

Nazal Polipler

Fatma Kitapçı*, Nuray Bayar Muluk**, Pınar Atasoy***, Can Koç****

Özet:

Nazal polipozis, burun tıkanıklığı durumunda ayırıcı tanısı yapılması gereken önemli bir antitedir. Hastalarda burun tıkanıklığı yanında, postnazal akıntı, burun akıntısı, koku/tad hissinde kayıp ve yüz ağrısı gibi şikayetler de bulunabilir. Nazal polipler özellikle endoskopik muayene ile kolaylıkla tanınabilir. Poliplerin oluşumu ile ilgili çok sayıda teori ileri sürülmüştür. Polip patogenezinde tüm teoriler mukoza ödemi üzerine kurulmuştur. Alerji, burun inflamasyonu, mukozal yüzeylerin teması, kronik enfeksiyonlar, burun mukozasının vazomotor bozukluğu gibi patolojilere sekonder olarak ödem gelişir ve bu ödemli mukoza yerçekiminin etkisiyle nazal kaviteye doğru bombeleşir. Özellikle paradoksal orta konka, aşırı pnömatize etmoid bulla gibi ostiomeatal bölgeyi daraltan anatomik varyasyonlar da nazal polip gelişimine neden olmaktadır. Nazal polip patogenezinin anlamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Eozinofilik infiltrasyon ve mast hücrelerin degranülasyonu polip histopatolojisinin en yaygın bulgularıdır. Bunun dışında lenfositler, bazofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerden oluşan infiltrasyon mevcuttur. Bu hücrelerden salgılanan kimyasal mediatörlerin de etkisiyle polip dokularında, skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi ve epitelyal hücre proliferasyonunu içeren mukozal değişiklikler görülmektedir. Nazal polipozis tedavisi medikal ve/veya cerrahi olarak yapılır. Medikal tedavide antiinflamatuvar etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılan ilaçlar kortikosteroidlerdir. Steroidler topikal ve/veya sistemik olarak kullanılarak poliplerin küçülmesi, ödemin azalması, semptomların hafiflemesi ve postoperatif rekürrenslerin azalması gibi olumlu etkiler gösterirler. Konvansiyonel medikal tedavi başarısız olduğunda, cerrahi tedavi planlanır. Endoskopik sinüs cerrahisi günümüzde en etkili ve sık uygulanan tekniktir. Bu yöntemle hastalıklı sinüsler açılarak polip dokularıyla birlikte tüm patolojik mukozalar çıkarılmaktadır. Nazal polipoziste rekürrens sıktır. Bu nedenle postoperatif medikal tedaviye yeterli süre devam edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Nazal polip, etyopatogenez, tedavi, rekürrens

Polip (*Polypous*) kelimesi eski Yunanca'dan köken alan bir kelime olup ve çok ayaklı (Polo=çok, opus=ayak) anlamına gelir. Nazal polipler multifaktöriyel nedenli, mukozal inflamasyonu ile karakterize, nazal kavitede lümeneye doğru genişleyen benign mukozal protrüzyonlardır. Pedinküllü, düzgün yüzeyle, jelatinöz bir yapıya sahiptirler. Burunda kitlenin en sık nedenini oluştururlar (1). Nazal polipin toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1-4'dür ve erkeklerde kadınlardan 2-4 kat daha fazla görülmektedir (2, 3). Genellikle 40 yaşlarında görülmektedir, ancak 10 yaşından önce nazal polip bulunması halinde sıklıkla kistik fibrozisle birlikte dir. Etyopatogeneziyle ilgili çok sayıda teori ileri sürülmesine rağmen henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak alerjik, enfeksiyöz, mekanik, immünolojik ve biyokimyasal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (3).

* Uzman Doktor, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı

**Doçent Doktor, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı

***Yardımcı Doçent Doktor, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

**** Profesör Doktor, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Nuray Bayar Muluk

Birlik Mahallesi, Zirvekent 2. Etap Sitesi, C-3 blok, No: 62/43
06610 Çankaya / ANKARA

I. Tarihçe

Nazal poliplerle ilgili kayıtlar, yaklaşık 4000 yıl öncesine, eski Mısır dönemine kadar uzanmaktadır. Nazal polip, hasta ve doktor adının bilindiği (Hasta: Kral Sahura, Doktor: Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır. Üç bin yıl önce, Hindistan'da polipektomi için küretler üretilmiş, 2500 yıl önce ise Hipokrat (M.Ö. 460-370) zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri tanımlanmıştır. Hipokrat, polip kelimesini etmoid sinüslerdeki patolojiyi tanımlamak amacıyla kullanmıştır. Tedavideki önemli gelişmeler, Eski Yunan medeniyetinde ve Avrupa'da Rönesans döneminde meydana gelmiştir. Polipektomi oldukça ağırlı ve tehlikeli bir ameliyat şekli iken zaman içerisinde rutin bir minör cerrahi girişim olarak uygulanmıştır (4). İbn-i Sina, bugün kullandığımız sinüslere çok benzer aletler ile polipleri eksize etmiş, ve kızgın demirler ile dağlamıştır (Koterizasyon). Ayrıca hastaların tedavisinde kokular ve yapraklar kullanmıştır (5).

Histolojik tanımı ilk kez Billroth tarafından yapılan nazal polip, 19. yüzyıla kadar tümöral bir lezyon olarak kabul edilmiştir (4). 1882'de Zuckerkandl tarafından poliplerin inflamatuvar yapıda olduğunu ileri sürülmüştür (6, 7).

1970'li yılların sonlarından itibaren nazal polipozisin tanımı, etyopatogenezi, medikal ve cerrahi tedavisinde değişiklikler olmuştur (5).

Özellikle nazal endoskopların kullanılmaya başlanmasıyla erken teşhis ve etkili cerrahi tedavi imkanı sağlanmış, hastaların postoperatif takipleri kolaylaşmıştır.

II. Prevalans

Nazal polibin toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1-4'dür (2, 3). Nazal polipler 2 yaşından sonra her yaşta görülebilirlerse de, 10 yaşından önce görülme sıklığı nadirdir (%0.1). Böyle bir durumda hastaların kistik fibrozis (%20) açısından incelenmesi gerekir (8). Yirmi ile 60 yaşları arasında her dekatta aynı sıklıkta görülür. Altmış yaşından sonra görülme sıklığı azalmaktadır (9).

III. Etyopatogenez

Nazal poliplerin etyolojisi multifaktöriyeldir. Sıklıkla bildirilen nazal polip sebepleri; enfeksiyon, alerji, immünolojik faktörler, metabolik ve herediter hastalıklar, otonomik disfonksiyon olarak sıralanabilmektedir. Hipervisköz mukus oluşumuna sebep olan Young sendromu, Churg-Straus sendromu ve siliyer anomali ile seyreden Kartagener sendromu özellikle astımla birlikte olan nazal polipoziste görülebilmektedir (8).

