T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ

Şef Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN

TİMPANOPLASTİDE SUBKLİNİK SİNÜZİTİN ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Neslihan SARI

ANKARA, 2010

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ

Şef Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN

TİMPANOPLASTİDE SUBKLİNİK SİNÜZİTİN ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Neslihan SARI

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Kazım Bozdemir

ANKARA, 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1-ÖNSÖZ i
2-İÇİNDEKİLER.....ii
3-ÖZET iii
4-ABSTRACT iv
5-ŞEKİLLER DİZİNİ v
6-TABLOLAR (ÇİZELGELER) DİZİNİ vi
7-SİMGELER VE KISALTMALAR vii
8-GİRİŞ VE AMAÇ 1
9-GENEL BİLGİLER
9.1.KULAK EMBRİYOLOJİSİ 2-4
9.1.1Kulak Kepçesi Embriyolojisi.....2
9.1.2.Dış Kulak Yolu Embriyolojisi 2
9.1.3.Kulak Zarı Embriyolojisi.....2
9.1.4.Orta Kulak Embriyolojisi 2-3
9.1.5.İç Kulak Embriyolojisi 3-4
9.2.BURUN ve PARANAZAL SİNÜS EMBRİYOLOJİSİ 4
9.2.1.Maksiller Sinüs Embriyolojisi. 5
9.2.2.Etmoid Sinüs Embriyolojisi.....5
9.1.3. Frontal Sinüs Embriyolojisi.....5-6
9.2.4.Sfenoid Sinüs Embriyolojisi.....6
9.3.KULAK HİSTOLOJİSİ 6-8
9.4.BURUN ve PARANAZAL SİNÜS HİSTOLOJİSİ 8-9
9.5.AOM'DA PATOGENEZ.....10-11
9.6.REKÜRREN OTİTİS MEDİA(ROM).....11
9.7.SEKRETUAR OTİTİS MEDİA(SOM) 11
9.8.KOM'DA PATOGENEZ ve PATOLOJİ.....11-12
9.9.KRS PATOFİZYOLOJİSİ 12-14
9.10.KRS'NİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI.....15-16

9.11.KULAK ve PARANAZAL SİNÜS ENFEKSİYONLARININ ORTAK YÖNLERİ 16-18
10-MATERYAL VE METOD.....19-22
11-BULGULAR 23-40
12-TARTIŞMA 41-59
13-SONUÇLAR 60
14-KAYNAKLAR.....61-68
15-EKLER.....69-72
16-ÖZGEÇMİŞ 73
17-ETİK KURUL ONAYI.....74
18-TEŞEKKÜR.....75

ÖNSÖZ

Bu çalışmada Kliniğimizde Kronik otitis media (KOM) nedeni ile opere edilen 147 hastadan preoperatif (Bilgisayarlı tomografi) BT'lerinde maksiler sinüslerinde opasite görülen 20'sinde bu opasitelerin klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla KOM cerrahisi sırasında bu 20 hastanın maksiler sinüs mukozasından biopsi alınıp, histopatolojik olarak incelenmiştir. Histopatolojik olarak inceleme sonrası opasitelerin asemptomatik sinüzit oldukları ve KOM'da cerrahi sonrası başarıyı etkileyebildiği ve bu hastalara intranazal steroidlerin başarıyı önemli derecede etkileyecebileceği sonucuna varıldı.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde engin bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım Klinik Şefimiz Sayın Prof Dr. Ahmet Kutluhan'a, tez çalışmamda sabırla yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimi boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Op. Dr. Kazım Bozdemir'e, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Op.Dr.Gökhan Yalçıner'e, Radyolojik incelemede bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Uzm Dr.Hüseyin Çetin'e, Histopatolojik çalışmalarda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Patoloji Klinik Şefi Prof Dr. Olcay Kandemir'e teşekkür ederim.

Ayrıca biyopsilerin alınması sırasında emeği geçen asistan arkadaşlara, hemşire ve ameliyathane personeline, biyopsilerin hazırlanmasında ve incelenmesinde emeği geçen asistan arkadaşlar ve tıbbi personele ve tomografi BT'lerin toplanmasında ve incelenmesinde emeği geçen Radyoloji bölümü personeline ve Schering-Plough Tıbbı Ürünler Ticaret A.Ş'ye. çalışmamıza verdiği katkılarından dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: KOM gelişmesinde ve devam etmesinde üst solunum yolu enfeksiyonları, özellikle paranazal sinüs enfeksiyonlarının rol oynadığı bilinmektedir. Biz bu çalışmada kliniğimizde KOM nedeni ile opere edilen, rinosinüzit kliniği olmayan fakat temporal kemik BT'sinde rastlantısal olarak maksiler sinus mukozal patolojisi olan hastalardan sinüs mukoza biopsisi alarak KOM'a subklinik rinosinüzitin eşlik edip etmediğini ortaya koymak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Atatük Eğitim Araştırma Hastanesi KBB-1 Kliniğinde Aralık 2008- Ekim 2009 tarihleri arasında KOM nedeni ile opere edilen 147 hastanın temporal kemik BT'sinde rastlantısal olarak Paranazal sinüs (PNS)'lerde mukozal kalınlaşma saptanan ve sinüzit semptom ve şikayetleri olmayan 20'sinden intraoperatif maksiler sinüs biyopsisi alındı. Kontrol grubu olarak KRS (Kronik rinosinuzit) nedeni ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) yapılan 8 hastanın maksiler sinüs biopsilerinin histopatolojik sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar arasında lenfoid follikül oluşumu, konjesyon ve patolojik grade anlamlı olarak farklı saptandı (p=0,017, p=0,011, p=0,013). Diğer parametreler gruplar arasında anlamlı olarak fark saptanmadı: Yüzey epitel bütünlüğü (p=0,072), yüzey epitel goblet hücre hiperplazisi (p=0,238), skuamöz metaplazi (p=0,320), bazal membran kalınlaşması (p=0,110), subepitelyel bezlerde artış (p=0,089), eozinofil (p= 0,328), nötrofil (p=0.381) ve lenfosit (p=0,438), plazma hücresi (p=1,000), makrofaj (p=0,555), kalsifikasyon (p=0,063), lenfatik dilatasyon (p=1,00), ödem (p=0,285) gruplar arasında istatistiksel olarak benzer olarak bulundu. Patolojik grade ile BT grade yönünden istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmadı (κ=0,255 ve p=0,178). Patolojik kalsifikasyon ile BT'de kalsifikasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı uyum bulunmadı (κ=0,379 ve p=0,075).

SONUÇ: KOM'u olup, rinosinüzit yönünden kliniği olmayan hastalarda temporal kemik tomografisinde rastlantısal saptanan sinüs opasitelerinin asemptomatik seyreden KRS olduğu sonucuna varıldı. Temporal kemik BT değerlendirilmesi esnasında kesitlere giren paranazal sinüslere dikkat edilmesi gerekmektedir. KOM'da cerrahi sonrası başarıyı asemptomatik seyreden bu sinüzitin etkileyebileceği ve bu hastaların postoperatif tedavilerine intranazal steroidlerin eklenmesinin postoperatif başarıyı önemli derecede artırabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Kronik otitis media, paranazal sinüs enfeksiyonları, maksiler sinüs mukozası, histopatolojik inceleme, asemptomatik sinüzit

ABSTRACT

Objectives: Upper airway tract infections, especially sinüs infections are known to play a role in the development of chronic otitis media. In this study, we take biopsies from maxillary sinüs lesions from patients who do not have symptoms of nasal and sinüs infections, and in whom incidental opacities at maxillary sinuses were detected on temporal CT.

Material and Method: Twenty out of 147 KOM patients were selected during their preoperative evaluation in Ear Nose and Throat Clinic-1 of Ankara Atatürk Education and Research Hospital between December2008- November 2009. These patients did not have symptoms of sinüsitis, but mucosal thickening was detected at their paranasal sinüs on temporal CT. Maxillary sinüs biopsies were intraoperatively taken from these mucosal thicking after timpanoplasty/ timpanomastoidectomy. Control grup consisted of 8 patients who have functional endoscopic sinüs surgery (FESS) for chronic sinusitis (CRS). Histopathologic analysis and comparison were made statistically.

Results: Lenfoid follicule formation, congestion, and pathological grading were significantly different ($p=0.017$, $p=0.011$, $p=0.013$). The other parameters were statistically similar; integrity of surface epithelium ($p=0.072$), goblet cell hyperplasia of surface epithelium ($p=0.238$), squamous metaplasia ($p=0.320$), basal membrane thickening ($p=0.11$), hyperplasia of subepithelial glands ($p=0.089$), eosinophils ($p= 0.328$), neutrophils ($p=0.381$), lymphocytes ($p=0.438$), plasma cells ($p=1.00$), macrophages ($p=0.55$), calcification ($p=0.63$), lymphatic dilatation ($p= 1.00$), edema ($p= 0.285$). Pathologic grade of maxillary sinüs biopsies and CT grade of insidental opacities were not significantly related ($\kappa=0.255$, $p=0.178$). Similarly, the calcification detected by pathology and CT were not significantly correlated ($\kappa=0.379$ ve $p=0.075$).

Conclusion: The maxillary sinüs opacities on temporal CT indicates asymptomatic sinüs infections, although chronic otitis media patients do not have symptoms of

rhinosinüsitis. These insidious infection can cause failure of tympanoplasty. Intranasal steroids should be given as an adjunct to postoperative treatment of these patients.
Key words: Chronic otitis media, paranasal sinus infections, maxillary sinus mucosa, histopathological examination, asymptomatic sinusitis.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery
AFS	Allerjik fungal sinüzit
AK-EKRS	Aspirinin kötüleştirdiği eozinofilik kronik rinosinüzit
AOM	Akut otitis media
BM	Bazal membran
BT	Bilgisayarlı tomografi
CSS	Chronic Rhinosinüsitis Survey
EKRS	Eozinofilik kronik rinosinüzit
EOM	Efüzyonlu otitis media
FESS	Fonksiyonel endoskopik sinüs surgery
H-E	Hemotoksilen-Eozin
KRS	Kronik rinosinüzit
KOM	Kronik otitis media
LVP	Levator Veli Palatini
MOM	Mukoid effüzyonlu otitis media
OM	Otitis media
ÖT	Östaki tüpü
RP	Retraksiyon Poşları
PNS	Paranazal sinüs
ROM	Rekürren otitis media
SOM	Seröz otitis media
SAB-EKRS	Süperantijene bağlı eozinofilik kronik rinosinüzit
SMB	Submukozal bezler
SNOT-20	20-Item-Sinonazal Outcome Test
TVP	Tensor Veli Palatini
NAF-EKRS	Non alerjik fungal eozinofilik kronik rinosinüzit
MMP	Matriks metaloproteinaz
MST	Mukosilier transport

MRG	Manyeti Reozonans Görüntüleme
ÜSYE	Üst solunum yolları enfeksiyon
YEB	Yüzey epitel bütünlüğü
YEGH	Yüzey epitel goblet hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dış kulak yolu ve orta kulağın embriyolojik gelişimi

Şekil 2. Östaki tüpü ve orta kulağın epitelyal örtüsü

Şekil3. Östaki tüpü ve orta kulakta karşılaşılan epitel tiplerinin elektron mikroskopik şeması.

Şekil4. Paranazal sinüs epitelinin ışık mikroskopisinde görünümü.

Şekil 5. Otitis media patogenezi

Şekil6. Kronik rinosinüzitte rol alan mediatörler.

Şekil 7. Maksiller sinüs biopsisinde yüzey epitelinde goblet hücre hipeplazisi, lenfatik dilatasyon, lenfositler, submukozal bezlerde onkositik değişiklikler

Şekil 8**.** Yüzey epitel bütünlüğünde bozulma, bazal membran kalınlaşması, submukozal lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu

Şekil 9. Submukozal bezlerde hiperplazi, yüzey epitelinde goblet hücre artışı

Şekil 10. Submukozal bölgede eozinofilik infiltrasyon, ödem

Şekil 10. Submukozal bölgede nötrofil, plazma hücresi ve lenfositler

Şekil 12. Koronal ve aksiyal BT kesitlerinde Bilateral Maksiller Sinüs duvarılarında kalsifikasyon gösteren mukozal kalınlaşmalar

Şekil 13. Jorgenson sınıflamasına göre Grade II maksiler sinüs patolojisi

Şekil 14. Submukozal bezlerde dilatasyon, bezler içerisinde kalsifikasyon, perivasküler lenfosit, bazal membran kalınlaşması

Şekil 15. Şiddetli ödem ve kalsifikasyon görülen bir vaka

Şekil 16. KRS'de sili epitelde görülen değişiklikler

Şekil 17. BT ve histolojik kalsifikasyon dağılım grafiği.

Şekil 18. Patolojik grade ve BT grade dağılım grafiği.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sinüzit oluşumunda etkili predispozan faktörler
Tablo2. Baskın hücre tipine göre KRS'de sınıflama
Tablo3. Histopatolojik gradeleme
Tablo4. Histopatolojik evrelemede kullanılan parametrelerI
Tablo 5. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan parametreler II
Tablo 6. Jorgenson BT evreleme
Tablo 7. Cinsiyet ve yaş dağılım tablosu
Tablo 8. Yüzey epitel bütünlüğünün vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 9. Yüzey epitel goblet hücrelerinin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 10. Skuamöz metaplazi varlığının vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 11. Bazal membran kalınlığının vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 12. Submukozal bezlerin vaka ve kontrol grubunda dağılımı
Tablo 13. Vakalarda ve kontrol grubunda Yüzey Epitel Bütünlüğü, goblet hücreleri, skuamöz metaplazi, BM ve subepitelyal bezlerin durumu.
Tablo 14. Eozinofillerin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 15. Nötrofillerin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 16. Lenfositlerin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 17. Plazma hücrelerinin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 18. Makrofajların vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 19. Lenfoid follikül oluşumunun vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 20. Vakalarda ve kontrol grubunda lenfoid hücrelerin dağılımı ve istatistik analizi.
Tablo 21. Kalsifikasyon varlığını vaka ve kontrol gruplarında sayısal olarak dağılımı
Tablo 22. BT ve Patolojik Kalsifikasyon Yönünden Olguların Dağılımı
Tablo 23. Konjesyonun vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 24. Lenfatik dilatasyonun vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 25. Ödemin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 26. Polipleşmenin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı
Tablo 27. Patolojik evrelemenin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Tablo28. BT grade patolojik grade karşılaştırma tablosu
Tablo 29. Kalsifikasyon, konjesyon, lenfatik dilatasyon, ödem, polipleşme, patolojik evrelemeye göre olguların dağılımı ve istatistik analizi
Tablo 30. Rinosinüzit tanısı ile ilgili ilişkili semptomlar.

