposis and drug intolerance. Postgraduate Course in Allergological Aspects of Ear-Nose and Throat ICACI XV, Stockholm, Sweden, 1994, Pp.46.
27. Salvin RG. *Nasal Polyps and Sinusitis Otolaryngology*, Pp. 448.
28. Drake-Lee A. The Pathogenesis of Nasal Polyps. In: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein J, Tos M (eds). *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*, Oceanside Publication, Rhode Island, 1997, Pp.57.

29. Hellen H, Craft P, Juto JE. The nasal polyps. *ORL Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1994;5:276.
30. Granstöröm G, Jacobsson E, Jeppsson PH. Nasal polyposis as a risk factor for hypertension. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1990; 6: 375.
31. Bernstein JM. The immunohistopathology and pathophysiology of nasal polyps (the differential diagnosis of nasal polyps). In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*, Oceanside Publication Providence, Rhode Island, 1997, Pp.85.
32. Mygind N. Glucocortico-steroids and rhinitis. *Allergy*, 1993. 48: 476–90.
33. Drake-Lee AB, McLaughlan P. Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyps. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1982. 69: 268–71.
34. Mygind N. Editorial. Nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*, 1990. 86: 827–9.
35. Seki H, Otsuka H, Pawankar R. Studies on the function of mast cells infiltrating in nasal polyps. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1992. 95 (7): 1012–21.
36. Toft A, Wihl JA, Toxman J, et al. Double blind comparison between beclomethasone dipropionate as aerosol and as powder in patients with nasal polyposis. *Clin Allergy*, 1982. 12: 391–401.
37. Kanai N, Denburg J, Jordana M, et al. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 150: 1094–100.
38. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 1991. 87: 893–910.
39. Johansen LV, Illum P, Kristensen S, et al. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol*, 1993. 18: 524–7.
40. Kondo H, Nachtigal D, Frenkiel S, et al. Effects of steroids on nasal inflammatory cells and cytokine profile. *Laryngoscope*, 1999. 109: 91–96.
41. Mygind N, Prytz S, Sørensen H, et al. Long-term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate aerosol. *Acta Otolaryngol*. 1976; 82: 252–255.
42. Cauna N, Hinderer K, Manzethi G. Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992. 81: 41–58.
43. Svensson C, Klementsson H, Anderson M. Glucocorticoid- induced attenuation of mucosal exudation of fibrinogen and bradykinins in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 1994. 49: 177–83.
44. Baumgarten CR, Togias A, Naclerio RM. Kininogens are generated following nasal challenge with allergen in allergic individuals but not in non- allergic individuals. *J Clin Invest*, 1985. 76: 191–7.

45. Schenkel E, Skoner D, Bronsky E, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105(2):E22.
46. Holmstrom M, Holmberg K, Lundblad L, et al. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(7):736–44.
47. Singh S and Evans TW. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: Fact or fiction? *Eur Respir J* 10 (1997), pp. 699–707.
48. Barnes PJ and Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: A new lung function test. *Thorax* 51 (1996), pp. 233–237.
49. Furukawa K, Harrison DG, Saleh D et al. Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 153 (1996), pp. 847–850.
50. Barnes PJ and Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 48 (1993), pp. 1034–1043.
51. Asano K, Chee CBE, Gaston B et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial. *Proc Natl Acad Sci* 91 (1994), pp. 10089–10093.
52. Lundberg JON, Weitzberg E, Rinder J et al. Calcium-independent and steroid-resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa. *Eur Respir J* 9 (1996), pp. 1344–1347.
53. Kummer W, Fischer A, Mundel P et al. Nitric oxide synthase in VIP-containing vasodilator nerve fibres in the guinea-pig. *Neuroreport* 3 (1992), pp. 653–655.
54. Lundberg JO. Airborne nitric oxide: Inflammatory marker and aerocrine messenger in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 633 (1996), pp. 1–27.
55. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1 (1995), pp. 370–373.
56. Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD et al. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 153 (1996), pp. 829–836.
57. Ramis I, Lorente J, Roselló-Catafau J, et al. Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *Eur Respir J.*, 1996; 9:202-206.
58. Runer T and Lindberg S. Effects of nitric oxide on blood flow and mucociliary activity in the human nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107, pp. 40–46.