Mukoza ödemi polip oluşumuna yol açan temel patolojik durumdur. Polip patogenezini açıklamaya çalışan tüm teoriler, ödemin nedenini anlamaya yöneliktir. Enfeksiyon, alerji, astım, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis, inflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler, submukozal ödeme neden olarak polip oluşumunda rol oynamaktadır.

Nazal polip oluşumunda anahtar bölge olarak kabul edilen ostiomeatal komplekste çeşitli nedenlerle meydana gelen darlık, orta meada sekresyonların stazına neden olmaktadır (7, 8, 9). Gevşek endotelial birleşim yerlerinden sıvının damar dışına çıkışı, ödem oluşturur. Ödem ve inflamasyon arttıkça, orta meada staz ve tıkanıklık artmaktadır. Bu bölgelerdeki mukozal yüzeylerin birbirine teması ile küçük epitel nekrozları ve epitel kayıpları oluşmaktadır. Epitel nekrozu olan sahalarda granülasyon dokuları gelişmekte; daha sonra bu dokular, çevre epiteli ile tekrar epitelize olmaktadır. Ancak bu epitelizeasyon, ödemli dokunun etrafını çevreleyerek oluştuğu için, yer çekiminin etkisiyle lümeneye doğru bombeleşmektedir.

Nazal polip gelişimi ile ilgili çok sayıda teori ileri sürülmüştür (4, 5, 6, 9, 10). Bu teorilerden, yaygın olarak kabul görenler, aşağıda sıralanmıştır

Genetik

Kistik fibrozis, Kartagener sendromu ve Young Sendromu (Hipervisköz mukus sendromu) gibi hastalıklarla birlikte görülen nazal poliplerde genetik predispozisyon söz edilmektedir (7, 8, 11).

Son zamanlarda nazal polipozisin patofizyolojisini anlamak için "DNA microarray" analizler yapılmaktadır (12). Nazal polipozisli hastalarda HLA(*Human leukocyte antigen*)-A1/B8 doku antijeni normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (1, 11). Rekürren nazal poliplerde PCR (Polymerase chain reaction) ile yapılan bir çalışmada 8. kromozomun uzun kolunda değişiklik olduğu tespit edilmiştir (12).

Mukozal Temas

Enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı ve toksik etkiler dışında basınç da polip oluşumunu uyaran faktörler arasındadır. Polipler nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişmektedir (13). Özellikle etmoid sinüslerin dar bölgelerindeki mukozada herhangi bir nedenle gelişen ödem, karşı mukozayla temasa neden olarak polip gelişimine zemin oluşturmaktadır (7). Beraberindeki mukozal hasar, sinüs drenajında bozulma ve silyer fonksiyonun engellenmesi; kolaylıkla bakteriyel invazyona ve sinüzite yol açar. Sinüzit venöz stazı ve mukozal ödemi artırarak poliplerin daha fazla büyümesine neden olur (9, 14, 15).

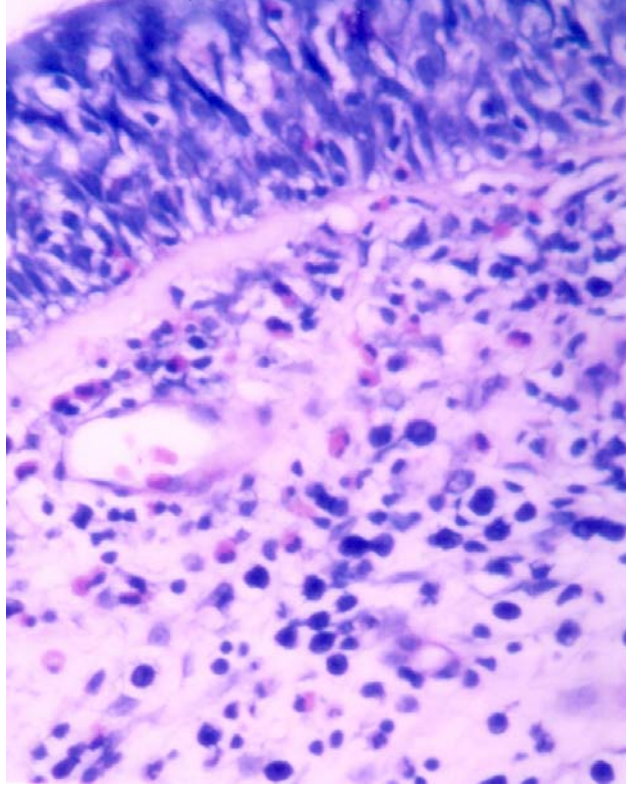
Alerji

Nazal polipli hastaların büyük bir kısmında alerjik rinit belirtileri mevcuttur. Genellikle, alerji öyküsü ve nazal polip bulgusu olan hastaların mukozalarında, eozinofil içeren inflamatuvar infiltrat bulunmaktadır (7, 16). Nazal poliplerin, astım ve alerjik rinitlerin yaygın özellikleri eozinofiller ve mast hücrelerinin mukozal infiltrasyonu ile lokal Ig E artışıdır (17). Tos ve Larsen (6) tarafından yapılan bir çalışmada, alerjisi olan hastaların %25'inde nazal polip bulunurken, alerjisi olmayanlarda bu oranın % 4 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, nazal polipli hastalarda alerji prevalansının %10 ile %54 arasında değiştiği gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da alerjisi olan nazal polipozisli hastalarda postoperatif rekürrenlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (18).

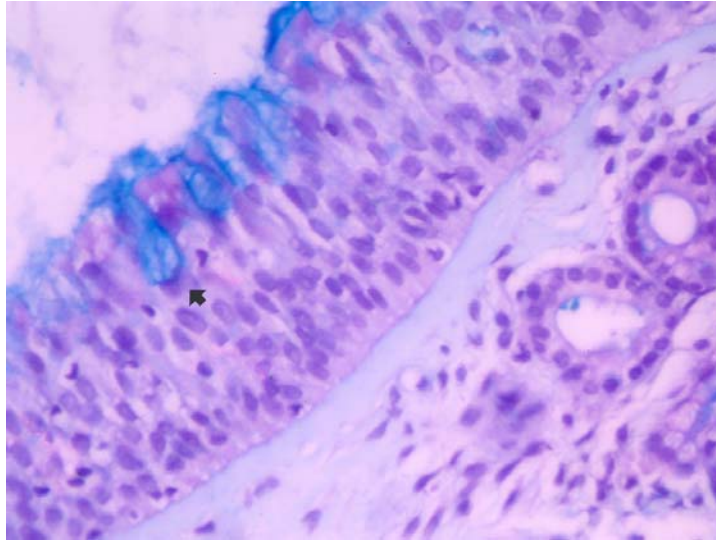
Fakat, son zamanlarda alerji ile nazal polip arasında sanıldığı kadar kuvvetli bir ilişkinin olmadığını savunan araştırmalar da artmaktadır (1, 3, 8, 19).