GENEL BİLGİLER VE AMAÇ

Kronik otitis media (KOM)'nın en etkin tedavi metodu timpanoplastidir. Timpanoplastide greft başarıları %90 oranında bildirilmektedir (1,2). Greft başarısına etki eden intrinsik ve ekstrinsik faktörler mevcuttur. Ekstrinsik faktörler cerrahinin planlanması, KOM'nın evrelemesi, cerrahi teknik, greft ve protezin yapısı oluşturur. İntrinsik faktörler ise östaki tüpü fonksiyonu, hastalığın şiddeti, mukozal patoloji, kemikçik zincirin durumudur (3). Timpanoplastinin başarılı olabilmesi için bu faktörlerin elimine edilmesi ve tedavi edildikten sonra timpanoplasti yapılmalıdır. Östaki disfonksiyonu, KOM etiopatogenezinde olduğu kadar cerrahi sonrası başarısızlıklarında en büyük nedenidir. Kronik rinosinüzit (KRS), nazofarinks mukozası ve östaki tüp orifislerinde ödem ve lenfoid doku hiperlazisi ile östaki disfonksiyonuna neden olmaktadır (4). Sinüzit ve KOM bir arada bulunduğunda timpanoplastinin başarılı olabilmesi için öncelikle sinüzitin tıbbi ve/veya cerrahi tedavisi gereklidir. Ancak nazal endoskopik muayenesi normal veya asemptomatik olan hastalarda sinüs ile ilgili bir tedavi yapılmamaktadır. Ancak bu güne kadar dikkat edilmeyen veya ihmal edilen bir durum klinik bulgusu olmayan fakat temporal kemik bilgisayarlı tomografisinde (BT) kesit alanı içine girmiş sinüslerde opasite olan hastalardır. Bu bulguların KRS ile olan ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı KOM'a eşlik eden bu opasitelerin subklinik KRS ile ilişkisini ortaya koymak ve eğer KRS varsa timpanoplasti ile tedavisinin yapılıp yapılmayacağını araştırmaktır.

9. GENEL BİLGİLER

Anatomik olarak kulak ve sinüsler yakın ilişkili organlar olmakla birlikte embriolojik gelişimleri önemli farklılıklar gösterir. Orta kulak endodermden köken alırken sinüsler ektodermal yapılardır. Diğer yandan her iki organın iç yüzeyleride benzer tipte psödostratifiye sili epitelle döşelidir. Bu histolojik benzerlik KOM ve KRS patogenezi arasında bir ilişkinin temeli olabilir.

9.1.KULAĞIN EMBRİYOLOJİSİ

9.1.1. Kulak kepçesi

Birinci ve ikinci yutak kavislerinin arka kısımındaki mezenkimin çoğalması ile ortaya çıkar. Bu mezenkimal kabartılar dış kulak yolunun her iki tarafında üçer tanedir. Bunlar 6. haftadan itibaren birleşerek esas kulak kepçesini oluştururlar. Bu yapı çok karışık gelişim gösterdiğinden kulak kepçesini hemen hemen her bireyde farklışekilde gelişimini açıklar.

9.1.2.Dış kulak yolu

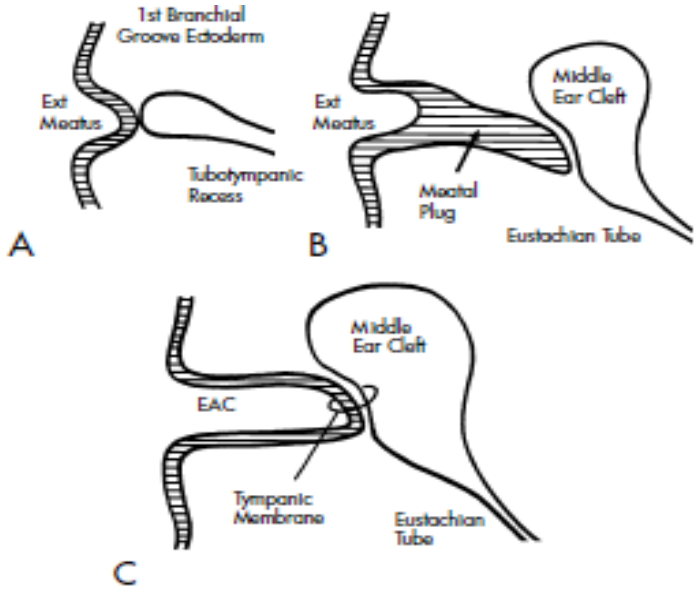
Burası 1. yutak yarığının (sulkus branchialis) dorsalinden başlayan ucu huniye benzer bir tüp gibi dıştan içe doğru gelişir. Bu oluşum kavum timpaninin endodermal epiteline kadar gelir. Üçüncü ayda dış kulak yolunun tabanındaki epitel hücreleri proliferasyona uğrar ve kalın bir plak oluşturur. Dış kulak yolu plağı 7. ayda çözülmeye başlar ve genişleyen kulak yolu epitel ile döşenerek ucu kulak zarının yapısına iştirak eder. Bazen bu plak çözülmez ve doğuştan sağırlık meydana gelir.

9.1.3.Kulak zarı

Üç ayrı yerden gelişir; dışta ektodermal dış kulak yolu epiteli (1. sulkus brankialisin ektodermal epiteli), içte endodermal kavum timpani epiteli (1. yutak cebi endodermi) ve ikisi arasında yerleşen gevşek bağ dokusu (mesenkimden).

9.1.4. Orta kulak

Timpanik kavite endoderm kökenlidir. Birinci yutak cebinden köken alır. Üçüncü haftada laterale doğru çok çabuk büyüyen bu yapı ektodermal 1. yutak yarığının tabanı ile temasa geçer (Figür 1). Cebin distal kısmı genişleyerek recessus tuba timpanikus yani primitif timpan boşluğunu oluşturur. Proksimal parça ise dar kalarak östaki tüpünü oluşturarak ağız boşluğu ve yutak ile bağlantı kurar.



Figür 1. Dış kulak yolu ve orta kulağın embriolojik gelişimi.

Punto ve ilk harf büyük mü

Yedinci haftada mezenkim dokusu doğrudan kavum timpani üzerindedir. Bu doku 1. ve 2. yutak kavislerinin dorsal uçlarının proliferasyonu ile kalınlaşır. Sonrada kemikleşerek 1. kavisin dorsalinden os malleus, ventralinden os incus, 2. kavisin dorsalinden os stapes meydana gelir. Uzun süre mezenkim içinde kalan kemikler primitif kavum timpaninin endodermal epitelinin genişlemesi ve mezenkim dokusunun yavaş yavaş kaybolması ile epitel bir taraftan kulak kemiklerinin üstünü örterken aynı zamanda onları kavum timpaninin duvarına bağlar. Os malleusa ait muskulus tensör

timpani 1. yutak kavisinden, os stapese ait muskulus stapedius 2. yutak kavisinden gelişir.

9.1.5.İç kulak

Lamina otika, 22 günlük embriyoda rhombencephalon'un hizasında sağ ve sol yüzeyel ektodermin kalınlaşması ile meydana gelir. Bu yapı çok çabuk içe doğru çöker ve dış ektodermden ayrılarak kulak keseciğini yapar. Daha sonraki gelişiminde kulak keseciği ikiye ayrılır. Ventralinden ortaya çıkan sacculus bölümünden corti organı ile birlikte koklea gelişir. Dorsalinden oluşan bölümünden ise utrikülüs, kanalis semisirkülaris ve her ikisi arasında da duktus utrikülosakkülaris gelişir. Gelişmekte olan bu epitel yapının tümü zar labirenti oluşturur. Başlangıçta iki ayrı kese biçimindeki bu yapı mezenkimle sarılıdır. Zamanla mezenkim değişerek önce kıkırdak, sonra kemikleşerek kemik labirenti yapar. Böylece zar labirent tamamen kemik labirent içine hap solur. Zar ve kemik yapılar sadece dar perilenfatik bir aralıkta birbirinden ayrılmış durumdadır (5,6).

9.2.BURUN VE PARANAZAL SİNÜS EMBRİYOLOJİSİ

İlkel burun gestasyonun 3. haftasında belirir. Frontonazal processte olfaktör plakodlar belirir ve nazal pit oluşur. Nazal pit derinleşir ve ilkel nazal septum ile ayrılır. Damağın gelişimine eş zamanlı olarak paranazal sinüsler 3. fetal ayda lateral nazal duvarın divertikülleri şeklinde ortaya çıkarlar. Lateral nazal duvarda ilk olarak infindibulum orta meaya uyan bölgede ortaya çıkar ve bunun arkasında etmoid bulla, önünde unsinat proçes küçük çıkıntı şeklinde belirir. Sfenoid sinüs dışındaki paranazal sinüsler kıkırdakların nazal kapsülünün konkaviteleri içine uzanan nazal epitel cepleri şeklinde gelişmeye başlarlar. Sfenoid sinüs ise sfenoid konkanın gelişmesi ile sfenoetmoidal resesin arka üst bölümünde bir girinti şeklinde ortaya çıkar (7). Nazal epitel 2 çeşittir. Önde pilosebase birimden zengin stratifiye skuamöz epitel ve goblet hücrelerinden zengin psödostratifiye kolumnar epiteldir. Burun ve paranazal sinüs mukozasına "schneiderian mukoza'' denir. Tüm solunum sistemindeki endoderm kökenli epitelin aksine sisüs epiteli ektoderm kökenlidir (8). Kribriform plate civarında

bu mukoza lokal olarak özelleşir, silli bipolar olfaktör hücreleri santral olfaktör organa bağlarlar. Nazal stroma iyi vaskülarize fibromüsküler dokudur. Paranazal sinüslerde ise bu mukoza ve stromayı ince kalkanöz kemik destekler (9).

9.2.1.Maksiler sinüs

Maksiler sinüs fetal hayatın yaklaşık 3. ayında lateral nazal duvarın etmoid bölümünde bir hücre şeklinde belirir. Unsinat ve lateral nazal duvar arasında infindibulum adı verilen bir girinti oluşur. Bu bölge orijinal maksiller sinüs tomurcuğunun gelişme yeridir. Bu hücrenin gelişmesi fetal hayat boyunca yavaş ilerler ve doğum sırasında sinüsün hacmi 6-8 ml olarak tahmin edilir. Doğumdan sonraki 4. ve 5. aylarda maksiler sinüs standart ön-arka planda çekilen radyolojik filmde infraorbital foramenin medialinde trianguler bir yapı olarak görülür. Doğumdan sonra maksiler sinüslerin büyümesi 3 yaşına kadar hızlı şekilde sürer ve ardından 7 yaşına kadar büyüme yavaşlar. Maksiler sinüsün büyümesinde 7 yaşından 12 yaşına kadar ikinci bir ivme dönemi görülür. İkinci hızlı büyüme evresini maksillanın alveolar çıkıntısının pnömotize olarak gelişmesi takip eder ve maksiler sinüs tabanı doğumda burun tabanından 4 mm daha yukarıda iken 8-9 yaşında aynı seviyeye gelir.Yetişkinde ise genellikle 4-5 mm daha aşağıya iner.

9.2.2.Etmoid Sinüs

Fetal yaşamın 3. ayında ön ve orta etmoid hücreler orta meatusa uyan bölgede lateral nazal duvarda çıkıntı şeklinde ortaya çıkarlar. Bundan hemen sonra üst meatusta arka etmoid hücreler nazal mukozaya doğru ilerlerler ve fetal dönem süresince gelişmeye devam ederler. Doğumda radyolojik olarak etmoid sinüslerin görünebilmesi maksiler sinüslere göre daha zordur. Eğer iyi gelişmişlerse, 1 yaşındaki bebeğin radyolojik filmlerinde görülebilirler. Etmoid hücreler erişkinlerdeki boyutlarına ise12 yaş civarında ulaşırlar.

9.2.3.Frontal sinüs

Frontal sinüsün gelişmesi nazal kapsülün etmoid bölümünde (frontal resess) başlar. Ön etmoid hücrelerin frontal kemiğe ilerlemesi ile oluşur. Doğumdan sonra frontal sinüs ön etmoid hücrelerden ayrılmaz. Postnatal büyüme yavaştır. Sinüs 1 yaşında anatomik olarak görülür hale gelir. Genellikle 4 yaşından sonra frontal sinüs, frontal kemiğin vertikal bölümüne doğru ilerler. 6 yaşından sonra çoğunlukla radyolojik olarak görülebilir.

9.2.4.Sfenoid sinüs

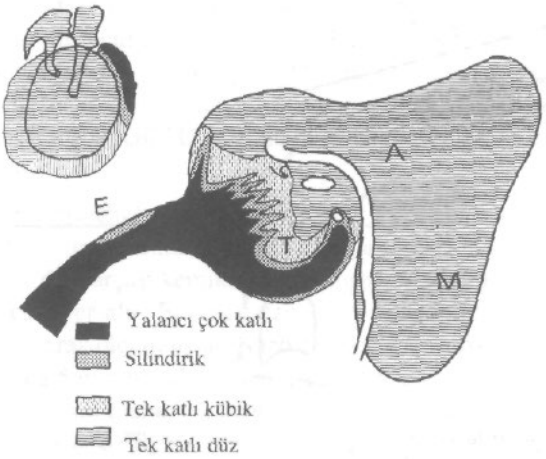
İntrauterine 3-4. ayda sfenoetmoidal resess arka yönde derinleşir. Doğumda sfenoid sinüs sfenoid konka ve sfenoid gövde arasına yerleşmiş resessten başka bir şey değildir. Sfenoid sinüs 7 yaşında genişlemeye başlar, 8-10 yaşlarında gerçek sinüs oluşur ve gerçek boyutlarını ergenlikte alır (7,9).

9. 3. KULAK HİSTOLOJİSİ

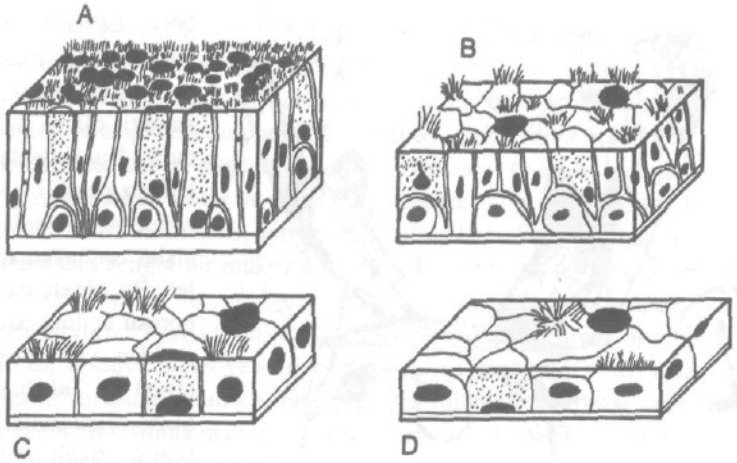
Fasiyal sinir çizgisini dikkate alındığında orta kulak mukozası ön ve arka diye iki parçaya ayrılabilir. Arkada kalan attik, antrum ve mastoid hücrelerindeki mukoza düz, ince ve kan damarlarından zengindir. Bu bölgede titrek tüyler ve salgı bezleri çok seyrektir. Önde kalan parça ise yukardan aşağı üç kısımda incelenebilir. Fasiyal sinirin üstünde kalan parça gerçek solunum mukozası karekterindedir ve titrek tüyler ile salgı bezlerini içerir. Ortada kalan kısım ise kemiktir, ancak östaki tüpüne yakın kısımlarda gerçek solunum mukozası vardır. Oval pencere ve onun ön kısmına rastlayan promontoryum bölgesinde titrek tüyler yoktur. Bu nedenle orta bölgede toplanmış olan sekresyonların atılması güçtür. Pratikte orta bölgede salgı ve debrislerin toplandığı bilinir. Altta kalan parça ise gene kemiktir. Östaki tüpüne yakın kısımlarda mukoza, solunum mukozası karekterindedir, fakat arka kısımlarında bu özellik bulunmaz (10). Görüldüğü gibi östaki mukozası titrek tüylü hücreler, goblet hücreleri, mukus granülleri içeren hücrelerden ve destek hücrelerinden yapılmıştır. Titrek tüylerin üzeri mukusten yapılmış bir tabaka ile örtülüdür. Mukus tabakasının altında titrek tüylerin serbestçe hareket edebildiği seröz bir tabaka vardır.