59. Watanabe H, Tsuru H, Yajin K et al. Cold exposure enhances nitroxidergic nerve-mediated vasodilatation in canine nasal mucosa. *Jpn J Pharmacol* 77 (1998), pp. 287–292.
60. Annesi I, Oryszczyn MP, Neukirch K et al. Relationship of upper airway disorders to FEV1 and bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma in an longitudinal study. *Eur Respir J* 5 (1992), pp. 1104–1110.
61. Runer T, Cervin A, Lindberg S et al. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119 (1998), pp. 278–287.
62. Haight JSJ, Djupesland PG, Qian W et al. Dose nasal nitric oxide come from the sinuses? *J Otolaryngol* 28 (1999), pp. 197–204.
63. Chatkin J, Qian W, McClean P et al. Nitric Oxide Accumulation in the nonventilated nasal cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 (1999), pp. 682–685.
64. Dubois AB, Douglas JS, Stitt JT et al. Production and absorption of nitric oxide gas in the nose. *J Appl Physiol* 84 (1998), pp. 1217–1224.
65. Adamek-Guzik T, Czerniawska-Mysik G and Guzik T. Bronchial asthma-a chronic inflammatory disorder. *Przeglad Lekarski* 53 (1996), pp. 12–19.
66. Cole P. The nose. In: Ryan DJ, Editor, *The Respiratory Role of the Upper Airways: A Selective Clinical and Pathophysiological Review*, Mosby-Year Book, Toronto, Ontario, Canada (1993), pp. 1–59.
67. Rinder J, Lundberg JON, Angard A et al. Effects of topical nasal decongestants, L-arginine and nitric oxide synthase inhibition, on nasal cavity nitric oxide levels and nasal cavity volume in man. *Am J Respiriol* 10 (1996), pp. 399–408.
68. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W et al. Aerodynamic influences on nasal nitric oxide output measurements. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 119 (1999), pp. 479–485.
69. Chatkin J, Djupesland PG, Qian W et al. Nasal nitric oxide is independent of nasal cavity volume. *Am J Rhinol* 13 (1998), pp. 179–184.
70. Hui Y, Gaffney R and Crysdale WS. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252 (1995), pp. 191–196.
71. Olin AC, Hellgren J, Karlsson G et al. Nasal nitric oxide and its relationship to nasal symptoms, smoking, and nasal nitrate. *Rhinology* 36 (1998), pp. 117–121.
72. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma and aspirin sensivity: Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol*, 1977; 91: 837.
73. Holopainen E, Makinen J, Paavolainen E. Nasal polyposis: Relationships to allergy and acetylsalicylic acid intolerance. *Acta Otolaryngol*, 1979,87:330.

74. Busuttill A, Chandrachud H, Kerr AIC. Simple nasal polyps and allergic manifestations. *Laryngol Otol*, 1978; 92: 477.
75. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, et al. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1997;7: 234.
76. Drake-Lee AB, Pitcher-Wilmott RW. The clinical and laboratory correlates of nasal polyps in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1982;4: 209.
77. Caplin I, Haynes TJ, Sphahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*, 1971; 29: 63.
78. Stierna PL. Nasal polyps: Relationship to infection and inflammation. *Allergy Asthma Proc*, 1996,17:251
79. Shatkin JS, Dulsupehe KG, Thisted RA, et al. Mucosal allergy in the absence of systemic allergy in nasal polyposis and rhinitis: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surgery*, 1994;5: 553.
80. Mygind N. Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy* 54; 1999: 12-16.
81. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, et al. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 123; 1997:595-600.
82. Norlander T, Bronnegard M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am. J. Rhinol* 13; 1999:349-355.
83. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present and future. *Allergy* 54; 1999:7-11.
84. Lildholdt T. Position statement on nasal polyps. *Rhinology* 1994;32: 126.
85. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, et al. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 1988; 105: 140–143.
86. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol*. 1995;20: 26–30.
87. Hartwig S, Lindén M, Laurent C, et al. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy — a double-blind clinical trial. *J Laryngol Otol* 1988;102, 148–151.
88. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardised microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32:489-502.

89. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M et al. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. A study of budesonide powder and depo steroid injection. *Allergy*, 1995; 50: 204–209.
90. Van Camp C and Clement PAR. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology*, 1994; 32: 5-9.
91. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, et al. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 120; 1999:517-523.
92. Mygind N, Lildholdt T. Nasal polyps treatment: medical management. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17:275-282.
93. Özcan M, Altuğ Hİ, Olcay I ve ark. Nazal polipozis tedavisinde oral steroid kullanımı. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2000, 8 (2): 83–88.
94. Karataş A, Koç A, Bilgili M ve ark. Sinonazal polipozisli olgularda preoperatif sistemik steroid tedavisi ve sonuçlarımız. *Türkiye Klinikleri J E N T* 2004, 4: 90–94
95. Tuncer U, Soylu L, Aydoğan B, et al. The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. *Auris Nasus Larynx* 30; 2003:263-26.
96. Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, et al. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:367–72.
97. Hosemann W, Goertzen W, Wohlleben R, et al. Olfaction after endoscopic endonasal ethmoidectomy. *Am J Rhinol* 1993; 7: 11–5.
98. Downey LL, Jacobs JB, Lebowitz RA. Anosmia and chronic sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115: 24–8.
99. Shin SH, Park JY, Sohn JY. Clinical value of olfactory function tests after endoscopic sinus surgery; a short-term result. *Am J Rhinol* 1999; 13: 63–6.
100. Parikh A, Mitchell JA, Scadding G. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity in aspirine-sensitive nasal polyps. *J All Clin Immunol* 1999; 103 (S248):955.
101. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, et al. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 698-701.
102. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirine-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14 (3): 610-5.
103. Hebestreit H, Dibbert B, Balatti I et al. Disruption of fas-receptor signaling by nitric oxide in eosinophils. *J Exp Med* 1998; 187: 415-25.

104. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *Journal Immunol* 1997; 187: 415-25.
105. Deja M, Busch T, Bachmann S, et al. Reduced Nitric Oxide in Sinus Epithelium of Patients with Radiologic Maxillary Sinusitis and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:281-286.
106. Arnal JF, Flores P, Rami J, et al. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 1999; 13: 307-312.
107. Kharitonov S, Rajakulasingam K, O'Connor B, et al. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 58-64.
108. Karlıdağ T, İlhan N, Kaygusuz İ et al. Roles of radicals, nitric oxide, and scavenging enzymes in nasal polyp development. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005 ; 114 (2) : 122-6.
109. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Kerr AG, editor. *Scott-Brown's otolaryngology*. Vol. 4, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing; 1997. p. 1-10.
110. Holmberg K, Karlsson G. Nasal polyps: medical or surgical management? *Clin Exp Allergy* 1996; 26 Suppl 3: 23-30.
111. Wink DA, Kasprzak KS and Marangos CA. DNA deaminating ability and genotoxicity of NO. *Science* 259 (1998), pp. 100–103.
112. Moilanen E and Vapaatalo H. Nitric oxide in inflammation and immune response. *Ann Med* 27 (1995), pp. 359–367.
113. Gustafsson LE. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma. *Eur Respir J* 26 (1998), pp. 495–525 (Suppl) .
114. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:79-84.
115. Settipane GA. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. 5th ed. Rhode Island: Ocean Side Publications; 1997.
116. Mygind N, Lildholdt T. Nasal polyps treatment: medical management. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17:275-82.