Bernouilli fenomeni

Poliplerin özellikle ostiomeatal kompleks çevresinden ve etmoidden kaynaklanması, ekspiryum ve inspiryumda değişen burun boşluğu basınçlarının, en fazla bu anatomik bölgeleri etkilediğini gösterir. Havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasındaki düşük basınçın, mukozayı o tarafa doğru emerek çekmesi prensibine dayanmaktadır (1, 4, 7).



Resim 1: Psödostratifie epitel altındaki ödemli stromada, eozinofiller, lenfositler ve plazma hücreleri izlenmektedir (H.E., x 40).



Resim 2: Yüzey epitelinde goblet hücre metaplazisi (↑) izlenmektedir (Alcian Blue, x 100)

Enfeksiyon

Nazal polipli hastalarda, burun ve paranasal sinüslerin kronik enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. En sık görülen patojenler β Hemolytic streptococci, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir (20). Bernstein JM ve Kansal R (21) tarafından yapılan bir çalışmada, nazal polipozisli hastalardan alınan münis örneklerinde

%60-70 oranında *Staphylococcus aureus*'a rastlanmıştır. *Staphylococcus* ve *streptococcus* ekzotoksinleri süperantijen aktivitesi göstererek lenfositlerde klonal hiperplaziye neden olmakta, serumda bu toksinlere karşı Ig E antikorları artmaktadır. Özellikle artan TH-1 ve TH-2 lenfositlerin ürettikleri sitokinler nazal mukozal hasara neden olarak nazal polipozisteki inflamasyonu arttırmaktadırlar (21, 22, 23, 24). Polip oluşumunda

virüslerin de katkısının olabileceği düşünülmele beraber; adenovirüs, *Epstein-Barr* virüs, herpes simpleks ve human papilloma virüs ile yapılan tüm çalışmalara rağmen viral etyoloji kanıtlanamamıştır (6).

Son on yıldır alerjik fungal sinüzitlerle nazal polipozis arasında bir ilişki olduğuna inanılmaktadır (25). Nazal polipozislerde yapılan çalışmalarda fungal etyoloji üzerinde durulmaktadır. Özellikle *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Candida albicans*'ın varlığı polipli hastalarda tespit edilmiştir (26, 27). Nazal polipoziste lokal antifungal immün reaktivitenin değerlendirildiği bir çalışmada IL-10'nun arttığı tespit edilmiştir (25). Tedavide antifungal ilaçların kullanıldığı çalışmalar da yapılmaktadır (27, 28).

Koç C ve arkadaşları (29) tarafından yapılan bir çalışmada nazal polipoziste *Helicobacter pylori*'nin prevalansının arttığına tespit edilmesi de polip etyopatogenezinin multifaktöriyel olduğu görüşünü desteklemektedir.

Kimyasal Mediatörler

Nazal poliplerde görülen ödem; inflamatuvar hücrelerden salgılanan bazı kimyasal mediatörlerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve endotel reseptörlerin katılımıyla gelişen bir inflamasyondur (30). Nazal polipoziste inflamasyonda rol alan kemoatraktanlar, biyoaktif fraksiyonlar ELISA ile tespit edilmektedir (31). Interlökin (IL)-1B, IL-3, IL-5, IL-8 tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), α 4 β 1 integrin, interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), eotaksin gibi mediatörler, doğrudan veya dolaylı olarak, eozinofillerin ve bazofillerin dolaşımdan polip lamina propriasına geçişine yol açmaktadır (32, 33, 34). İnterstisyuma geçen eozinofiller hemen aktive olmakta ve degranülasyon başlamaktadır. Degranülasyonla birlikte, çeşitli inflamatuvar mediatörler, nöropeptidler ortama salgılanmaktadır. TNF- α epitel hücrelerinde MUC5AC gen ekspresyonunu indükleyerek mukus sekresyonunu arttırmaktadır (35).

Son yıllarda nazal polipozis patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğunu gösteren çalışmalar artmıştır. Nazal polipoziste doku ve kandaki antioksidan maddeler azalırken, peroksidasyon ürünü olan MDA (Malondialdehyde-thiobarbituric acid) gibi maddeler artmaktadır (36). Aynı şekilde nitric oxide (NO) sentezinin ve solubl guanylate cyclase (sGC) de lokal epitel hücrelerinde, vasküler endotelial hücrelerde, glandlarda ve inflamatuvar hücrelerde sentezinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (37, 38, 39). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar nazal polipoziste

serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen doku hasarının antioksidan tedavilerle gerileyebileceğini göstermektedir (36).

Eozinofillerin salgıladığı mediatörler, aynı bölgede daha fazla eozinofil toplanmasına ve eozinofillerin yaşam sürelerinin artmasına neden olmaktadır. Çalışmalarda nazal polipoziste eozinofillerin apoptozisini düzenleyen proteinkinaz C inhibitörlerinin eksik olduğu tespit edilmiştir (39). Proteinkinaz C eozinofillerin apoptozisini engelleyerek eozinofil infiltrasyonuna neden olmaktadır. Bu şekilde eozinofillerin, inflamasyonun oluşması yanında, matriksi oluşturan kollajen sentezini de artırarak polip gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Nazal polipoziste araşidonik asit metabolizmasının aktivitesinin arttığını gösteren çalışmalarda özellikle epitel hücrelerinde siklooksijenaz (COX)-2 mRNA üretiminin arttığı tespit edilmiştir. Eikazonoidler nazal mukozada inflamasyonu artırarak polip patogenezinde rol almaktadır (40).

Vazomotor dengesizlik, polisakkarid molekül değişiklikleri, nazal mastositozis ve asetil salisilik asit (ASA) intoleransı ise nazal polip gelişimi ile ilgili ileri sürülen diğer teorilerdir.

IV. Histopatoloji

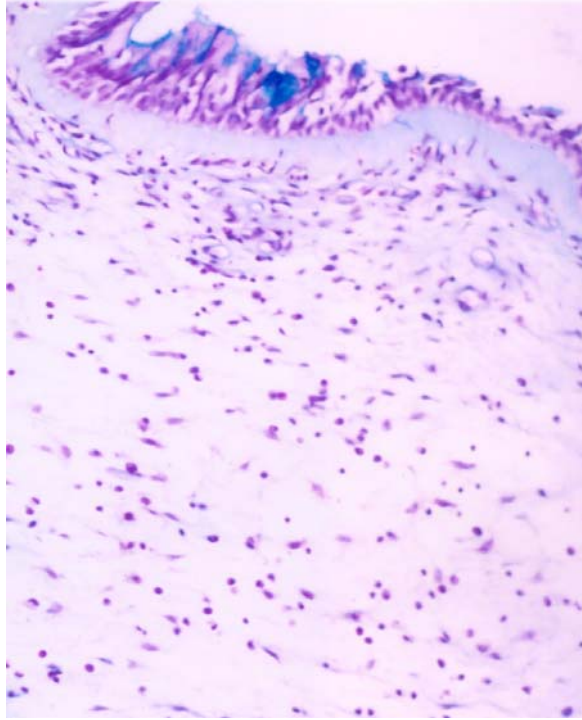
Kronik ve rekürren sinüzitlerde ostiomeatal kompleksin (OMK) anahtar rolü bulunmaktadır. Endoskopi ve görüntüleme teknolojik gelişmeler sonucunda burun ve paranasal sinüs hastalıklarının oluşmasında etkili faktörlerin büyük bir kısmı belirlenmiştir. Bunlardan en önemlileri paranasal sinüslerdeki mukosilyer akımın daima doğal ostiuma doğru olduğu ve ön etmoidal hücrelerdeki patolojilere sekonder olarak maksiller ve frontal sinüs patolojilerinin geliştiğinin tespit edilmesidir (18).