ANLAM BÜTÜNLÜĞÜ Östaki tüpünü örten mukoza solunum yolları mukozasıdır. Genel olarak Östaki tüpü mukozasında bazal membran ile temas halinde olan 4 tip hücre vardır: silli ve silli olmayan hücrelerle, goblet hücrelerinden ve bazal membran üzerine yerleşmiş bazal hücreler. Ancak, bu mukoza kıkırdak Östaki tüpünda yüksek yalancı çok katlı ya da silindirik solunum epiteli tarzındayken kemik Östaki tüpü içindeki epitel nispeten daha basık silindirik epitel ya da 2-3 sıralı kübik epitel tarzındadır (Figür 2 ve 3). Silli hücreler drenaj görevi için önemlidir. sili hücrelerin sayısı, östaki tüpünde timpanik ağzından nazofarenkse kadar giderek artar, östaki tüpünün üst yarısında daha seyrek iken alt yarıda giderek sıklaşırlar. Goblet hücreleri içinde aynı şeyler söylenebilir; nazofarenks ağzına doğru sayısı giderek artar ve alt yarıda sayıları daha fazladır. Östaki tüpünün kıkırdak kısmının alt yarısında yer yer mukoza kıvrımları görülür. Kıkırdak östakitüpünün iç kısmında glandlar, dış kısmında ise yağ dokusu fazladır (Ostmann's yağ dokusu). Ayrıca östaki tüpünün nazofarenks ağzı çevresinde mukoza altında seromüköz bezler çoğunluktadır. Seromüköz bezler, tüpün kıkırdak kısmının alt yarısında mukoza altında kabartılar yaparlar. Östaki tüpünün istmus kısmında ise ince subepitelyal bağ doku yer alır ve glanda raslanmaz. Östaki tüpünün alt kısmı hücre ve silia bakımından zengindir ve orta kulaktaki patolojik materyalin nazofarenkse geçmesinden asıl sorumlu kısım bu bölgedir.

Östaki tüpünün yapısını oluşturan kıkırdak, mukoza ve yağ dokusu gelişimini zamanla tamamlar. Östaki tüpünün kıkırdağı matürasyonunu tamamlarken boyut ve şekil değiştirir. Östaki tüpünün kıkırdağının özellikle iç laminası doğumdan sonraki gelişim sürecinde hem hücre sayısı hem de çap bakımından dış laminadan daha fazla gelişir. Bu gelişim ileri yaşlarda da devam ederek 30 yaşında en gelişmiş durumuna gelir. Her iki laminanın birleşim bölgesinde ve mukozada yer alan elastin lifler artar ve Ostman yağ dokusu gelişir. Mukozal lenfoid yapılar ortaya çıkar(10).



Figür 2. Östaki tüpünün ve orta kulağın epitelyal örtüsü (A: antrum, E: Östaki tüpü. M: Mastoid hücreler, T: Orta kulak boşluğu)



Figür 3. Östaki tüpü ve orta kulakta karşılaşılan epitel tiplerinin şemasal mikroskopisi. A) Yalancı çok katlı epitel ve beraberinde çok sayıda titrek tüylü hücre ve bazalde siliyasız destek hücreleri görülmektedir (kıkırdak östaki tüpünde); B) Silindirik ve iki tabakalı kübik epitel (kemik östaki tüpünde); C) Kübik hücreler (kemik östaki tüpünde ve orta kulakta); D) Düz tek tabaka epitel (orta kulakta).

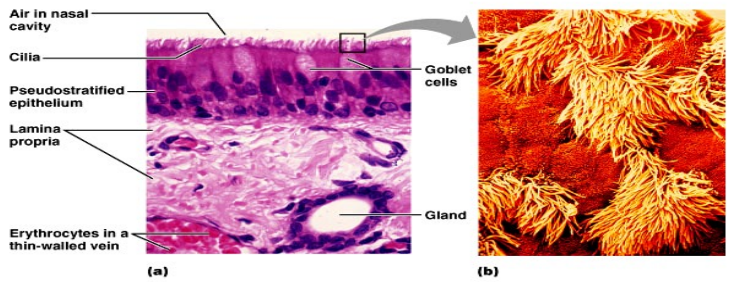
Kıkırdak yapı dış ve iç laminalardan oluşmaktadır; Tensör veli palatini (TVP) kası östaki tüpünün kıkırdak kısmında dış kıkırdak laminaya yapışmaktadır. Bu kas dış laminayı etkileyerek açılmayı başlatmaktadır. Östaki tüpünun açılması, genellikle kıkırdak kısmındaki iç ve dış laminaların açılması ve sirküler biçimde genişlemesi ile olmaktadır. Kıkırdak östaki tüpünde lateral ve medial laminalarının birleştiği yerde elastin fibrillerin bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, elastin lifler östaki tüpünün üst kısmının mukozasında daha fazladır. Elastin lifler doğumda azdır ve özellikle 6 yaşından sonra giderek artar. Elastin liflerin artması ile, östaki tüpü esneklik kazanır, daha aktif açılmaya başlar ve açıldığında daha geniş bir lümen ortaya çıkar(10).

9.2. PARANAZAL SİNÜS HİSTOLOJİSİ

Paranazal sinüsler (PNS) psödostratifiye silialı kolumnar epitelle örtülüdür. Epitel, bazal membran üzerine oturmuş bazal, kolumnar ve goblet hücrelerden oluşur. Bazal hücreler yüzeye kadar uzanmazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyumlar bulunur. Goblet hücrelerinin yüzeyinde ise hücrenin salgı yapıp yapmamasına göre mikrovilluslar bulunur. Goblet hücreleri, daha çok burun boşluna yerleşmiştir. Posterior etmoid hücrelerde hemen hemen hiç goblet hücresi yoktur.

Maksiler sinüste milimetre küpte 9700 goblet hücresi olduğu hesaplanmıştır. Ön etmoidlerde fazlaca ne?...bulunur. Bazal membran altında, submukozada serömüköz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler sinüslerde az septum, koana ve konkalarda ise fazla bulunur. Sinüs mukozası, bazal membran kalınlığı ve lamina propriası ince olduğu için burun boşluğu mukozasından daha incedir. Sinüs mukozası alttaki periostiuma sıkıca yapışarak gerçek bir mukoperiostiumu oluşturur.

Burun ve paranazal sinüsleri döşeyen mukosilier epitel burnun koruma fonksiyonunda da çok önemli rol oynamaktadır. Koruma fonksiyonu sadece siliaların hareketi ile değil, aynı zamandaki sekresyonlardaki IgA, IgG, lökotrien C4 ve bazı enzimlerle immunolojik olarak da sağlanmaktadır (11,12,13).

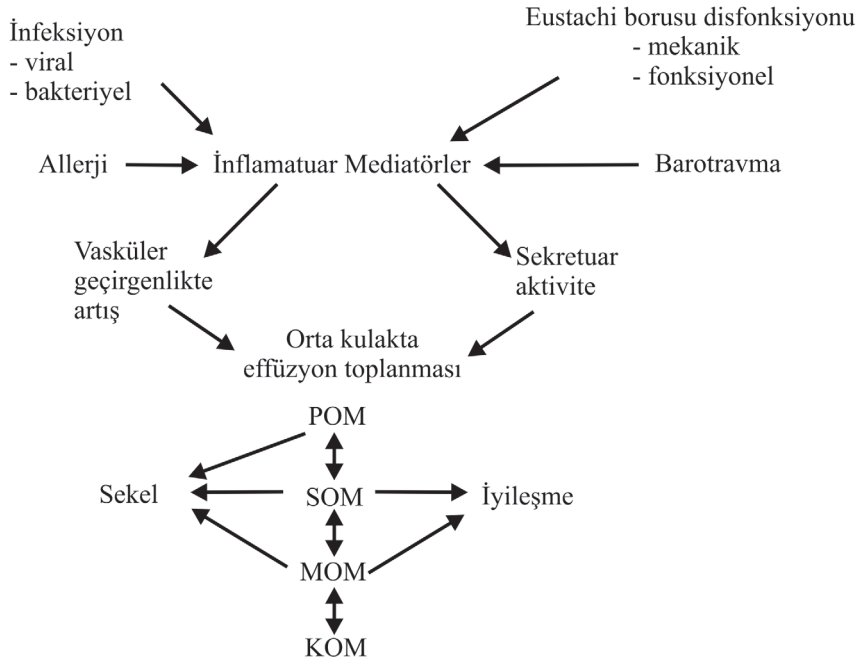


Copyright © 2005 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figür 4. Burun epitelinin ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisinde görünümü.
Metin içinde geçmiyor. Sence bu figür gerekli mi???

9.10.2. AKUT OTİTİS MEDİA PATOGENEZİ

Akut otitis media'nın (AOM) ortaya çıkması için patojen ajanın genellikle östaki tüpü yoluyla orta kulağa ulaşması gerekir. Östaki tüpü bozuklukları, allerji, barotravma ve immün bozukluklar nedeniyle orta kulağa ulaşan patojen mukozayı irrite ederek iltihabı mediatörlerin salgılanmasına neden olur (Figür 5). Orta kulak effüzyonlarında çok sayıda mediatör ve enzimler saptanmıştır; histamine, prostoglandinler, lökotrienler, kinin, proteaz ve hidrolitik enzimler. Sonuçta vasküler geçirgenlik artar ve salgı bezlerinin etkin hale gelmesi ile de orta kulakta effüzyon birikir. Effüzyon, çeşitli sekellere ve kronik iltihabi olaylara yol açabilir.



Figür 5. Otitis media patogenezi.

AOM'da ilk ortaya çıkan değişiklik ödem ve kapillerler dolgunluktur. Orta kulak ve hava hücrelerinin mukozası, polimorfonükleer lökositlerle infiltre olur ve daha sonra pürülan sekresyon boşlukları doldurur. Eğer epitelde ülserasyon oluşursa granülasyon dokusu gelişir. İltihabın sürmesine havalı hücrelerinin tıkanmasına ve enzimatik yolla kemik erimesine neden olur. Sonuçta hem hav hücrelerinina hem de Östaki tüpünün drenaj ve havalanması etkilenir.

İnflamasyon uzadıkça, ödem yerini fibrozise bırakırken akut iltihabi hücrelerin yerini lenfositler alır. Granülasyon dokusunun lamina propriasının gelişmesi polip ve burjon dokularının oluşmasına neden olur. İyileşme her çeşit infeksiyonda fibrozisle sonuçlanır. Fibrozise bağlı oluşan inklüzyon kistleri ve yeni kemik havalı boşlukları kısmen tıkar. Sonuçta da pnömatizasyon geriler. Daha ileri evrelerde ise mukoza karekterini değiştirerek solunum mukozası kolumnar epitele dönüşütüğü için goblet hücrelerinin sayısı artar.

9.10.3.REKÜRREN OTİTİS MEDİA

Rekürren otitis media (ROM), çocuklar 6 ay içerisinde 3 veya daha fazla ya da 1 yıl içersisinde 4 veya daha fazla AOM geçirilmesi olarak kabul edilir ve ayrı bir klinik grup olarak değerlendirilmektedir. ROM tanısı konulabilmesi için en son atak ile yeni atak arasındaki süre 6 aydan fazla olmamalıdır. Bir yaşın altında AOM geçiren çocukların sadece üçte birinde ROM ortaya çıkmaktadır.

9.10.4.SEKRETUAR OTİTİS MEDİA

Sekretuar otitis media (SOM), genel veya lokal enfeksiyon belirti ve bulguları olmadan sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanması ile karakterize bir otitis media tipidir. AOM atağının arkasından orta kulakta kalan effüzyon, ancak 3 aylık kritik bir süreyi geçerse SOM olarak kabul edilmelidir. Non-süpüratif otitis media, katarral otit, seröz OM, serotimpanum, mukoid OM, mukotimpanum gibi isimlerle adlandırılmış olan bu hastalık 1987'den bu yana SOM veya "kronik efüzyonlu otitis media" olarak adlandırılmaktadır. Bu tip otitis mediada kulak ağrısı, akıntısı, ateş ve kulak zarında kızarıklık belirtileri bulunmaz.

9.10.6.2. KRONİK OTİTİS MEDİA PATOGENEZİ

KOM tanımı…

Kronik otitis media'lı (KOM) çocukların anamnezinde ROM ve SOM hikayesi çoğunlukla saptanır. Orta kulak enfeksiyonları silier aktiviteyi etkiler ve mukozada metaplastik değişiklikler başlar. Sık AOM ve SOM irreversibl mukozal değişikliklere ve silent otitis medianın oluşumunu kolaylaştırır. Vücud direncini etkileyen hastalılar, beslenme bozuklukları, alerji ve nazofarenksteki hipertrofik adenod doku, kraniofasial malformasyonların varlığı , AOM ve SOM yetersiz tedavisi AOM-SOM-silent OM-KOM sürecini kolaylaştırır. Ayrıca kronikleşmede östaki tüpü ve mastoidin durumuda önemli lokal faktördür. Östaki tüpünun koruyuculuk görevinin zayıf olması sürekli nazofarinksten infekteolmayı kolaylaştırır.Mastoid havalanmanın yetersiz olması durumunda orta kulak havalanması daha kolay bozulmakta ve SOM gelişme olasılığı

artmaktadır.Orta kulağın plikalı yapısı ve arka duvar anatomisi iltihabın kronikleşmesinde önemlidir.

Patoloji

KOM histopatolojik olarak irreversible doku patolojisi ile karakterizedir. İlk olarak mukozada yer yer ülserasyonlar çıkar. Bunu granülasyon dokusu izler ve burjonlar meydana gelir. Mukoza yuvarlak hücre infiltrasyonu sonucu ödemlenir. Bazal membrandaki ödeme bağlı olarak polipler gelişir.Granülasyon dokusu iltihabi mediatörler ve tahrip edici enzimler yapmaya başlar ve mekanik olarak mastoid ile orta kulak arasındaki geçişi engeller. Ayrıca istmusta meydana gelen ödem, granülasyon dokusu ve burjonlar Östaki tüpünda da ikincil daralmalara neden olurlar. Buna içten tıkanma(intrinsic obstruction) adı verilmektedir. Paperalla'ya göre granülasyon dokusunun meydana gelmesi enfeksiyonun kronikleşmesi bakımından büyük önem taşır. Çünkü granülasyon dokusunun kendisi tahrip edici özelliğe sahiptir.KOM'da olay mukoperiosteumda sınırlıdır. Bunun dışına taşması osteit, osteogenesis ve kemik erimesi komplikasyon olarak kabul edilir.Bu tip otitlerde cerrahi tedavi endikasyonu vardır(10).

9.4.2.KRS PATOFİZYOLOJİSİ

Viral Üst solunum yolu enfeksiyonundan (ÜSYE) KRS'ye kadar uzanan geniş klinik tablonun fizyopatolojisi 4 evrede incelenir:

Evre I: Viral ÜSYE

Akut viral rinosinüzit (soğuk algınlığı) insidansı çok yüksektir. Her erişkin yılda 2-5 kez soğuk algınlığına yakalanırken, okul çocuklarında bu oran yılda 7-10'a çıkar. Bu evrenin nazal muayenesinde ödemli, hiperemik mukoza ve bol miktarda seromüköz vasıfta sekresyon görülür.Sekresyon daha çok transuda karakterindedir.Mukozal değişiklikler kalıcı değildir.Viral rinosinüzitler çoğunlukla 5-10 gün içerisinde

kendiliğinden düzelir. Eğer 7. günden sonra hazırlayıcı faktörler sayesinde ostium tıkanırsa ikinci evreye geçilir.