Nazal polipler, sıklıkla burnun lateral duvarında, genellikle orta meada veya üst ve orta konka boyunca yerleşmişlerdir. Çoğunlukla etmoid sinüslerden köken alır.

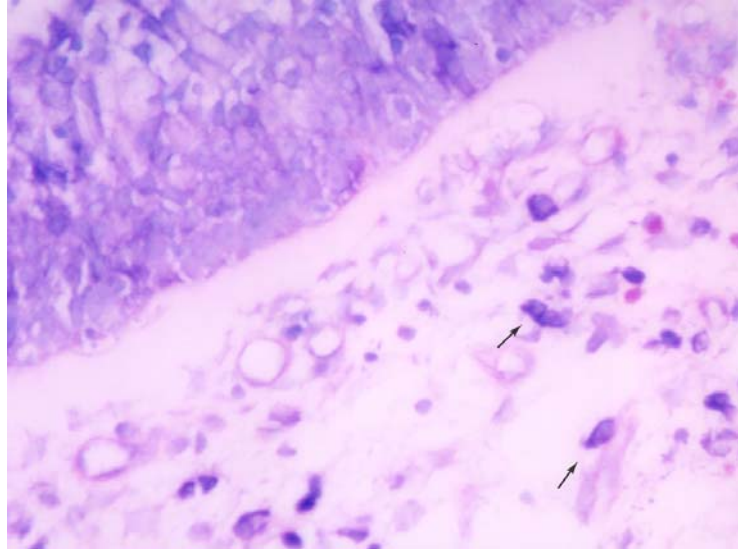
Polip dokusu genellikle yalancı çok katlı (psödostratifye), silyalı epitelle çevrelenmiş olup, stromada ödem, subepitelial bölgede eozinofilik inflamasyon, sekretuar hiperplazi ve epitelial hücre proliferasyonu normal nazal mukozadan ayrılır. Psödostratifye epitel dışında transizyonel ve skuamöz epitel gibi farklı epitel tiplerine de rastlanabilmektedir (6).

Hücreyel infiltrat nötrofiller, lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, eozinofiller ve mast hücrelerinden oluşmaktadır. Eozinofiller en çok görülen inflamatuvar hücrelerdir (6). (Resim 1-3)

Epitel içinde goblet hücre sayısı artmıştır ancak goblet hücrelerinin polip içinde ve polipler arasındaki sayısı çok değişkendir (9,10).



Resim 3: Polip stromasında belirgin ödem ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir (Alcian Blue, x 40)



Resim 4: Ödemli polip stromasında, inflamasyona mast hücrelerinin (↑) de eşlik ettiği görülmektedir (Giemsa, x 40)

Yapılan ultrastrüktürel analizlerde, polip sıvılarındaki yüksek histamin seviyelerinden sorumlu olan mast hücre degranülasyonunun, nazal poliplerin oluşumunda katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Mast hücrelerinin mukozal ve konnektif doku tipleri mevcuttur. Ayrıca dolaşımdaki bazofiller de dokulara geçerek mast hücrelerine dönüşmektedirler (41). (Resim 4)

Kronik sinüzit, astım, alerjik rinit ve nazal polipozisteki inflamatuvar reaksiyonda, T lenfositler ve hümmoral faktörler rol oynamaktadır (42). T

hücrelerinin kinetiği, aktivasyonu ve sitokin üretimi steroidlere yüksek oranda duyarlıdır (43). Nazal polipli dokularda, topikal steroid tedavisinin, lenfosit sayısını, total T hücre (CD3+), T helper hücre (CD4+) ve T efektör hücreleri (CD8+) azalttığı gösterilmiştir (17).

V. Tam

Nazal polipli olgularda tanı hikaye, fizik muayene (Tam bir kulak, burun, boğaz muayenesi ve nazal

endoskopik muayene), laboratuvar, radyolojik değerlendirme (BT, MRG), allerji testleri (Cilt testleri, spesifik Ig E, nazal sitoloji v.s.), histopatolojik değerlendirme ile konur.

Burun tıkanıklığı, nazal polipli hastaların en belirgin şikayetidir. Ayrıca burun akıntısı, anosmi (Koku alamama), hiponazal konuşma, özellikle burun dorsumu, alın ve yanaklarda hissedilen yüz ve baş ağrıları, horlama gibi şikayetlerle de sık karşılaşılmaktadır (43).

Nazal polip, anterior rinoskopik muayenede, düzgün yüzeyle, soluk renkte şeffaf ve yuvarlak bir kitle olarak görülmektedir. Soluk renk, çevre mukozaya göre daha az damarlı olmalarından kaynaklanmaktadır. Palpasyonda yumuşak, ağrısız ve mobil kitlelerdir, kolay kanamazlar. Genellikle birden çok sayıda ve bilateral olarak görülmektedir. Klinik olarak, geniş yaygın mukozal ödemden tek bir polipoid kitleye veya tüm paranasal sinüsleri dolduran yaygın polipozise kadar uzanan bir görünüm olabilmekte, hatta polipler tüm nazal kaviteyi doldurup nareslerden dışarı çıkabilmektedir. Diagnostik nazal endoskopi tanıda kullanılan en değerli yöntemdir. Başlangıç dönemindeki orta meatusa sınırlı polipler, anterior rinoskopide gözden kaçabilmektedir. Endoskopik nazal muayene ile bu tür patolojiler kolayca tanınabilir. Özellikle muayene öncesi dekonjestan kullanımı, daha sağlıklı bir burun muayenesi yapılmasını sağlamaktadır (1, 2, 16, 18).

Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi (PNS BT) 4-6 haftalık medikal tedavi sonrası tedaviye yeterli cevap vermeyen sinonazal hastalığın yaygınlığını görmek, hastaya özgü anatomik özellikleri değerlendirmek için koronal ve aksiyal planlarda çekilir. Aksiyal plandaki görüntüler özellikle posterior etmoid sinüsler ve sfenoid sinüsteki patolojileri saptamakta ve rekürren poliplerin cerrahi tedavisinden önce gerekmektedir. Nazal polipozis varlığında PNS BT'de nazal kavitede radyolusensin azalması, ostium genişlemesi, kemiklerde incelmeye, nazal pasajda kitleler ve nadir olarak da anterior kafa tabanında eroziv değişiklikler görülebilmektedir. Kemik erozyonu saptanması ya da kribriform plate'in normalden daha aşağı seviyede olması, cerrahi komplikasyon riskini artırmaktadır. BT, her cerrahi öncesi mutlaka koronal ve aksiyal planda istenmelidir. Aksiyal kesitte internal karotid arterlerin ve optik sinirlerin posterior etmoid ve sfenoid sinüslerle olan ilişkilerini detaylı bir şekilde incelemek mümkündür (4, 5, 20).

Daha pahalı bir görüntüleme yöntemi olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise, radyasyon riskinin olmaması ve yumuşak dokuların oldukça iyi değerlendirilebilmesine imkan vermesi, mukus ve polip ayırıcı tanısının yapılabilmesi nedeniyle iyi bir tekniktir. Ancak sinüslerdeki retansiyone sekresyon ve mukozal kalınlaşmayı,

nazal polipten ayırmak zordur. Çünkü; bu patolojilerle normal nazal mukoza, aynı derecede yüksek sinyal dansitesi vermektedir (1).

VI. Ayırıcı tanı

İnverted papillomlar, görüntü olarak nazal poliplere benzeyebilirler. Fakat daha frajildirler ve kolay kanarlar. Kemiği erezyona uğratarak maksiller ve etmoid sinüslere, orbitaya hatta intrakraniyal kaviteye yayılabilirler (1, 7, 16).

Lenfomalar, ekstranodal olarak burun ve özellikle maksiller ve etmoid sinüs gibi paranasal sinüslerden de gelişebilmektedirler (16, 20).

Karsinom ve sarkomlar, kraniyal sinir paralizilerinin eşlik edebildiği, sert ve kanamalı lezyonlardır (7).

Ensefalosel, tek taraflı, ıkınmak ve ağlamakla büyüyen konjenital kitlelerdir (1, 20).

Anjiyofibrom, en çok adolesan erkeklerde görülür. Posterior koana ya da nazofarenksten köken alırlar. Kırmızımsı, soluk mavi renkte olup çok vasküler bir yapıya sahiptirler (7, 16).

VII. Evreleme

Nazal poliplerin henüz tüm dünyada kabul edilen bir sınıflaması mevcut değildir. Ancak son on yılda, bu konuya olan ilgi, özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve rijid nazal endoskopinin gelişmesi sonrasında artmıştır. Hastalığın yayılımının belirlenmesi ve tedavi protokolünün hazırlanması bakımından, evreleme önemlidir.

Genel kabul gören nazal poliplerin "Endoskopik görünüme göre evrelendirilme"sidir (1). Buna göre:

- Evre 0: Polip yok,
- Evre I: Orta konkanın altında, endoskop kullanınca görülebilen polip,
- Evre II: Orta konkanın altına protrude olan, endoskop kullanmadan da görülebilen polip,
- Evre III: Masif polipozis.

Stammberger'in (4) nazal poliplerin klinik özelliklerine göre yaptığı sınıflandırma da oldukça pratiktir:

1. *Antrokoanal polip*
2. *Koanal veya izole büyük polipler*
3. *Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil dominansı olmayan polipler*
4. *Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil dominansı olan polipler*
5. *Spesifik hastalıklarla birlikte görülen polipler* (Kistik fibrozis, non invaziv non alerjik fungal sinüzitler, malignite)

Bunlardan antrokoanal polipler (Killian polipleri), genellikle maksiller sinüste gelişen bir kistik yapının solid komponentinin nazal fossada lateral duvar boyunca koanaya doğru ilerleyen bir formudur. İlk olarak 18. yy'da tanımlanmıştır. Etyolojisi

bilinmeyen, toplumda kırk yaşından önce ve erkeklerde daha sık rastlanan bir polip türüdür. Genellikle tek taraflı olup nadiren bilateral görülmektedir. Tek taraflı burun tıkanıklığı en yaygın semptomu olup, endoskopik muayene ile kolaylıkla tanı konmaktadır. Antrokoanal poliplerin tedavisi orijin aldığı doku ile birlikte cerrahi olarak çıkarılması ile olur. Bu poliplerde medikal tedavi uygulanmamaktadır, steroidlerin terapötik etkinliği yoktur. Cerrahi tedavide ise, endoskopik endonasal polipektomi tek başına veya transoral osteoplastik antrotomi ile birlikte uygulanabilmektedir (44).

VI. Tedavi

Nazal polipoziste tedavi, medikal ve cerrahidir. Nazal pasajın poliplerle tamamen tıkalı olduğu durumlarda, en az 3 hafta antibiyoterapi, 1-2 hafta oral kortikosteroid, dekonjestanlar ve kromolin sodyum verilir. Alerji varlığında antihistaminikler eklenir. Medikal tedaviye başladıktan 4-6 hafta sonra çekilen koronal BT ile polibin medikal tedaviye verdiği cevap, patolojinin yaygınlık derecesi ve hastanın anatomik yapısı değerlendirilir. Cerrahi tedavi, medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, poliplerin tamamen çıkarılması, nazal havalanmanın iyileştirilmesi ve enfekte sinüslerde drenajın sağlanması amaçlarıyla yapılmaktadır. Cerrahi olarak en sık fonksiyonel endoskopik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Postoperatif dönemde topikal steroidlerin kullanılmasına devam edilmesi ile poliplerin nüksmesi geciktirilebilir veya önlenir.

Medikal Tedavi

Nazal poliplerin tedavisi zordur ve sıklıkla nüksmektedir. Medikal ve cerrahi tedavi tek başına uygulanabileceği gibi, birlikte de uygulanabilmektedir.

Medikal tedavide kullanılan ilaçlar:

- Antibiyotik: 4 hafta (Amoksisilin-klavulonat, sulbaktam, lorakarbef, sefuroksim gibi)
- Steroid (Medikal polipektomi): Antiinflamatuvar etki, sitokin sentez inhibisyonu, eozinofil sayısını ve aktive olmuş eozinofillerin sayısının azaltılması, antiödem etkisi, transudasyonun azaltılması gibi etkileri vardır. Poliplerin küçültülmesi, koku alma duyusu üzerine ve paranazal sinüslere olumlu etkiler, ameliyatı kolaylaştırıcı etki ve nazal mukozadaki reaksiyonu azaltıcı etkileri vardır.
- Topikal: 6 hafta uygulanır.
- Oral: 10-14 gün, 60 mg/gün prednizolon başlanır ve giderek azaltılır.
- Parenteral: im. depo steroid enjeksiyonu veya polip içine enjeksiyon
- Kromoglikat
- Salin nazal sprey: Sekresyonları seyreltir, nazal kan akımının azaltılmasıyla dekonjestan etki sağlar.

- Mukolitikler
- Topikal/sistemik dekonjestanlar
- Topikal antikolinergikler
- Antilökotrienler veya reseptör blokörleri
- Antihistaminikler: Sadece alerji varlığında verilmelidir.

Nazal polipler için bilinen en etkili ilaç kortikosteroidlerdir (7). Steroidlerle tedaviye yanıt alınan olguların oranı değişik araştırmalarda yaklaşık %58-80'dir (10, 45).

Topikal Steroid Tedavisi

Topikal kortikosteroidler, hafif ve orta seyirli vakalarda uzun süreli tedavi olarak kullanılabilir. Daha ağır seyreden vakalarda ya da cerrahi sonrası, sistemik steroidlere ek olarak verilebilirler. Topikal uygulama (Burun damlası ve spreyler ile), intrakonkal ve polip içine enjeksiyon şeklinde olabilir (7). Fluticasone propionate, budenoside, mometasone, beclometasone dipropionate, flunisolide yaygın olarak kullanılan topikal steroidlerden bazılarıdır. Bunlardan fluticasone propionate, VEGF ve fibroblastlardan salgılanan basic fibroblast growth factor (BFGF) üretimini baskıladığı invitro olarak gösterilmiştir. Budenosid ise makrofaj migrasyon inhibitör faktörünün (MIF) sentezini etkileyerek antiinflamatuvar etki göstermektedir (46).

Topikal nazal steroidlerin burunda kuruma, burun kanaması ve septum perforasyonu gibi lokal yan etkileri mevcuttur .

Sistemik Steroid Tedavisi

Sistemik olarak en sık metil prednizolon veya deksametazon kullanılmaktadır. Oral, intramusküler veya intravenöz yolla uygulanabilmektedir. Sistemik kortikosteroidler masif polipoziste eğer kontrendikasyon yoksa uygulanacak ilk tedavidir. Steroidler granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) salınımını azaltarak, eozinofillerin apoptozisini arttırarak eozinofiliyi azaltmaktadır (47). Ayrıca, steroidler stromal hücre proliferasyonunu, mast hücrelerini, T lenfositlerin aktivasyonunu ve sitokin salınımını da inhibe etmektedir (42, 43, 48). Yapılan bir çalışmada deksametazonun MUC8 mRNA üretimini engelleyerek müsin sentezini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (49).

Genel tedavi planı olarak, 4-6 hafta topikal kortikosteroid tedavisine cevap alınmazsa, 7-10 günlük kısa süreli sistemik steroid tedavisine geçilmektedir. Buna da yanıt alınmazsa cerrahi tedavi planlanmaktadır. Sistemik tedaviye cevap alınrsa topikal tedaviye devam edilmektedir (1, 43).

Oral kortikosteroid verilecek hastada diyabet, glokom, tüberküloz, peptik ülser ve şiddetli hipertansiyon olmamalıdır.

Son yıllarda steroidlerden başka medikal tedavide kullanılabilecek çeşitli ilaçlar üzerinde durulmaktadır. Antilökotrienler, özellikle alerjik rinosinüzitle birlikte olan nazal poliplerde eozinofil kemoatraktanlarının üretimini baskılayan feksofenadin, eozinofillerin ve mast hücrelerinin aktivasyonunu önleyen desloratadin gibi antihistaminikler, antioksidanlar, makrolid antibiyotikler, antifungal ilaçların nazal polipozis tedavisinde kullanılmasına yönelik çalışmalar sürmektedir (27, 28, 30, 43, 50).

Cerrahi Tedavi

Tedavide sadece polipektomi uygulandığında, rekürrens oranı %40-80 arasındadır (17, 51). Bu nedenle sinüslerin drenaj ve ventilasyonunu sağlamak için etmoidektomi ve endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi ile, obstrüksiyona neden olan anatomik varyasyonlar (Septum deviasyonları, konka büllosa v.s.) düzeltilerek, polip oluşumunda rol oynadığı öne sürülen mukozal yüzeylerin teması ortadan kaldırılmaktadır.

Nazal polipozis olgularında cerrahi tedavi;

1. Uzun süreli kortikosteroid tedavisine rağmen düzelmeyen olgulara,
2. Persistan enfeksiyonu, sinüslerde obstrüksiyon ve mukoseli olan olgulara,
3. Oral kortikosteroid tedavisi alamayanlara,
4. Total nazal obstrüksiyonu olan olgulara, uygulanmaktadır (1, 16, 19, 20, 45).

Uygulanan cerrahi yöntemler:

- İntranazal girişimler
- İntranazal polipektomi,
- İntranazal etmoidektomi,
- Endoskopik polipektomi ve etmoidektomi,
- Eksternal girişimler
- Caldwell-Luc yaklaşımı,
- Transantral etmoidektomi,
- Eksternal fronto-etmo-sfenoidektomi,
- III.Kombine yaklaşımlar

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC); yeni bir teknik olup kronik sinonazal patolojilerin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Endoskopik sinüs cerrahisinde amaç ostiomeatal kompleksteki primer patolojinin ve etmoid hücrelerin temizlenmesi, maksiller, frontal, sfenoid sinüslerin normal ventilasyon ve drenajının sağlanmasıdır (3, 18).

ESC'de, Messerklinger (13, 18) ve Wigand (16, 18, 19) teknikleri olmak üzere iki teknik uygulanmaktadır. Messerklinger tekniği; tamamen endoskop ile yapılmaktadır ve önden arkaya doğru ilerleyen bir diseksiyon uygulanmaktadır. Maksiller sinüs ostiumu ve antrastomi genişletilerek, lamina papiresea bulunmakta, ön ve arka etmoid sinüslere girilerek buradaki polipler temizlenmektedir. Sfenoid sinüs ostiumu bulunup, genişletildikten sonra, sinüs

içerisi temizlenmektedir. Sonra, Agger nazı ve frontal hücreler açılarak, frontal reses kontrol edilmektedir. Orta konkanın polipoid kısımları varsa, onlar da eksize edilmektedir (16).

Wigand tekniğinde; arkadan öne doğru doğru ilerlenerek yapılan sfeno-etmoidektomidir. Özellikle masif polipoziste sık tercih edilmektedir. Bu teknikte, parsiyel orta konka rezeksiyonu yapılmaktadır. Posterior etmoid sinüsler disekte edildikten sonra, sfenoid sinüsün ön duvarı alınmaktadır. Kafa tabanı gözlemlendikten sonra diseksiyona postero-anterior yönde devam edilmektedir. En son maksiller sinüs antrastomisi yapılmaktadır.

Özellikle genel durumu ESC'ye izin vermeyen hastalarda, lokal anestezi altında mikrodebrider ile nazal polipektomi de, pratik ve hastalar tarafından kolay tolere edilen bir yöntem olmuştur (52, 3).