Evre II: Ostium tıkanıklığı

Ostium tıkanıklığı sonucu sinüs drenajı ve ventilasyonu azalır, sinüs içerisinde biriken sekresyon daha kıvamlı hale gelir, tıkanıklık devam ettikçe kısır döngüye girilir. Oksijenin absobsiyonu sonucu parsiyel oksijen basıncı düşer, parsiyel karbondioksit basıncı artar. Anareoblar için uygun ortam oluşur.Ostium tıkanıklığının oluşmasında osteomeatal kompleksin yapısı büyük önem taşır. Bu bölgede mukozal yüzler çok yakın oldğu için en ufak ödem bu mukozal yüzlerin birbiri ile teması ve lokal enflamasyonla sonuçlanır. Herhangi bir nedenle (viral enfeksiyonlar, anatomik faktörler, alerji gibi) osteomeatal kompleks bölgesinde oluşan tıkanıklık maksiler ve frontal sinüslerde enfeksiyona yol açar. Mukosilier bozukluklar ve çevresel etkenlerde buna katkıda bulunur.

Yapısal
Septum deviasyonu Konka hipertrofisi Nazal polip Adenoid hipertrofisi Yarık damak
Alerjik rinit
Yüzme
Nazal kavitede yabancı cisim
Enfeksiyöz
Dental Solunum yolunda komşu organ enfeksiyonları
İatrojenik

Nazogastrik tüp Burun tamponu Dental girişimler,diş çekimi Mekanik ventilasyon
İmmün yetmezlik
Silya hareket bozuklukları(immotil silya sendromu, Kartagener)

Tablo1. Sinüzit oluşumunda etkili predispozan faktörler

Evre III: Akut bakteriyel rinosinüzit

Ostium tıkanıklığı ile sinüs drenajının ve ventilasyonunun engellenmesi sonucunda, sinüs içerisinde bakterilerin çoğalması için uygun ortam oluşur.Bakteri artışı ile birlikte granülositler gelir ama oksijen ve PH azalması nedeni ie bakteriosidal aktiviteleri düşüktür.Bu durum sekonder anaerob organizmaların çoğalması ile sonuçlanır.Eğer enfeksiyon ve ostium tıkanıklığı tedavi edilmezse kalıcı değişikliklerin oluştuğu evreye geçirilir. Akut sinüzit histolojik olarak nötrofil infiltrasyonu, nekroz olan eksüdatif bir süreçtir(13,14).

Evre IV: KRS

12 haftadan uzun süren rinosinüzite KRS denir. Kalıcı değişikliklerin ortaya çıktığı evredir.Kalıcı değişiklikler tüm sinüs mukozasını etkilemeyebilir.Bu değişiklikler ortadan kalkmadan sinüslerin normal drenaj ve ventilasyonuna kavuşması, normal fonksiyonlarını kazanması mümkün olmaz. Buna rağmen, akut sinüzit atakları KRS'ye neden olan skarlaşma ve mukozal disfonksiyona neden olur. KRS'de semptomlar daha sinsidir.KRS'de altta yatan patoloji illaki enfeksiyöz değildir, mukoza hasarı ile tetiklenmiş inflamatuar süreçtir. Mukoza disregülasyonun çoğunlukla medikal ve cerrahi tedavilere dirençlidir.Mukozadaki fibrozis silier hasar lokal immun mekanizmaların kaybı, ancak kalıcı ostium tıkanıklığı ve hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması ile sağlanır(14).

Şekil 6. KRS patogenezinde rol alan mediatörler

9.4.3. KRS'NİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

KRS mukoza ve lamina propria kalınlaşması ile giden reaktif bir süreçtir. KRS'nin allerjik ve allerjik olmayan formunda temel hücre eozinofildir. T hücrelerinden salınan çeşitli sitokinlerle eozinofilleri çeken kemokinler sinüs mukozasından salınır. IL-4 ve IL-5 seviyesinde artış eozinofil çoğalma ve ömrünü uzatır. KRS polipoid ve nonpolipoid olarak ile ana grubta sınıflandırılabilir. Polipoid olmayan KRS'de IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, GM-CSF, ICAM-1, MPO ve ECP artar. Polipli KRS'de aynı mediatörler artar ayrıca, IL-8, IL-4, IL-5'te artış gösterir. Histolojik olarak KRS eozinofilik, nötrofilik, diğerleri olarak da sınıflanabilir(15,16).

Tablo 2. Baskın hücre içeriğine göre KRS sınıflaması

Eozinofilik	Nötrofilik	Diğer
Alerjik rinit		
Kronik eozinofilik rinosinüzit Alerjik Fungal RS Non alerjik FRS Nazal polyp Aspirin duyarlılığı,astım,polip	Bakteryel Silier diskinezi Kistik fibrozis Yabancı cisim	Viral Granülomlar(Wegener,sarkoidozis) Vaskülit(Churg strauss,SLE) Pemfigoid

KRS olgularında burun ve sinüs mukozasında pek çok histopatolojik değişiklikler meydana gelir.Bu değişiklikler iki ana başlık altında toplanabilir.Bunlardan birincisinde

polipoid mukoza ile birlikte eozinofili görülmesi diğeri ise submukozal bölgede görülen hiperplazidir. Histopatolojik incelemeler genellikle cerrahi spesmenlerde yapılmaktadır. Spesmende yaygın eozinofili görülmesi nazal ve sinüs mukozasındaki hastalığın daha ileri olduğunu düşündürmektedir. Bu grup hastalık eozinofilik kronik sinüzit(EKRS) olarak adlandırılmaktadır.Bu vakalar tedaviye dirençli KRSlerdir. EKRS alt başlıkları içinde tedaviye dirençli olgular arasında Alerjik fungal sinüzit (AFS), non alerjik fungal eozinofilik kronik rinosinüzit (NAF- EKRS), süperantijene bağlı (S. aureus) eozinofilik kronik rinosinüzit (SAB- EKRS), aspirinin kötüleştirdiği eozinofilik kronik rinosinüzit (AK-EKRS) sayılmaktadır. Shubert 2001'de tanımladığı süperantijen teorisine göre normal üst solunum yolu florasında bulunan S. Aureus tarafından üretildiğiniön sürdüğü süperantijenin AFS dahil diğer inflamatuar sinonazal patolojileri başlattığını öne sürmüştür.Ferguson ve ark yaptığı retrospektif bir çalışmada 34 EKRS olgusunu incelemiş eozinofilik musin spesmenlerinde %62 bakteri, %77 fungal kolonizasyon tesbit etmişve %22 vakada bakteri bulunamamıştır(16-17).

KULAK VE PARANAZAL SİNÜS ENFEKSİYONLARININ ORTAK YÖNLERİ

OME ve sinüsititin birçok benzer özellikleri vardır. Sinüs, orta kulak ve östaki tüpü pseudostratifiye kolumnar epitelle döşelidir. Fizyolojik olarak, orta kulak boşluğu mukus membranı goblet hücreleri ve mukus üreten hücreler içerir. Bu hücreler paranasal sinüslerde de mevcuttur. Maksiller sinüslerin drenajı doğal ostium olan infidibulumdan olur. Orta kulağın drenajı ise östaki tüpündan sağlanır.Patofizyolojik olarak östakinin obstrüksiyonu sonucu ventilasyon bozulursa, orta kulakta negatif basınç olur. Nazofarinks ve özellikle adenoidteki mukus östaki yoluyla aspire edilir ve orta kulağa taşınır. Bu mukusta normal nazofarinks bakteriyel florası vardır ve otitis mediaya neden olur.Aynı şekilde, sinüzitte maksiler sinüs ostiumu veya infindibulumun tıkanması ile oluşur.

Patolojik olarak her iki hastalıkta bakteriyel enfeksiyon, alerjik, immunolojik faktörler , adenoid hiperplazisi ve üst solunum yolları enfeksiyonundan oluşur. OME ve sinüziti aynı anda olan pediatrik hastalarda mikrobiolojik bir korelasyon saptanmıştır. Hemofilus influenza, Streptokokus pneumonia, Provotella türleri, Peptostreptokok

türleri OME ve sinüszitten sorumlu tutulmaktadır. Bu sıra ile kulak ve sinüslerde %70 mikrobiyal benzerlik saptanmıştır. Dahası; komplikasyonsuz akut otit ve akut bakteriyel sinüzitin tedavisinde amoksisilinin etkin olduğu izlenmiştir. Nazal kavite ve arta kulak arasında yerleşen adenoidler her iki hastalığın gelişiminde önemli etkiye sahiptir.Geçmeyen otit ve sinüzit birlikteliğinde adenoidektomi etkin bir tedavi prosedürüdür.Normal adenoidlerin epiteli sili kolumnar epiteldir ve kronik hipertrofik adenoid de skuamöz metaplazi izlenir. Adenoidlerin mukozal savunması bozularak adenoidi bakteriyel enfeksiyonlara maruz bırakır.(Chan KEE HONG)(18)

Bakteriyel biofilmler üç boyutlu bakteri kümeleridir.Kötü çevre koşullarında bakterinin yaşadığı korumalı bir büyüme şeklidir.Birçok kronik enfeksiyonda rol oynarlar.Biofilmler bakterilerin salgıldığı ekstraselüler polimerik madde içerisinde su geçişine izin veren açık su kanalları tabaka içerisinde bakteri kümelerinin bulunmasıdır. Yabancı cisim veya bağışıklığı düşük mukosa yüzeyine yapışırlar. Biofilmler bağışıklık sistemine dirençli olmaları ve bakterilerin çoğalarak dolaşıma ve çevre dokulara dağılmaları nedeni ile tekrarlarlar.Biofilm oluşumu beş basamakta olmaktadır.Birinci basamakta yüzey alanı organik eser elemanlarla kolonize olur. Bu organikler yüzeyin enerjisini nötralize ederler ve ileride yapışacak bakterilere besin sağlarlar. Bakterilerin yüzeye yapışması ile gen aktivasyonu ve bir dizi değişiklik başlar. İrreversib yapışma 2. basamaktır. Bakteri agregasyonu ve ekstraselüler polimer madde oluşumu 3. basamaktır. Ekstrasellüler polimer madde polisakkarid, nükleik asid ve proteinler içerir. Biofilm yapısının olgunlaşması 4. aşamadır.Bakteriler 5. stepte biofilmden ayrılırlar. KRS ve KOM gibi geçmeyen ve tedaviye direnç gösteren kronik otolaringolojik hastalıklarda biofilmler etiolojik faktör olarak gösterilmektedir.(Vlastarakos P, Nikolopoulos T)(19).

Frontal, maksiler, etmoid sinüsler orta ve alt konka arasındaki osteomeatal kompleksten drene olurlar. Normal mukosilier aktivite sinüs enfeksiyonunu önlemek için gereklidir.Sillerle sekresyonların etkin temizlenmemesi sinüsleri bakterilerin büyümesine ortam haline getirir. Silier fonksiyonu bozan etkenler: sigara, viral enfeksiyon, alerjik rinit, kistik fibrosis, immün yetmezlik, gatroözofajial reflü ve silier diskinezi hastaları sinüzite maruz bırakır.Aynı faktörler otitis media gelişiminde de etkilidir.(Marchisio P, Ghisalberti E) (20).

Bozulmuş silier fonksiyon tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları, sinüzit ve otitis mediada izlenen benzer bir bulgudur. Mukosilier transportta(MST) azalma sil veya sili hücrelerin kaybından , silin ultrastrüktürel yapısındaki değişiklikten, silier hareketin değişmesinden ve respiratuar mukusun fizikokimyasal ve viskoelastik özelliklerinin ve miktarının değişmesinden meydana gelir.(Juhani Nuutinen, Torkelli Tommi)(21)

MSTsağlıklı ve hastalıklı sekresyonları respiratuar sistemden atmaya yarayan primer defens mekanizmasıdır.MST mukus sekresyonu ve mukus transportu olarak iki komponenti vardır.(Cohen)(22).Kulakta MST partikülleri nazofarinkse atmaya yarar. Orta kulakta oluşan efüzyonlar östaki tüpünde mukosilier aktivite ile uzaklaştırılırlar. KOM patogenezinde östaki tüpü ve nazal kavitenin rolü birçok çalışma ile gösterilmiştir. Karja ve ark.(23) effüzyonlu KOM olan hastalarda mukosilier aktivitenin azaldığı rapor etmiştir. ÜSYE, rekürren otit, östaki ve nazofarinks enfeksiyonu, alerji, respiratuar mukozanın silier disfonksiyonu özellikle orta kulak orta kulak hastalıklarının gelişiminde rol oynar. MST üst ve alt havayollarında temel koruma mekanizmasıdır. MST'da bozukluk genetik veya edinsel olabilir. Mukosilier aktivitede bozukluk burun paranazal sinüs ve respiratuar yollarda da kronik enfeksiyonlara maruz bırakır(24). MST boya ve sakkarin klirensi ve radyoaktif moleküllerle ölçülür. Sil ve mukus interaksiyonu sonucu oluşur. Perisilier ve XXX olarak Mukus iki tabakaya sahiptir. Perisilier sıvı sabit kalmalı ve silin serbest hareketine olanak tanımalıdır. EOM'de perisilier sıvı azalır.(Herman) (25)

Mikroorganizmalar MST'u bakteri teması ile veya toksin üreterek veya immün cevabı artırarak bozarlar.Bu durum silli mukozada yapısal değişkliklere neden olarak KOM'a , kronik sinüzite ve diğer respiratuar yol enfeksiyonlarına neden olur. Nazal kavite, östaki, orta kulak mukosilier epiteli benzer niteliktedir(24). Ohashi ve ark. tubotimpanumda mukosilier aktivitenin miktar değerlendirmesi için östaki mukozasından biopsi almışlardır.Bu durum tubal lümenin postoperatif skarlaşmadan dolayı daha da daralmasına neden olur. Netice olarak azalmış olan mukosilier aktivite daha da azaltır.Nazal kavitedeki mukosilier hareketin orta kulak ve östaki de şekil olarak aynı olduğu farz edilirse, burundaki mukosilier fonksiyonda bir değişiklik orta kulak ve östakiye iletilecektir(26).Birch ve Elbrond östakide azalan mukosilier

aktivitenin burunda da azalacağını ve östakideki mukosilier aktivitenin burundaki nazal aktiveyi gösterdiğini öne sürmüşlerdir(27).

MST 1830 yılından bugüne kadar ölçülebilmektedir. 1977'de östaki tüp fonksiyonu radyoaktif isotoplarla ölçülmüştür. Birçok mukozal hastalıkta mukosilier klirensin değerlendirilmesi için silier hızın ölçülmesi gerekir. Tc 99m ile silier aktivitenin ölçülmesinin uygun olduğu ve hastalıkların patofizyolojisini gösterdiği, radyasyon dozunun minimal ve yan etkisinin az olduğu bulunmuştur. Ortalama burun mukosilier transport zamanı 9.6-14.3tür .Cingi ve ark çalışmasında tek taraflı KOM hastalarında; burunda aynı pasajda 9.72mm/dk, diğer pasajda 14.36mm/dk bulmuşlardır. Cingi ve ark'nın. çalışması gösteriyor ki; burunda bozulmuş ya da azalmış mukosilier transport östaki ve orta kulakta disfonsiyona; bu da kronik otitis mediaya neden olur(24). Bu da KOM'lu hastalarda sinüzit oluşmasının bir açıklaması olabilir.Bunun tersi de doğrudur: Sinüzitli hastalarda otit araştırılmalıdır.

10. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Kasım 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesinde Kulak Burun Boğaz-1 Kliniğinde, kronik otit nedeni ile opere edilen 147 hastanın ve pre-operatif temporal kemik tomografilerinin incelenmesinde; paranazal sinüslerinde opasite izlenen ve sinüzit yönünden klinik bulgusu saptanmayan 20 hasta alındı. Ayrıca vaka grubu SNOT-20(Sinonasal outcome test) değerlendirilmesinde skor almayan; başka bir deyişle, sinüzit şikayeti olmayan hastalardı. Semptomatik sinüzit, alerjik rinit, astım, immotil silia ve Kartagener gibi ukosilier bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Etik Kurulunun onayı alınarak çalışma prospektif olarak yapıldı. Temporal kemik tomografisindeki incelemeler; çok kesitli BT cihazında (64 kesitli Toshiba Aquilion, Chicago, Amerika) gerçekleştirildi. Tüm olgularda çekimler kontrast madde kullanılmadan, sırtüstü pozisyonda yapıldı. Kullanılan tüp potansı 120 kV, tüp akımı 50 mAs idi. Kesit kalınlığı 1 mm ve aralıksız olup kemik pencerede aksiyal alınan kesitlerde koronal ve sagital MPR (Multiplanar rekonsrüksiyon) yapıldı. Tüm paranazal sinüslerin kesit alanına girmesi sağlandı. Olguların 9'u(%45) kadın, 11'i(%55) erkek olup en küçüğü 13, en büyüğü 61 yaşındaydı. Genel anestezi altında kronik otit operasyonu esnasında hastanın onamı ile aynı seansta maksiler sinüsten biopsi alındı.Biopsiler, maksiler sinüse fossa kaninadan trokarla girilip 0 derece endoskopla görüldükten sonra patolojik mukozadan alındı. Kontrol grubu olarak kronik sinüzit nedeni ile FESS yapılmış 8 hastanın biopsileri incelendi. Hastalar retrospektif olarak hasta kayıtlarından saptandı. Patoloji arşivinden hasta preparatları çıkarılarak mikroskopik olarak incelendi. Kontrol grubunda 4 erkek (%50), 4 kadın (%50) en küçük yaş 19, en büyük yaş 61'di.

Vaka grubumuzdaki 20 hastadan alınan dokular, %10'luk formaldehid de tesbit edildi.Rutin doku takibinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. 5µm kalınlığında

kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi. Işık mikroskopisinde 17 tane histopatolojik parametre vaka ve kontrol grubunda tek tek incelendi. Histopatolojik parametreler: yüzel epitel bütünlüğü, yüzey epitelde goblet hücre hiperplazisi, skuamöz metaplazi, bazal membran kalınlığı, subepitelyal bölgede eosinofil lökosit, plazma hücreleri, nötrofiller, lenfositler, lenfoid follikül oluşumu, makrofajlar lenfatik dilatasyon, konjesyon, ödem, kalsifikasyon, polipleşmedir. Patolojik evreleme de yapıldı (Bkz Tablo 3). Mukoza biopsi örnekleri incelendi. İltihabın en yoğun olduğu alanlarda büyük büyütme alanında (X400) hücre sayımı yapıldı ve skorlandı.Vaka ve kontrol grubunda bu parametreler aşağıdaki kriterlere göre incelendi(Bkz tablo 4 ve tablo 5) .

Tablo 3. Histopatolojik evreleme

Patolojik grade	**Açıklama**
0-İltihap yok	Normal respiratuar epitel
1-Hafif iltihap	Birkaç ek zemin hücresi var
2-Orta şiddette iltihap	Önemli sayıda inflamatuar hücre var
3-Şiddetli iltihap	Zemin tamamen inflamatuar hücre ile kaplı

Tablo 4.Histopatolojik değerlendirmede kullanılan parametreler I

Histopatolojik parametreler	Var	Yok
Yüzey epitelinde dökülme	+	-
Yüzey epitelinde metaplazi	+	-
Plazma hücresi	+	-
Kalsifikasyon	+	-
Subepitelyal lenfoid follikül	+	-
Lenfatik dilatasyon	+	-
Konjesyon	+	-
Makrofaj	+	-
Perivasküler lenfosit	+	-
Subepitelyal ödem	+	-
Polipleşme	+	-

Tablo 5. Histopatolojik değerlendirmede kullanılan parametreler II

Parametreler	0	1	2	3	4
Yüzey epitel goblet hücreleri	>3 hücre	3-10 hücre	11-20 hücre	>30 hücre	
BM kalınlaşması	hiç	hafif	orta	şiddetli	
Eozinofil	hiç	1-2 eozinofil	3-10	11-30	>30
Nötrofil	hiç	1-2	3-10	>10	
Lenfosit	>20	21-50	51-80	81-120	>120

Subepitelyel bezler	hiç	birkaç	Çok sayıda		
İltihap derecesi	hiç	hafif	orta	şiddetli	

Hastaların histopatolojik evreleri ve maksiler sinüs BT evresi ile vaka grubunda karşılaştırıldı. Pre-operatif biopsi alınan sinüslerdeki hastalığın yaygınlığı Jorgensen kriterlerine(28) göre temporal kemik tomografisinde izlenen paranazal sinüslerde değerlendirildi. Jorgenson kriteri her sinüs için ayrı olarak değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Maksiller sinüslerde yön ayrımı en fazla opaklaşması olana göre yapıldı. Biopsi alınacak maksiler sinüs için 0-3 arası gradelendi. Grade 0; hastalık yok, Grade 1; hafif hastalık, <%25'den az opaklaşma , Grade 2; orta düzeyde hastalık, %25-%75 arası opaklaşma, Grade 3; şiddetli hastalık, >%75 opaklaşma olarak gradelendi(Bkz tablo 6).

Tablo 6. Jorgenson BT evrelemesi

BT evre	Açıklama
Grade 0-hastalık yok	Opaklaşma yok
Grade 1-hafif hastalık	<%25 opaklaşma
Grade 2-orta derece hastalık	%25-%75 opaklaşma
Grade 3-şiddetli hastalık	>%75 opaklaşma

BT'de kalsifikasyon saptanması ve histopatolojik kalsifikasyon saptanması arasında korrelasyon istatistiksel olarak incelendi .

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma şeklinde, nominal ve ordinal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Ordinal değişkenler Mann Whitney U testi ile incelendi. Nominal değişkenler ise Pearson'un

Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Patoloji ile BT arasında grade ve kalsifikasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı uyumun olup olmadığı Kappa istatistiği saptanarak incelendi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

11. BULGULAR

Vaka grubunun 9'u(%45) kadın, 11'i(%55) erkek olup en küçüğü 13, en büyüğü 61 yaşındaydı.Yaş ortalaması ortalaması 37.0±16.0 olarak saptandı. Kontrol grubunda FESS sırasında maksiler sinüsten biopsi alınmış 8 adet olgu mevcuttu ve bunların 4'ü erkek (%50), 4'ü kadın (%50) en küçük yaş 19, en büyük yaş 61 olup ortalama yaş 35.7±14.7 olarak saptandı. .Vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları ve cinsiyetleri yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.844, p=1.000)(Bkz tablo7).

Tablo 7. Cinsiyet ve yaş dağılım tablosu

Değişkenler	Kontrol Grubu	Vaka Grubu	p
Yaş	35.7±14.7	37.0±16.0	0.844
Cinsiyet E/K	4/4	11/9	1.000

. Vaka ve kontrol grubunda mikroskopik olarak yüzel epitel bütünlüğü, yüzey epitelde goblet hücre hiperplazisi, skuamöz metaplazi, bazal membran kalınlığı, subepitelyal bölgede eosinofil lökosit, plazma hücreleri, nötrofiller, lenfositler, lenfoid follikül oluşumu, makrofajlar, lenfatik dilatasyon, konjesyon, ödem, kalsifikasyon, polipleşme mikroskopik olarak incelendi. Patolojik evreleme de yapıldı.

Tablo 8. Yüzey epitel bütünlüğü(YEB)'nünvaka ve kontrol gruplarında dağılımı

YEB	Vaka	Kontrol
YEB bozulmayan	**17(%94.4)**	**5(%62.5)**
YEB bozulan	**1(%5.6)**	**3(%37.5)**
Total	**18(%100)**	**8(%100)**

Histopatolojik incelemede, yüzey epitel bütünlüğü vaka grubunda 1 olguda (%5.6), kontrol grubunda 3 olguda (%37.5) yüzey epitel bütünlüğü bozulmuştur. Vaka grubunda 17 olgu(%94), kontrol grubunda 5 olgu(%62.5) yüzey epiteli intaktır. Kontrol grubu ve vaka grubu yüzey epitel bütünlüğü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0.072)(Bkz tablo 8, tablo13).

Tablo 9.Yüzey epitel goblet hücrelerinin(YEGH) vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

YEGH	Vaka	Kontrol
<3	4(%22.2)	5(%62.5)
3-10	9(%50)	1(%12.5)
11-20	3(%16.7)	1(%12.5)
>20	2(%11.1)	1(%12.5)
Total	18(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 4 hastada (%22.2) <3 goblet hücresi, 9 vakada (%50) 3-10 arası goblet hücresi, 3 vakada (%16.7) 11-20 goblet hücresi, 2 vakada (%11.1) >20 goblet hücresi saptandı. Kontrol grubunda ise 5 vakada(% 62.5) <3 goblet hücresi,1 vakada (%12.5) 3-10 goblet hücresi, 1 vakada (% 12.5) 11-20 goblet hücresi, 1 vakada(%12.5) >20 goblet hücresi saptandı. Yüzey epitel goblet hücre hiperplazisi gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0.238)(Bkz tablo 9, tablo 13).

Tablo 10. Skuamöz metaplazi varlığının vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Skuamöz metaplazi	Vaka	Kontrol
pozitif	0(%0)	1(%12.5)
Negatif	17(%100)	7(%87.5)
Total	17(%100)	8(%100)

Yüzey epitelinde skuamöz metaplazi vaka grubunda hiçbirinde (%0) vakada , kontrol grubunda 1 vakada (%12.5) pozitif olarak saptanmıştır.Vaka grubunda 17 vakada(%100) metaplastik izlenmezken, kontrol grubunda 7 vakada (%87.5) metaplazi saptanmadı.Vaka grubunda 3 vaka teknik nedenlerle yüzey epitelde metaplazi yönünden değerlendirme dışında kalmıştır.Vaka grubu ve kontrol grubu skuamöz metaplazi varlığı yönünden anlamlı ölçüde farklı saptanmadı(p= 0.320)(Bkz. tablo 10, tablo 13).

Tablo 11. Bazal membran(BM) kalınlığının vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

BM	Vaka	Kontrol
hiç	12(%60)	2(%25)
hafif	4(%20)	2(%25)
orta	3(%15)	3(%37.5)
ağır	1(%5)	1(%12.5)
total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 12(%60) hastada hiç bazal membran(BM) kalınlaşması saptanmadı. 4 hastada %20 hafif derecede BM kalınlaşması, 3 hastada (%15) orta derecede BM kalınlaşması ve 1 hastada(%5) ağır derecede BM kalınlaşması saptandı. Kontrol grubunda 2 hastada (%25) hiç BM kalınlaşması saptanmadı. 2 hastada (%25) hafif BM kalınlaşması, 3 hastada(%37.5) orta derecede BM kalınlaşması, 1 hastada (%15) ağır derecede BM kalınlaşması izlendi. BM kalınlaşması vaka ve kontrol grubunda anlamlı ölçüde faklı saptanmadı(p=0.11)(Bkz tablo 11, tablo 13).

Tablo 12.Submukozal bezlerin(SMB) vaka ve kontrol grubunda dağılımı

SMB	Vaka	Kontrol
Hiç	6(%30)	0(%0)
Birkaç adet	6(%30)	2(%25)
Çok sayıda	8(%40)	6(%75)
Total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 6 hastada (%30) hiç subepitelyel bez izlenmedi. 6 vakada (%30) birkaç adet subepitelyel bez , 8 vakada (%40) çok sayıda subepitelyel bez izlendi. Kontrol grubunda 2 vakada (% 25) birkaç adet subepitelyel bez, 6 vakada (% 75) çok sayıda subepitelyel bez izlendi. Subepitelyel bezlerde artış vaka ve kontrol grubunda anlamlı derecede farklı olarak saptanmadı(p= 0.089)(Bkz tablo 12,tablo 13).

Resim 7.Maksiller sinüs biopsisinde yüzey epitelinde goblet hücre hipeplazisi, lenfatik dilatasyon, lenfositler, submukozal bezlerde onkositik değişiklikler görülmektedir (X100,H-E).

Fig 8. Yüzey epitel bütünlüğünde bozulma, bazal membran kalınlaşması, submukozal lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu izleniyor (X40, H-E)

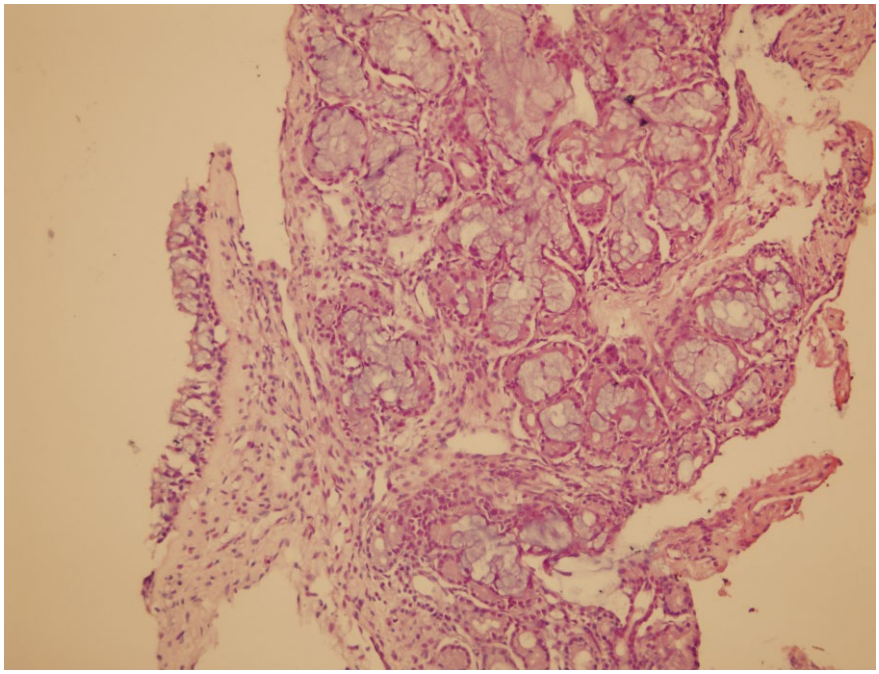


Fig 9. Submukozal bezlerde hiperplazi, yüzey epitelinde goblet hücre artışı görülmektedir(X40,H-E).

Tablo 13. Vakalarda ve kontrol grubunda Yüzey Epitel Bütünlüğü, goblet hücreleri, skuamöz metaplazi, BM ve subepitelyal bezlerin durumu.

Değişkenler	Kontrol Grubu	Vaka Grubu	p
Yüzey Epitel Bütünlüğü			0.072
Bozulmayan	5 (%62.5)	17 (%94.4)	
Bozulan	3 (%37.5)	1 (%5.6)	
Goblet Hücreleri			0,238
<3	5 (%62.5)	4 (%22.2)	
3-10	1 (%12.5)	9 (%50.0)	
11-20	1 (%12.5)	3 (%16.7)	
>20	1 (%12.5)	2 (%11.1)	
Skuamöz Metaplazi			0.320
Negatif	7 (%87.5)	17 (%100)	
Pozitif	1 (%12.5)	-	

BM			0.110
Hiç	2 (%25.0)	12 (%60.0)	
Hafif	2 (%25.0)	4 (%20.0)	
Orta	3 (%37.5)	3 (%15.0)	
Ağır	1 (%12.5)	1 (%5.0)	
Subepitelyal Bezlere			0.089
İzlenemiyor	-	6 (%30.0)	
Birkaç Tane	2 (%25.0)	6 (%30.0)	
Çok Sayıda	6 (%75.0)	8 (%40.0)	

Tablo 14. Eozinofillerin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Eozinofil	Vaka	Kontrol
yok	6(%30)	0(%0)
1-2	8(%40)	5(%62.5)
3-10	2(%10)	2(%25)
11-30	3(%15)	0(%0)
>30	1(%5)	1(%12.5)
Total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 6 hastada (%30) eozinofil yokken, 8 hastada(%40) bir büyük büyütme alanında 1-2 eozinofil, 2 hastada(% 10) 3-10 eozinofil, 3 hastada(% 15) 11-30 eozinofil, 1 hastada (%5) >30 eozinofil saptandı. Kontrol grubunda 5 vakada (%62.5) 1-2 eozinofil, 2 vakada(%25) 3-10 eozinofil, 1 vakada (% 12.5) >30 eozinofil

saptandı. Eozinofil varlığı gruplar arasında anlamlı ölçüde farklı saptanmadı(p= 0.328)(Bkz.tablo 14).