Postoperatif Medikal Tedavi

Postoperatif dönemde en az 1 hafta antibiyoterapiye devam edilmelidir. Salin spreyley (veya tuzlu su ile burun lavajı), dekonjestanlar ve mukolitikler verilir. Haftada bir olmak üzere nazal endoskopik muayene yapılır. Koagulum krutlarına ilk 10-15 gün dokunulmamalıdır. Mukoid veya mukopürülan sekresyonlar aspire edilir. Uzun süreli topikal steroid spreyley ile nüks gecikir veya önlenir. Hasta düzenli aralıklarla takip edilir.

ESC 'den yaklaşık 13-16 hafta sonra aerasyon kavitesi tamamen epitelle kaplanır. ESC'nin etkinliği esas olarak postoperatif mukozadaki histolojik-morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ile (Silyaların morfolojisi ve fonksiyonları gibi) anlaşılabilir (53).

ESC'nin Komplikasyonları

ESC lokal anestezi ile yapıldığında kan ve sekresyonların aspirasyonu ve hastanın gerginliği laringospazma ve astımın alevlenmesine neden olabilir. Diffüz nazal polipozis durumlarında genel anestezi tercih edilmelidir. Kanama, görme kaybı, karotis arter zedelenmesi, beyin travması, BOS fistülleri gibi operasyon sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların yanı sıra, postoperatif erken dönemde diplopi, subkutan orbital amfizem, geç dönemde ise nazolakrimal kese travması, sineşi, maksiller sinüsün doğal ostiumunun kapanması gibi problemler görülebilir (16).

Literatüre bakıldığında geç dönem sonuçlarının erken döneme göre daha başarısız olduğu, başarı oranlarının %70-90 arasında değiştiği, postoperatif medikal tedavi kullanımına rağmen %60 nüks olduğu görülmektedir (18, 53, 54, 55). Ancak alerji, astım ve aspirin hipersensitivitesi gibi cerrahi sonrası rekürrense etki eden faktörler göz ardı edilmemelidir (23, 56).

Son yıllarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile nazal poliplere olan ilgi artmıştır. Sık görülmesine ve kolay tanınmalarına rağmen, etyopatenezlerinin tam olarak ortaya koyulamaması ve tedavilerindeki güçlükler nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemini korumaktadır. Çok önceden beri tanınan bir hastalık olmasına rağmen nazal polipozis hakkında henüz bilinmeyen çok şey vardır. Bu nedenle nazal poliplerin genetik, patofizyolojik, immünohistokimyasal ve nörolojik yönden sistematik analizlerinin yapılması gerekmektedir.

Nasal Polyps

Abstract:

Nasal polyposis is an important entity that differential diagnosis must be done in case of nasal blockage. Beside nasal blockage complains like post nasal drip, rhinorrhea, loss of sense of smell and taste and facial pain can be found at the patients. Polyps can easily be diagnosed with endoscopic examination. There have been many number of theories put forward for the pathogenesis of polyp formation. All theories about nasal polyp pathogenesis are depend on mucosal eudema. Mucosal eudema occurs seconderaly to the pathologies like allergy, inflammation of nose, contact of mucosal surfaces, chronic infections, vasomotor imbalance of nasal mucosa and this eudematous mucosa prolapse to the nasal cavity by the effect of gravity. Especially anatomical variations like paradoxical middle turbinate, over-pneumatized ethmoid bulla that obstruct ostiomeatal region cause nasal polyps. Many studies on nasal polyp pathogenesis have been described. The common findings of polyp histopathology are infiltration of eosinophils and mast cells degranulation. However there is an infiltration of lymphocytes, basophils and macrophages. Mucosal changes like squamous methaplasia, secretuar hyperplasia and epithelial cell proliferation can be seen by the effect of chemical mediators released from inflammatory cells. Treatment of nasal polyposis is medical and/or surgical management. The common drugs are corticosteroids by their antiinflammatory effects. Systemic and topical corticosteroids have positive effects like decreasing size of polyps, decreasing eudema, relieving the symptoms and decreasing postoperative recurrences. When conventional medical therapy fails, surgical treatment of nasal polyposis can be envisioned. Endoscopic sinus surgery is most common and effective technique in recent years. In this technique all diseased sinuses are opened and all pathologic mucosas with polyp tissues are removed. Recurrences of nasal polyps are common. For this reason, postoperative medical treatment must be continued adequate time.

Key words: Nasal polyp, pathogenesis, treatment, recurrence

Kaynaklar

1. Koç C. Nazal Polip. In: Koç C (Ed.). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004, p 609-624.

2. Dingsör G, Kramer J, Olshot R. Flunisolide Nasal Spray 0,025 % in the Prophylactice Treatment of Nasal Polyposis after Polypectomy. Rhinology; 23: 49-59,1985.
3. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: still more questions than answers. J Laryngol Otol.; 117 (1):1-9,2003.
4. Stammberger H. Rhinoscopic Surgery. Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Rhode Island: Ocean Side Pub, 1997, p 7-15.
5. Vancil ME. A Historical Survey of Treatments for Nasal Polyposis. Laryngoscope: 435-445,1979.
6. Tos M, Larsen PL. Nasal Polyps: Origin, Etiology, Pathogenesis, and Structure. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management. Hamilton: B.C. Decker, 2001, p 57-68
7. Kaytaz A. Nazal Polip. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002, p 475-485.
8. Settupane GA. Epidemiology of nasal polyps. Allergy Asthma Proc.; 17 (5): 231-6,1996.
9. Larsen PL, Tos M. Anatomic Site of Origin of Nasal Polyps. Endoscopic Nasal and Paranasal Sinüs Surgery as a Screening Method for Nasal Polyps in an Authopsy Material. Am J Rhinol; 10: 211-216,1996.
10. Burger R, Escudier E, Coste A, Dao-Pick T: Relation of Epidermal Growth Factor Receptor Expression to Goblet Cell Hyperplasia in Nasal Polyps. J. Allergy Clinical Immunology: 705-712,2000.
11. Drake-Lee AB. Medical Treatment of Nasal Polyps. Rhinology; 32: 1-4,1994.
12. Ni G, Chen W, Zhu Y, Zhao H. The recurrent nasal polyp analysed by mRNA difference to demonstrate. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.;18 (10): 602-3, 2004.
13. Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery: The Messerklinger Technique. Philadelphia: BC Decker, 1991.
14. Larsen PL, Tos M. Origin of Nasal Polyps: An Endoscopic Autopsy Study. The Laryngoscope; 114: 710-719,2004.
15. Larsen PL, Tos M. Goblet Cell Density in Nasal Polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol; 99: 310-315,1990.
16. Önerci M. Yaygın Nazal Polipozis. Endoskopik Sinüs Cerrahisi, İkinci Baskı. Ankara: Kutsan Ofset, 1999; p 66-70.
17. Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update. Cur Opin Allergy Clin Immunol.; 5 (1): 31-35,2005.
18. Pata YS, Bicik E, Aygenç E, Koç C, Özdem C. Endoskopik sinüs cerrahisinin geç dönem sonuçları. Türkiye Klinikleri KBB Dergisi;3: 9-15,2003.
19. Değer K, Keleş N, Savaş I, Çilingiroğlu T, Hafızali B. Nazal polipoziste allerji ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi. Türk Otolaringoloji Arşivi; 32: 196-9,1994.