Fig 10. Submukozal bölgede eozinofilik infiltrasyon, ödem izleniyor (X400,H-E).

Tablo 15. Nötrofillerin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Nötrofil	Vaka	Kontrol
yok	5(%25)	0(%0)
1-2	11(%55)	6(%75)
3-10	3(%15)	2(%25)
>10	1(%5)	0(%0)
Total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 5 vakada(%25) hiç nötrofil saptanmadı. 11 vakada(% 55) 1-2 nötrofil, 3 vakada (%15) 3-10 nötrofil, 1 vakada (% 5) >10 nötrofil saptandı. Kontrol grubunda ise 0(%0) vakada hiç nötrofil saptanmadı. 6 vakada (% 75) 1-2 nötrofil, 2 vakada (%25) 3-10 nötrofil, 0 (%0) vakada >10 nötrofil saptandı.Nötrofil varlığı gruplar arasında anlamlı ölçüde farklı saptanmadı(p= 0.381) (Bkz. Tablo 15).

Fig 11.Submukozal bölgede nötrofil, plazma hücresi ve lenfositler görülüyor (X400,

Tablo 16. Lenfositlerin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Lenfosit	Vaka	Kontrol
21-50	10(%50)	3(%37.5)
51-80	7(%35)	2(%25)
81-120	1(%5)	2(%25)
>120	2(%10)	1(%12.5)
Total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 10 hastada (% 50) 21-50 lenfosit, 7 vakada (%35) 51-80 lenfosit, 1 vakada(% 5) 81-120 lenfosit, 2 vakada (% 10) >120 lenfosit saptandı. Kontrol grubunda 3 vakada (% 37.5) 21-50 lenfosit, 2 vakada(%25) 51-80 lenfosit, 1 vakada(% 12.5) >120 lenfosit saptandı. Gruplar arasında lenfosit varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı(p= 0.438)(Bkz. Tablo 16).

Tablo 17. Plazma hücrelerinin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Plazma hücresi	Vaka	Kontrol
Pozitif	19(%95)	8(%100)
Negatif	1(%5)	0(%0)
Total	20(%100)	8(%100)

Plazma hücreleri vaka grubunda 19 (% 95) vakada saptanırken, kontrol grubunda 8(%100) vakada mevcut bulunmuştur.Plazma hücre varlığı gruplar arasında anlamlı ölçüde farklı saptanmadı(p= 1.00)(Bkz. Tablo 17).

Tablo 18. Makrofajların vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Makrofajlar	Vaka	Kontrol
Pozitif	2(%10)	2(%25)
Negatif	18(%90)	6(%75)
Total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 2 olguda (%10) makrofaj izlenirken, kontrol grubunda 2 olguda(%25) makrofaj izlendi.Vaka grubunda 18 vakada (%90) makrofaj izlenmezken, kontrol grubunda 6 olguda(%75) makrofaj saptanmadı. Vaka ve kontrol grubu makrofaj mevcudiyeti yönünden birbirinden farklı saptanmadı(p=0.55)(Bkz. Tablo 18).

Tablo 19. Lenfoid follikül oluşumunun vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Lenfoid follikül	Vaka	Kontrol
Pozitif	0(%0)	3(%37.5)
Negatif	20(%100)	5(%62.5)
Toplam	20(%100)	8(%100)

Lenfoid follikül oluşumu vaka grubunda hiçbir olguda izlenmezken(%0), kontrol grubunda 3 olguda(% 37.5) pozitif olarak saptandı. Vaka grubunda 20 hastada negatif(%100) iken kontrol grubunda 5 hastada(%62.5) negatif olarak izlendi.Vaka ve kontrol grubu lenfoid follikül oluşumu yönünden anlamlı ölçüde farklı saptandı($p=0.01$, $p<0.01$)(Bkz tablo 19).

Tablo 20. Vakalarda ve kontrol grubunda lenfoid hücrelerin dağılımı ve istatistik analizi.

Değişkenler	**Kontrol Grubu**	**Vaka Grubu**	**P**
Eozinofil			0.328
Yok	-	6 (%30.0)	
1-2	5 (%62.5)	8 (%40.0)	
3-10	2 (%25.0)	2 (%10.0)	

11-30	-	3 (%15.0)	
>30	1 (%12.5)	1 (%5.0)	
Nötrofil			0.381
Yok	-	5 (%25.0)	
1-2	6 (%75.0)	11 (%55.0)	
3-10	2 (%25.0)	3 (%15.0)	
>10	-	1 (%5.0)	
Lenfosit			0.438
21-50	3 (%37.5)	10 (%50.0)	
51-80	2 (%25.0)	7 (%35.0)	
81-120	2 (%25.0)	1 (%5.0)	
>120	1 (%12.5)	2 (%10.0)	
Plazma Hücresi	8 (%100.0)	19 (%95.0)	1.000
Makrofaj	2 (%25.0)	2 (%10.0)	0.555
Lenfoid Folikül Oluşumu	3 (%37.5)	-	0.017

Tablo 21. Kalsifikasyon varlığını vaka ve kontrol gruplarında sayısal olarak dağılımı

Kalsifikasyon	Vaka	Kontrol
Pozitif	8(%40)	0(%0)

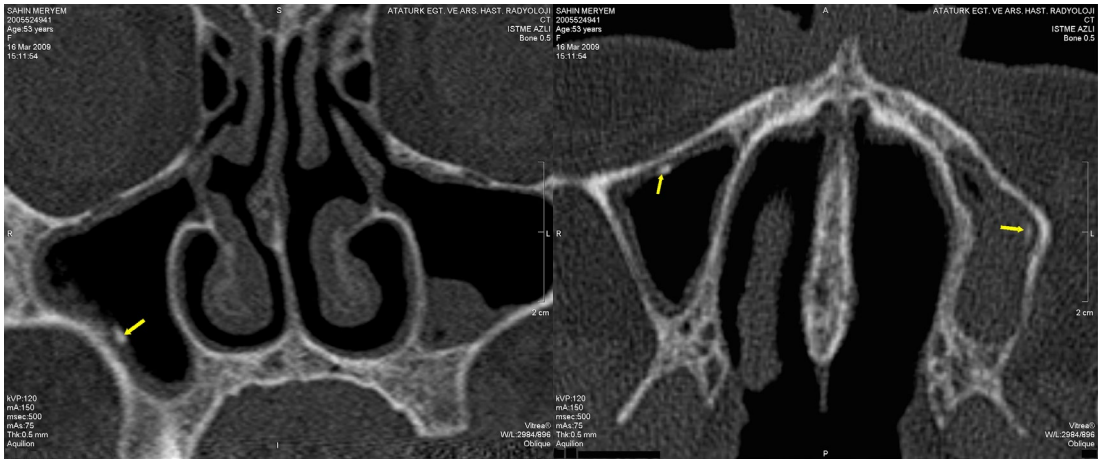
Negatif	12(%60)	8(%100)
Total	20(%100)	8(%100)

Vaka grubunda 8 hastada(% 40) kalsifikasyon pozitif olarak saptanmıştır.Ayrıca, vaka grubunda 12 hastada (%60) kalsifikasyon izlenmezken, kontrol grubunun tümünde kalsifikasyon yoktur. Kalsifikasyon varlığı gruplar arasında anlamlı oranda farklı saptanmadı(p= 0.63)(Bkz. Tablo 21).

Tablo 22. BT ve Patolojik Kalsifikasyon Yönünden Olguların Dağılımı

		BT	
Patoloji	Yok	Var	Toplam
Yok	11 (%57.9)	1 (%5.3)	12 (%63.2)
Var	4 (%21.1)	3 (%15.8)	7 (%36.8)
Toplam	15 (%78.9)	4 (%21.1)	19 (%100.0)

Ayrıca hastaların BT'si kalsifikasyon için incelenmiş ve toplam 4 olguda BT'de kalsifikasyon saptanmıştır. Patolojide kalsifikasyon saptanan olgu sayısı ise 8'dir.Olguların dağılımlarına bakarak patolojik kalsifikasyon ile BT'de kalsifikasyon yönünden istatistiki olarak anlamlı uyum bulunmadı. (K=0.379 ve p=0.075)(Bkz. Tablo 22). Patolojide görülen mikrokalsifikasyonların hepsi BTde görülmemektedir(Bkz. Resim 11,12)



Resim 12. Koronal ve aksiyal BT kesitlerinde Bilateral Maksiller Sinüs duvarlarında kalsifikasyon gösteren mukozal kalınlaşmalar (okla gösterilmiş). Jorgensen sınıflmasına göre Grade 1 opaklaşma izlenmektedir.



Resim13. Jorgenson sınıflamasına göre Grade II maksiler sinüs patolojisi

Fig 14. Submukozal bezlerde dilatasyon, bezler içerisinde kalsifikasyon, perivasküler lenfosit,bazal membran kalınlaşması

Fig 15. Şiddetli ödem ve kalsifikasyon görülen bir vaka(X100, H-E).

Tablo 23. Konjesyonun vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Konjesyon	Vaka	Kontrol
Pozitif	6(%30)	7(%87.5)
Negatif	14(%70)	1(%12.5)
Total	20(%100)	8(%100)

Konjesyon varlığı vaka grubunda 6 hastada(% 30), kontrol grubunda 7 hastada(% 87.5)pozitif olarak saptanmıştır.Vaka grubunda 14 olguda(%70), kontrol grubunda 1 olguda(%12.5) konjesyon izlenmemiştir. Vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı oranda farklı saptanmıştır(p= 0.01)(Bkz. Tablo 23).

Tablo 24. Lenfatik dilatasyonun vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Lenfatik dilatasyon	Vaka	Kontrol
Pozitif	18(%90)	8(%100)
Negatif	2(%10)	0(%0)
Total	20(%100)	8(%100)

Lenfatik dilatasyon vaka grubunda 18 vakada(% 90), kontrol grubunda 8 vakada(%100) pozitif olarak saptandı.Vaka grubunda 2 (%10), kontrol grubunda 0(%0) lenfatik dilatasyon izlenmedi. Lenfatik dilatasyon mevcudiyeti gruplar arasında anlamlı oranda farklı saptanmamıştır(p= 1.00)(Bkz. Tablo 24).

Tablo 25. Ödemin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Ödem	Vaka	Kontrol
Pozitif	15(%78.9)	8(%100)
Negatif	4(%21.1)	0(%0)
Total	19(%100)	8(%100)

Ödem,vaka grubunda 15 hastada(% 78.9), kontrol grubunda 8 vakada(%100) pozitif olarak saptandı.Vaka grubunda 4 hastada(%21) kontrol grubunda 0 (%0) hastada ödem görülmedi. Ödem varlığı gruplar arasında anlamlı oranda farklı saptanmadı(p= 0.285)(Bkz. Tablo 25).

Tablo 26. Polipleşmenin vaka ve kotrol gruplarında dağılımı

Polipleşme	Vaka	Kontrol
Pozitif	5(%26.3)	2(%25)
Negatif	14(%73.7)	6(%75)
Total	19(%100)	8(%100)

Polipleşme, vaka grubunda 5 hastada(% 26.3), kontrol grubunda 2 hastada(% 25) pozitif olarak saptandı. Vaka grubuna 14(%73), kontrol grubunda 6 olguda(%75) polip izlenmedi. Polipleşme gruplar arasında anlamlı oranda farklı saptanmadı(p= 1.00)(Bkz.. tablo 26).

Tablo 27. Patolojik evrelemenin vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

Patolojik Grade	Vaka	Kontrol
Hafif	4(%20)	0(%0)
Orta	14(%70)	3(%37.5)
Şiddetli	2(%10)	5(%62.5)
Total	20(%100)	8(%100)

Patolojik evreleme yapıldığında; vaka grubunda 4 vakada(%20) hafif, 14 vakada(%70) orta, 2 vakada (%20) şiddetli olarak patolojik gradeler saptandı. Kontrol grubunda 0 vakada(%0) hafif, 3 vakada (% 37.5) orta, 5 vakada (% 62.5) şiddetli patolojik grade saptandı.Patolojik evreleme gruplar arasında anlamlı oranda farklı saptandı(p=0.01)(Bkz. Tablo 27).

Tablo28. BT grade patolojik grade karşılaştırma tablosu.

		BT	
Patoloji	Grade 1	Grade 2	Toplam
Grade 1	3 (%15.0)	1 (%5.0)	4 (%20.0)
Grade 2	6 (%30.0)	8 (%40.0)	14 (%70.0)
Grade 3	0 (%0)	2 (%10.0)	2 (%10.0)
Toplam	9 (%45.0)	11 (%55.0)	20 (%100)

Ayrıca, Vaka grubunda BT evrelemesi ve patolojik evreleme karşılaştırıldığında patolojik grade ile BT grade gruplar arasında anlamlı derecede ilişkili bulunmadı(p=0.178)(Bkz. tablo 28).

Tablo 29. Kalsifikasyon, Konjesyon, Lenfatik Dilatasyon, Ödem, Polipleşme, Patolojik Evrelemeye Göre Olguların Dağılımı ve istatistik analizi

Değişkenler	**Kontrol Grubu**	**Vaka Grubu**	**p**
Kalsifikasyon	-	8 (%100)	0.063

Konjesyon	7 (%87.5)	6 (%30.0)	0.011
Lenfatik Dilatasyon	8 (%100)	18 (%90.0)	1.000
Ödem	8 (%100)	15 (%78.9)	0.285
Polipleşme	2 (%25.0)	5 (%26.3)	1.000
Patolojik Evreleme			0.013
Hafif	-	4 (%20.0)	
Orta	3 (%37.5)	14 (%70.0)	
Şiddetli	5 (%62.5)	2 (%10.0)	

12. TARTIŞMA

Sinüzit ve OME birlikteliğine ait literatürde pek çok örnek görmekteyiz. Hoshaw ve Nickman 166 ventilasyon tüpü takılan çocuğun %43'ünde radyografik maksiler sinüzit rastlamışlar(29Hoshaw TC, Nickman NJ Sinüsitis and otitis in children.Archives of Otolaryngology(1974) 100:194-195.).Grote ve Kuypers 1252 orta kulak efüzyonu olan çocuğun %47'sinde maksiler sinüzit bulmuşlardır. Orta kulak effüzyonu saptanan hastaların %82'sinin başarılı bir sinüzit tedavisi ile kaybolduğunu izlemişlerdir(30Grote JJ, Kuypers W. Journal of Laryngology and Otology(1980)94:177-183). Draf ve Shultz ventilasyon tüpü takılan çocuk ve erişkinlerin %20'sinden fazlasında radyolojik olarak sinüzit saptamışlardır. Bu bulgular indirekt teşhis prosedürlerine ve sinüzit otit ilişkisi indirekt delillere dayanmaktadır. Endoskopik aletlerin kullanılması ile birlikte otolaringologların paranazal sinüs hastalalıklarını değerlendirmesi, patofizyolojisi ile ilgili kavramlar ve tedaviler revize edilmiştir. Paranazal sinüsler, ostiumları, östaki ağzı direkt olarak izlenmiş ve sinüs kulak patolojileri hakkında direkt bilgiler vermiştir(31Draf W, Schulz P.Insertion of ventilatory tubes into the middle ear: results and complications. A seven year review Annals of OtologyRhinologyand Laryngology(1980)89(suppl68)303-307). Finkelstein ve ark.(4) KRS ve OME olan 148 hastayı incelemişlerdir. 95'inde OME olmadan KRS, 24'ünde sinüzit olmadan OME, 29'unda hem sinüzit ve OME izlemişler.29 hastada sinüzit ve otit ilişkisi incelemişler. Endoskopik olarak sinüs ostiumlarına ve östakiye bakmışlardır. Oniki hastada normal muayenede görülmeyen ancak endoskopik olarak

pürülan akıntı görmüşlerdir. Dört hastada orifisleri ödemli olarak izlemişler, torus tubarus ve salpingofarenjial kıvrımlarda ödem ve hiperemi izlemişlerdir. OME'nin sinüs hastalıklarının bir prezantasyonu oldukları ayrı bir antite olmadığını öne sürmüşlerdir. OME olan hastaların sinüzit , sinüziti olan hastaların ise OME yönünden incelenmesini önermişlerdir.(Finkelstein)(4)

Sinüzit OME birlikteliğine örnekler çoğaltılabilir. Chang ve ark. çeşitli çalışmalarında sinüzit OME birlikteliği %5-60 arasında değişmektedir(18 Hong CH). Hong ve ark.'nın bir çalışmasında; adenotonsillektomi yapılan 520 hastanın PNS serilerini ve timpanometrilerini incelemişler. Seksen(%15.4) OME ve sinüzit birlikteği saptamışlardır. Sinüzit olanlar ve olmayanlar arasında östaki disfonksiyonunu anlamlı olarak farklı saptamışlardır(p=0.03). Mills(32) OME'li 240 çocukta sinüs radyografisi çekmişler, 67(%28)'inde sinüslerde anormallik saptamışlardır. Ancak 18 çocuk takip edilememiş ve çalışma dışı kalmıştır. Bu opasitelerin 16(%7)sinde sinüs lavajı ile enfeksiyonu desteklemişlerdir. Bu çalışmada antral yıkama pozitif olan 16 çocukta aynı tarafta OME saptamışlardır.

Östaki tüpü orta kulak ve nazofarinks arasında tubal bir bağlantıdır.Tensör veli palatini ve levator veli palatini kasları ile yutkunma sırasında aktif olarak açılır.Temel görevi orta kulağın ventilasyonudur ve çevre basıncı ile orta kulak basıncını dengeler. İkinci görevi mukosilier drenaj ve orta kulağın korunmasından sorumludur. Üçüncü görevi ise koruyuculuk görevidir. ET disfonksiyonu kronik orta kulak hastalıklarının oluşumunda rol oynar ve fonksiyonel durumu orta kulak cerrahisinin uzun dönem başarısında fikir verir.(33OrtapamukH, Korkmaz H, Öztürk Z, Saylam G, Dursun E, Eryılmaz A.Turk J Med Sci 2008:38(6):549-554. Çocuklarda allerji, sinüzit ve üst solunum yolları enfeksiyonu ödem ve iritasyon nedeni ile östaki tüp fonsiyonunu bozarak EOM neden olurlar(18Hong CK, Park DC) Fujita ve ark.(34) 10-20 yaşlardaki medikal tedaviye dirençli OME olan 83 adolesan ve kontrol grubu olarak 4-9 yaş arası 108 EOM hastası ile yaptıkları çalışmada vaka grubunda %31 yüksek tubal açılma basıncı saptamışlardır. Kontrol grubunda %84 normal açılma basıncı izlenmiştir.Yutkunma esnasında aktif tüp fonksiyonu her iki gruptada benzer olarak bozulduğu saptanmıştır. Paranazal sinüzit vaka grubunun %49'unda izlenirken, kontrol grubunda %78 sinüs patolojisi saptanmıştır. Bu çalışma neticesinde dirençli EOM iki gruba ayrılmaktadır:1. grupta östakide belirgin disfonksiyon ve diğer grupta östakide

hafif disfonksiyon ve beraberinde üst solunum yolları enfeksiyonu bulunan klasik EOM'dir. Gimenez ve ark. kronik otit nedeni ile timpanoplasti yapılan 58 hastada mukosilier transport süresi ve basınç eşitleme testleri yapmışlar. Bunlar testler sırası ile sakkarin testi ve tubal manometridir. Başarı elde edilen 30 hastanın 15'inde (%50) mıkosilier transport süresi 0-20dk, başarısız olunan 22 hastanın 12'sinde(%54) mukosilier transport süresi >90dk olarak saptanmıştır. Ayrıca, çalışmada mukosilier transport ile tubal dengeleme yeterliliği arasında direkt bir ilişki saptanmıştır.(35). Chao ve ark.(36) 25 kolestatomlu KOM hastasından operasyon esnasında ve 5 normal kadavradan protimpanumdan biopsiler alıp, elektron mikroskopisi ile incelemişler.Kolestatomlu kulaklardan alınan biopsilerde sili hücrelerin azalmış olduğunu saptamışlardır. Kulak hastalıklarının gelişimi ve timpanoplastinin başarısında östaki tüpünün normal fonksiyon göstermesi önemlidir. Normalde hiçbir klinik bulgusu olmayan bu sinüs opasitelerinin sinsi ve kronik inflamasyonu acaba östakinin nazofarengeal ağzını irite ediyor mu? Bu sorunun cevabı bu çalışmadan sonra yapılacak çalışmalarla netlik kazanabilir.

Silent otitis media terimi ilk kez 1980 yılında Paparella ve ark. tarafından ortaya atılmış bir kavramdır.Sağlam kulak zarı arkasında, orta kulak ve mastoidin mukoperiosteumunda değişik histopatolojik bulgular ile karakterize devam etmekte olan infeksiyon ve inflamasyonu anlatmak için kullanılmıştır. Paparella ye ark.'a göre hastada klinik olarak OM tablosu olmasa bile, orta kulaktaki histopatolojik değişiklikler devam ediyor olabilir. Ancak, gizli (masked, latent) ya da sessiz (silent) olarak nitelendirilebilecek infeksiyon ve inflamasyon bulguları olmadan bir hastalık süreci orta kulak veya mastoid mukozasında devam ediyor olabilir. Paparella ve ark'nın düşüncesine göre, antibiyotik kullanımı otitis media sürecini değiştirmiştir. Antibiyotik ile infeksiyon baskılanmakta ve mukozadaki değişiklikler kısmen rezorbe olmaktadır. Ancak, orta kulak ve mastoid mukoperiosteumundaki inflamatuar reaksiyon, granülasyon dokusu, timpanoskleroz, kolesterin granüloma, kolesteatoma. inklüzyon kistleri, kolesterin kistleri, kemikçik nekrozu, vs gibi histopatolojik değişiklikler devam etmektedir. Mukozal ödem yuvarlak hücre infiltrasyonu ve titrek tüylerin kaybolması reversible histopatolojik değişikliklerdir; Akut infeksiyonun tekrarlaması halinde zaman içerisinde sonlanırlar. Normal bir iyileşme ile sonlabilecekleri gibi, timpanoskleroz ya da kemikçik nekrozu gibi hastada iletim tipi işitme kaybı yapan sekellere neden

olabilirler. Buna karşın, granülasyon dokusu, osteit ve kemik erimesi, kolesterin kristalleri irriversible değişikliklerdir ve zaman içerisinde mukozal patoloji çok daha ciddi klinik tablolara (akut mastoidit, intratemporal ve ekstratemporal komplikasyonlar) dönüşebilir. Ayrıca, kolesterol granüloma, timpanoskleroz, adeziv otit, retraksiyon poşları (RP) ve kolesteatom ortaya çıkabilir. Pek çok hastada, ciddi bir orta kulak infeksiyonu öyküsü olmadan ortaya çıkan timpanosklerozlar ya da sağlam kulak zarı arkasında saptanan timpanosklerozlar ya da kemikçik nekrozları silent otitis medianın sık rastlanan sekelleridir. Silent OM'lar başlığı altında yer alan hastalıklardan, klinik ve histopatolojik bulguları ile masked(latent) mastoidit ve kolestrol granülomu özellik arz etmektedir. Masked(latent) mastoidit normal bir orta kulağa karşın mastoid boşlukta osteit ile seyreden bir enfeksiyon demektir. Bu olgularda konvansiyonel radyografi ve BT kemik erimesini göstermek bakımından yeterli bir inceleme metodu değildir. Kemik erimesinin tomografik bulgu vermesi için kemik matriksinin %30-50sinin tahrip olması gereklidir. Bu zamana kadar komplikasyonlar ortaya çıkması olasılık dahilindedir. Masked mastoidit düşünülen olgularda, technetium-99 ile kemik sintigrafisi yapılması halinde daha tatminkar sonuçların alınması mümkündür. İnfeksiyon sonucunda ortaya çıkan yeni kemik dokusu oluşumu sırasında technetium-99 normalden %15 daha fazla tutulmaktadır. Kolestrol granülomu ise aerasyon bozukluğunun bir sonucu olarak orta kulak ve mastoid mukozasında oluşan yabancı cisim reaksiyonudur. Kolestrol granülomunda granüler tipte bir mastoidit mevcuttur. Paparella ve ark göre silent OM; effüzyonlu OM ile KOM tipleri ve OM sekel ve komplikasyonları arasında bir geçiş şeklidir(10).

KRS tanımı subjektif bilgiye dayanır. Bu bilgiler endoskopi, nazal smear ve BT gibi objektif bilgilerle desteklenirse önemlidir. KRS tanımını semptoma dayalı olarak uyan hastalar antibiyotik tedavisine alınırlar(Kutluhan ve ark)(37)1996'da Amerikan KBB Baş boyun akademisi (AAO-HNS) ve Amerikan Rinoloji Derneği semptomların durumuna göre hastalık tanısının konabileceği belirtmiştir.

Tablo30.RS tanısı ile ilişkili semptomlar

Major	Minör
Fasial ağrı/basınç	Başağrısı

Yüzde konjesyon/dolgunluk Burun tıkanıklığı Pürülan burun akıntısı/renksiz postnazal akıntı Hiposmi/anosmi Anterior nazal muayenede pürülan akıntı Ateş(akut RS'de)	Ateş Halitozis Yorgunluk Diş ağrısı Öksürük Kulak ağrısı/basınç/dolgunluk

Buna göre 2 major kriter, veya iki minör bir major kriter mevcudiyeti hastalık tanısı koymak için yeterlidir. 2003'de bu kriterlere fizik muayene bulguları ve BT inceleme de girmiştir(9). Rinosinüzit semptomlarını tanımlamak için 20 maddeden oluşan SNOT-20 skorlaması(20-Item-Sinonasal Outcome Test) ve KRS Takip(Chronic Rinosinüsitis Survey(CSS) hasta takip ve analizinde kullanılabilir(38,39,40).

Sinüs hastalıklarında radyolojik görüntüleme klinik muayene bulgularını tamamlayan, tedavi sonuçlarını değerlendirmede ve hastalığı evrelendirmede hekime yardımcı olan cerrahi tedavi için sinüs anatomisi ve çevre yapılarla ilişkisi konusunda ayrıntılı bilgi veren bir yöntemdir.Ucuz ve teknik olarak kolay olmaları nedeni ile önceleri ile sıklıkla kullanılan direkt grafiler akut enfeksiyon bulgularını hava-sıvı seviyesini göstermede yararlı olsalarda KRS hastalığının uzanımını göstermede yetersiz kalmaları, osteomeatal kompleks hakkında yeterli bilgi vermemeleri nedeni ile günümüzde oldukça kısıtlı kullanılmaktadır.Sinüs hastalılarını değerlendirmede BT altın standart görüntüleme yöntemidir.Kemik dokular, yumuşak dokular, hava ve sıvı ile dolu boşlukları ayrıntılı bir şekilde ortaya koyar. Paranazal sinüs BT etkilenen sinüsleri ve hastalığın yaygınlığını gösterir. KRS'de BT bulgularının yaygınlığını gösteren çeşitli evreleme sistemleri vardır. Harvard , Kennedy, Lund-Mackay Friedman, Jorgensen bunlardan birkaçıdır(38,39)

KRS tanısında son 10 yılda, sinüs BT'nin sinüs hastalıklarının saptanmasında önemli bir modalite olması asemptomatik sinüzit varsayımını gündeme getirmektedir. KRS paranasal sinüsleri 12 hafta veya daha uzun süredir ilgilendiren inflamatuar bir hastalıktır. KRS yüzde basınç ve ağrı, burun tıkanıklığı, pürülan burun akıntısı, koku almada değişiklikler, pürülan akıntı ve ateş gibi enfeksiyon bulguları, başağrısı, ağız

kokusu, yorgunluk, diş ağrısı, öksürük, kulakta basınç hissi gibi semptomlarla seyreder.Tanıda bu bulgular yerli olmamakta, nazal endoskopi ve PNS BT ile birlikte değerlendirilmektedir. Klinik gözlemler, objektif sinüzit bulgularının nazal endoskopi ve PNS görüntüleme ile her zaman paralellik göstermediğini desteklemektedir(41). Witkoff ve ark.(41) sinüzit yönünden asemptomatik olan grupta %3 pozitif BT bulgusu, başağrısı ile başvuran akut semptomatik grupta %5.5 pozitif BT ve kronik semptomatik grupta %64 pozitif BT bulgusu saptamışlardır. Havas ve ark.(42) 666 asemptomatik erişkin hastada %42.5 1 veya daha fazla sinüste anormallik saptamışlardır. Çalışmamızda asemptomatik sinüzit saptanan hastaların opasitelerinin inflamatuar değişikliklerini histopatolojik olarak incelenmektedir.Literatürde daha önce asemptomatik sinüzit hastalarının incidental opasitelerinin histopatolojik incelemesine ait bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda, KOM nedeni ile opere edilen asemptomatik fakat rastlantısal Temporal BT'de maksiler sinüslerde mukozal kalınlaşma ve kısmi opaklaşma gibi bulguları olan hastalardan alınan sinüs biopsi örnekleri; sinüzit tanısı almış hastaların maksiller sinüs biopsileri ile histopatolojik olarak karşılaştırılmış ve kulakta sessiz seyreden otitler gibi sinüslerde de asemptomatik sinüzit olduğu çalışmamızda histopatolojik parametreler kullanılarak ilerdeki paragraflarda her bir parametre ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Sinüslerin yüzey epitel tabakası, pesudostratifiye kolumnar epiteldir ve çoğu zaman yoğun inflamasyona rağmen intaktır.Yüzey epitelinin inflamasyona iştiraki ile yüzey epiteli boyları daha kısa olan basal hücrelerle yer değiştirir ve yüzey düzensizliği ortaya çıkar(43). Johanson, Fukami ve ark.(44,45) maksiler sinüs ostiumunun kapatıp, maksiler duvar antrostomisinden Streptokokus pneumonia mikroorganizmalarını kaviteye ekilince; mukozal ödem, granülosit, ve epitelde yer yer metaplastik değişiklikler ve erozyon oluştuğunu saptamışlar.Kutluhan ve ark. deneysel akut maksiler sinüzit oluştukları çalışmada da 1. haftada antibiyotik verilmeyen gruptaki farelerin maksiler sinüs biopsilerinde ödem, sil kaybı, ülserasyon ve inflamatuar hücre infiltrasyonu izlemişlerdir(Kutluhan46) Hinni ve ark.(47) maksiler ostiumu tıkayıp, burun çatısından maksiler sinüse ulaşarak patojenik bakteri inokule etmişler, mukosal sili hücrelerin %86 azaldığını rapor etmişler. Berger ve ark.(43) rapor ettikleri 11 akut rinosinüzitli hastanın histopatolojik bulgularında etkilenen sinüslerin mukozalarında inflamatuar değişiklikler bulmuşlardır. Birçok kesitte lamina propria tabakasında güçlü

inflamatuar reaksiyon olmasına rağmen sinüsün epitelyal tabakasının intakt olduğunu rapor etmişlerdir. Lamina propria tabakasında ödem, nötrofil, lenfoplazmositer iltihap sıklıkla görülmüştür. Diğer taraftan KRS, histopatolojik olarak mukozal kalınlaşma, epitel tabakada destrüksiyon, goblet hücrelerinde hiperplazi, subepitelyal fibrozis, ve dirençli inflamasyonla karakterizedir(48-49-50). Chan ve ark.(51) yaptıkları çalışmalarda KRS'li erişkinlerde KRS'li çocuklara oranla daha çok görülen epitel bütünlüğünü; eozinofillerin az sayıda olmasına ve epitel hasarına eozinofillerin yol açtığı hipotezine bağlamışlardır. Aynı çalışmada 19 KRS'li çocukta epitel bütünlüğünü intakt epitelin tüm epitelin uzunluğuna oranını alarak yüzde olarak hesaplamış ve %70 bulmuşlar. 5 erişkin KRS'li hastada ise intakt epitelin yarısını alarak; %25 oranında bulmuşlardır. Akut sinüsitin aksine , KRS'de sanki astım krizi sonrası bronş mukozasının dökülmesi gibi, yüzey epitel tabakası aşırı oranda bütünlüğünü kaybetmektedir.(43). Bizim çalışmamızda; epitel bütünlüğü vaka grubunda %94.4, kontrol grubunda %62.5 intakt olarak bulundu. İnsidental opasitelerden alınan biopsiler kontrol grubu ile mukayese edildiğinde her ikisinde epitel bütünlüğü yönünden anlamlı bir fark saptanmadı.