20. Drake-Lee AB. Nasal Polyps. Kerr AG, Stephens D. Scott-Brown's Otolaryngology. Sixth ed. Great Britain: Butterworth&Co. Ltd, 1997; 3: 4/10/1-16.
21. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen Hypotesis for the Early Development of Chronic Hyperplastic Sinusitis with Massive Nasal Polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.*;13 (1): 39-44,2005.
22. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, Bachert C. Staphylococcus aureus colonization and Ig E antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.*; 114 (4):981-3,2004.
23. Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Gramer LC, Kern RC. Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin Ig E and cellular inflammation. *Am J Rhinol.*; 18(5): 273-8,2004.
24. Gevaert P, Holtappels G, Johanson SG, Cuvelier C, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local Ig e formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy.*;60 (1):71-9,2005.
25. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, Stracci F, Simonelli C, Romani L. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun.*;72 (12): 7275-81,2004.
26. Benoliel P. Treatment of sino-nasal polyposis by *Candida albicans* immunotherapy: apropos of 4 cases. *Allergy Immunol.*;33 (10):388-94,2001.
27. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.*; 113 (6): 1122-8,2004.
28. Richetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C. Effect of antifungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol.*; 116 (4): 261-3,2002.
29. Koc C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. *Laryngoscope.*; 114 (11):1941-4,2004.
30. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratidine. *Allergy.*; 60 (1):80-85,2005.
31. Hartnell A, Heinemann A, Conroy DM, Wait R, Sturm GJ, Jose PJ, Williams TJ. Identification of selective basophil chemoattractants in human nasal polyps as insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-2. *J Immunol.*; 173 (10):6448-57,2004.
32. Caye-Thomasen P, Larsen K, Tingsgaard P, Tos M. Immunohistochemical demonstration and semi-quantitation of vascular endothelial growth factor in recurrent versus non-recurrent nasal polyps. *Acta Otolaryngol.*; 124(6): 706-11,2004.
33. Zhou B, Li H, Han D, Liu Z. Role of ICAM-1 in eosinophilia and prognosis of nasal polyps. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2004; 18 (2): 72-3.
34. Seto H, Suzaki H, Shioda S. Immunohistochemical localization of eotaxin immunoreactivity in nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl.*; 553:99-104,2004.
35. Young Kim J, Kim CH, Kim KS, Choi YS, Lee JG, Yoon JH. Extracellular signal-regulated kinase is involved in tumor necrosis factor-alpha-induced MUC5AC gene expression in cultured human nasal polyp epithelial cells. *Acta Otolaryngol.*; 124(8): 953-7,2004.
36. Dağlı M, Eryılmaz A, Besler T, Akmansu H, Acar A, Korkmaz H. Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps. *Laryngoscope.*; 114 (7): 1200-3,2004.
37. Kang BH, Huang NC, Wang HW. Possible involvement of nitric oxide and peroxynitrite in nasal polyposis. *Am J Rhinol.*; 18 (4): 191-6,2004.
38. Prieto L, Seijas T, Gutierrez V, Uixera S, Bruno L, Lopez R. Exhaled nitric oxide levels and airway responsiveness to adenosine 5-monophosphate in subjects with nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol.*; 134 (4): 303-9,2004.
39. Li MH, Yang ZQ, Yin WZ. The influence of protein kinase C inhibitor in eosinophil apoptosis of nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.*; 39 (6): 353-5,2004.
40. Gosepath J, Brieger J, Gletsou E, Mann WJ. Expression and localization of COX-1 and COX-2 in nasal respiratory mucosa. Does COX-2 play a key role in the immunology of nasal polyps? *J Investig Allergy Clin Immunol.*; 14 (2) 114-8,2004.
41. Saseki Y. Distribution of the Degranulated and Nondegranulated Mast Cells in Nasal Polyps. *Acta Otolaryngol.*; 430: 34-38,1986.
42. Muluk NB, Koç C, Atasoy P. Localization of Tcells and Subtypes in Paranasal Sinüs and Turbinate Mucosa in Patients with Chronic Sinüsitis. *Journal of Otolaryngol 2003 (Yayınlanmak üzere kabul edildi).*
43. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.*; 131 (5):585-9,2004.
44. Brausewetter F, Hecht M, Pirsing W. Antrochoanal polyp and obstructive sleep apnea in children. *J Laryngol Otol.*; 118 (6): 453-8,2004.
45. Gillespie MB, Osguthorpe JD. Pharmacologic management of chronic rhinosinusitis, alone or with nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.*; 4(6): 478-85,2004.
46. Sarıoğlu T, Bayar N, Kanbur B, Gündüz M. Rekürren Nazal Poliplerde Tedavi Yöntemleri. *İlaç ve Tedavi Dergisi.*; 6: 12-14,1993.
47. Delbrouck C, Gabius HJ, Vandenhoven G, Kiss R, Hassid S. Budesonide-dependent modulation of expression of macrophage migration inhibitory factor in a polyposis model: evidence for differential regulation in surface and glandular epithelia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*; 113 (7): 544-51,2004.
48. Watanabe K, Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and

- epithelial cells of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*; 113 (6): 465-73,2004.
49. Wang J, Yang B. Effects of dexamethasone on mucin gene expression in human nasal polyps. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.*; 18 (2): 74-6,2004.
50. Majima Y. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am J Med.* 2004; 117 Suppl 9:20-25.
51. Triglia JM, Nicollas R. Nasal and Sinus Polyposis in Children. *Laryngoscope*; 107: 963-966,1997.
52. Krouse JH, Christmas DA. Powered Nasal Polypectomy in the Office Setting. *Ear Nose Throat J*; 75: 608-610,1996.
53. Tong YF, Sun XZ, Li DW. Observation of maxillary mucosa restoration after the endoscopic sinus surgery operation of chronic sinusitis and nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.*; 39 (7):402-6,2004.
54. Vaughan WC. Medical and Surgical Management of Polypoid Rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*; 8: 11-17,2000.
55. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, Yarnold PR, Grammar L. Outcome Analysis of Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Nasal Polyps and Asthma. *The Laryngoscope*; 113: 1703-1706,2003.
56. Farrell BP. Endoscopic Sinus Surgery: Sinonasal Poliposis and Allergy. *Ear Nose Throat J*; 72: 544-559,1993.