Üst solunum yollarında mukus goblet hücreleri ve seromüköz bezlerden üretilir. Burun ve alt solunum yolları ile karşılaştırılınca; normal sinüslerde mukus üretimi oldukça düşüktür. Birçok otör(52,53,54,55) kronik inflamasyonda maksiler sinüste goblet hücrelerinin arttığını bulmuştur. Toss, Mogenson ve ark. ise 38 hastada 47 maksiller sinüste yaptıkları çalışmalarında KRS'de goblet hücre yoğunluğunda normal mukoza ile karşılaştırınca KRS'de azalma bulmuşlardır(56). Fakat submukozal bez yoğunluğunu 6 kat daha fazla bulmuşlardır. Ortalama goblet hücre yoğunluğu trakeada 120 hücre/alan, orta kulakta 8 hücre/alan ve maksiler sinüste 172 hücre/alandır. Kronik bronşitte trakeada(180 hücre/alan) ve sekretuar otitte(138 hücre/alan) goblet hücreleri artar. Her iki hastalıkta mukozada kronik inflamasyon vardır, fakat KRS'deki kadar aşırı değildir. KRS'de normal sinüs mukozası ile karşılaştırılınca goblet hücreleri pek artmaz. Bunun nedeni; KRS'de goblet hücre oluşumunun polip formasyonu ve epitel nekrozu ve rejenerasyonu sonucu az olmasıdır(56-57-58). Bizim çalışmamızda vakalarda >20 goblet hücresi 2 (%11) vakada, 11-20 goblet hücresi 3(%16.7) vakada, 3-10 goblet hücresi 9(%50) vakada , <3 goblet hücresi 4 (%22) vakada saptandı , kontrol grubunda >20 goblet hücresi 1 (%12.5) vakada, 11-20 goblet hücresi 1(%12.5) vakada,

3-10 goblet hücresi 1(%2.5) vakada, <3 goblet hücresi 5(%62.5) bulundu. İstatistiksel olarak, her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir(p=0.238). Bu da insidental opasite saptanan asemptomatik hastalarda, kronik bir enflamasyon olduğunu göstermektedir.Goblet hücre sayısı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla numerik olarak daha fazla izlenmektedir.Ancak; asemptomatik insidental doku örneklerinde ki inflamasyonun kontrol grubuna oranla şiddetinin daha hafif olduğu kanaatine varılmıştır.

PNS'ün kronik enfeksiyonunda mukozal epiteldeki morfolojik değişiklikler silier membranda şişme, birleşik sil oluşumu, epitel hücrelerin dökülmesi ve metaplastik değişiklikler ve en son aşama skuamöz metaplazi olarak sıralanabilir(Bkz. şekil 15) Bu durum mukozal epitel yapısı ve silier aktiviteyi etkiler(26). Stierna ve ark. 11 adet normal, 17 adet rekürren sinüzit, 19 adet ameliyatta pürülan akıntısı olmayan sinüzit ve 12 adet pürülan akıntısı olan sinüzit vakalarındandan biopsiler almışlar ve histolojik olarak incelemişlerdir. Non pürülan ve pürülan akıntısı olan gruplarda 2'şer; toplam 4 KRS'li hastada skuamöz metaplazi saptanırken diğer gruplarda saptanmadı(59). Bu örneklerde displazi mevcut değildi. Buna rağmen, skuamöz metaplazi prekanseröz olabilecek bir lezyondur. Sakai maksiler sinüs kanseri olanların %80'inde kronik maksiler sinüzit hikayesi saptadı. Japonlarda maksiler sinüs kanserindeki azalmanın kronik maksiler sinüzitin prevelansında azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.(59). Wilma ve ark. FESS sonrası nüks olan grup ile FESS sonrası nüks olmayan hastaların biopsilerini incelediler. FESS sonrası nüks yapan grupta 6 hastada skuamöz epitel saptanmasına rağmen diğer grupta skuamöz epitel izlenmedi(58). Bizim çalışmamızda, vaka grubunda skuamöz epitel izlenmezken, kontrol grubunda 1 vakada (%12.5)skuamöz metaplazi saptandı. Ayrıca, vaka ve kontrol gruplarında skuamöz metaplazi bulunması yönünden anlamlı farklılık saptanmadı(p=0.32). Bizim vaka serilerimizde metaplazi saptanmaması KRS'nin çok şiddetli ve uzun süreli olmadığını göstermektedir.

Resim16. KRS'de sili epitelde görülen değişiklikler

Doku yeniden şekillenmesi (tissue remodelling) dinamik bir süreçtir ve ekstrasellüler makriksin yıkımı ve tekrar yapımı ile giden, normal rekonstrüksiyon yada patolojik bir şekillenme ile sonuçlanabilen bir süreçtir. Bu süreç epitel hücreleri, fibroblastlar ve diğer inflamatuar hücrelerden salınan MMP(matriksmetaloproteinaz)'lar tarafından oluşturulur.Düşük düzeylerde MMP-8 ve MMP-9'un üst havayolları inflamasyonunu tetiklediği ve KRS'de BM kalınlaşması ve epitel erozyonuna neden olduğu bulunmuştur(60,61,62). Chan ve ark.(51) çocuk KRS hastalarında BM 2(1-7)mikron, erişkinlerde KRS'de 12(4-26)mikron median değerlerinde saptadılar. Soler ve ark.(47) BM'ı 147 KRS hastasında; >5mikron 74(%50.3)'ünde, 5-10 mikron 54(36.7)'sinde, 10-15mikron 18(%12.2)'sinde ve >15mikron 1(%0.7)'sinde izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda; vaka grubunda 12 vakada (%60) hiç kalınlaşma saptanmazken, 4 vakada (%20) hafif kalınlaşma(5-10 mikron), 3 vakada (%15) orta derecede kalınlaşma(10-15mikron), 1 hastada (%5) ağır kalınlaşma(>15mikron) saptandı. Kontrol grubunda ise 2(%25) vakada hiç kalınlaşma saptanmadı. 2(%25) vakada hafif, 3(%37.5) vakada orta,1(%12.5) vakada ağır BM kalınlaşması saptandı. Gerek literatür gerekse vaka ve kontrol grubunda şiddetli(>15mikron) BM kalınlaşması sayısı azdır.Bu durumda buna neden olabilecek doku yapım ve yıkımından sorumlu enzim eksiklikleri düşünülmekte ve artan kollajene neden olabilecek matriks metaloproteinaz eksikliği akla gelmektedir.Gelatinaz A ve B olarakta bilinen MMP-2 ve MMP-9 BM'daki kollajen tip 4 ,5, denatüre kollajenleri ve elastini yıkarlar .İnflamatuar hücrelerin aynı zamanda BM'dan geçişinde önemlidirler. BM kalınlaşması, epitel dökülmesi ve epitel metaplazisi alerjik rinitte de tanımlanmıştır ve MMP bunlardan sorumlu tutulmuştur. Steroidler MMP ekspresyon ve salınımını azaltmaktadırlar. Fexofenadin hidroklorid (H1 reseptor antagonisti), in vitro MMP üretimini baskılar. Tranilast yada sodyum kromoglikat gibi membran stabilizatörleri ile alerjik hastalıklarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.BM'nın aşırı kalınlaşmasında allerjik hastalık varlığının araştırılmasının yararı vardır(61). Vaka ve kontrol grubu BM

kalınlaşması açısından birbirinden anlamlı oranda farklı saptanmadı($p=0.110$). Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Eozinofiller granüler sitoplazmalı, iki loblu olup tüm granülositlerin %2-5'ini oluştururlar. Eozinofiller, alerji,astım, parasitik hastalık, granülomatöz bozukluklar, fibrotik ve malign hastalıklarda rol oynarlar. Eozinofilin rol oynadığı nazal hastalıklar ise allerjik rinit, KRS ve nazal polip ve allerjik fungal sinüzittir(63). Meltzer ve ark. tarafından 2004 yılında allerji, immunoloji, otolaringoloji, enfeksiyon hastalıkları ve radyoloji ortak toplantısı ile tasarlanan bir klasifikasyonda KRS 3 bölüme ayrıldı: Polipli olanlar olmayanlar, eozinofil veya diğer inflamasyon özellikleri olanlar ve olmayanlar, mukusta fungal hif bulunup bulunmayanlar. Konferanstaki üyeler eozinofilin KRS'deki önemini vurgulamışlardır. KRS hastalarında sinüs mukozasının histopatolojik çalışmasında birçok erişkin hastada eozinofil infiltrasyonu gösterilmiştir(64). Polip hastalarının %80'inde eozinofilik rinosinüzit izlenir (39) ve eozinofilik rinosinüzitlerde IL-5, GM-CSF, IL-3, RANTES artmış olarak bulunması eozinofilik inflamasyonu gösterir. KRS'nin en şiddetli formu nazal polipozistir. 1999'da Panikau ve ark.(65) tarafından Mayo klinikte eozinofillerin KRS ve nazal polip patogenezinde rolü vurgulandı. Eozinofilin KRS hastalarının mukusunda yoğun bulunduğunu ve bunların mukusta bulunan hiflere karşı immunolojik reaksiyonla oluştuğunu öne sürdüler. Granüle katyonik proteinler ve diğer mediatörler epitel hasarı ve inflamasyona neden olarak gösterildi(50). Bhattacharyya ve ark(66). çalışmalarında KRS nedeni ile FESS yapılan hastaların patolojik spesmenlerinde eozinofil ile CT stage'inin korelasyonunda orta derece bir korelasyon bulmuşlardır($\sigma = 0.62, p<0.01$). 65 hastada 132 patolojik preparatta eozinofil ortalama standart deviasyonu büyük büyütmede 23.4 bulmuşlardır. 12(%18) hastada hiç eozinofil saptamamışlardır. Soler(67) ve ark. 147 KRS hastasından oluşan çalışmalarında; 52 hastanın(%35.4) eozinofilsiz ve polipsiz, 29 hastanın(%19.9) eozinofilli polipsiz; 22 hastanın(%15) eozinofilsiz polipli, 44 hastanın(%29.9) eozinofilli ve polipli olduğunu bulmuşlardır. Akut inflamasyonda eozinofiller önemli miktarda değildir. KRS'li hastalarda eozinofil yoğunluğunu ortalama SD 23.4(32.7)(46). Goldwyn ve ark.(68) doku eozinofilisi ile CT arasında zayıf korelasyon bulmuşlardır(Pearson $r = 0.131$). Mehta ve ark.(69) CT skorları ile kan eozinofil($\sigma=0.45$ %95 güven aralığı,0.33-056) ve sputum eozinofil($\sigma= 0.46$ %95 güven aralığı (0.34-0. 57, $p<0.01$) miktarı arasında korelasyon saptadılar.

Doku eozinofilisi KRS'de kötü prognoz ve polip gelişimine işaret eder(69). Bizim çalışmamızda vaka grubunda eozinofil izlenmeyen 6 hasta(%30), 1-2 eozinofil saptanan 8 hasta(%40), 3-10 eozinofil saptanan 2 hasta %10, 11-30 eozinofil sapatanan 3 hasta %15,>30 eozinofil saptanan 1 hasta(%5) olarak saptandı. KRS grubunda 1-2 eozinofil saptanan 5 hasta(%62.5), 3-10 eozinofil saptanan 2 hasta(% 25), >30 eozinofil saptanan 1 hasta(%12.5) olarak bulundu. Gruplar arasında eozinofil miktarı yönünden anlamlı bir fark saptanmadı($p=0.328$, $p<0.01$). Bulgularımız literatürle paralellik göstermektedir. Literatürde >5 eozinofil doku eozinofilisi olarak tanımlanmaktadır. (67) Kontrol grubunda eozinofil sayısı daha yüksektir, ancak her iki grup istatistiki olarak benzerdir. Sonuçta; İnsidental opasiteler kontrol grubu ile benzerdir ve eozinofillerin KRS'de ve insidental opasitelerde çalışmamızda da benzer nitelikte rol oynadığını izlendi.

Sinüs mukozasında nötrofillerin yoğun olarak izlenmesi akut sinüzit tanısını histopatolojik olarak koydurur. Akut sinüzit çoğunlukla medikal tedavi ile iyileştiğinden, cerrahi sadece komplike ve medikal tedaviye yanıtsız, az vakada uygulandığından bu konuda yeterli histopatolojik veri sağlamak KRS'ye oranla azdır(43). Literatürde daha çok akut sinüzit histopatolojisi ile ilgili veriler hayvan modellerinden elde edilmiştir. Marks(70) S. pneumonia ile kaplı yabancı cisimi buruna koyarak histolojik kesitler elde etmiş, bu kesitlerde özellikle nötrofilden zengin eksüda , mukozal ödem ,lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuar hücrelerle infiltrasyon ve epitelde dejenerasyon izlemiştir. Rudak ve ark.(71) sinüs mukozasının sitokin profilini araştırmışlardır. Akut sinüziti olan hastaların sinüs mukozasında kontrol grubuna kıyasla IL-8 düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. IL-8 nötrofil kemoattraktanıdır ve nazal mukozadan salınır. Akut inflamasyonda, nazal dokuda IL-8 nötrofilleri toplar. Watelet ve ark.(72) FESS sonrası alınan doku örneklerinin incelenmesinde nötrofil, makrofaj, fibrozis ve ödem oluşumu saptamışlardır. Postoperatif dönemde hem KRS hem nazal polip hastalarında 1 ay sonra fibrozisin ve ödemin artış gösterdiğini bulmuşlardır. FESS'ten sonra yara iyileşmesinde nötrofiller doku hasarından sonra oluşan dokunun yeniden şekillenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca çalışmalarında myeloperoksidaz+ nötrofiller ve CD64+ makrofajların ödem oluşumu ile doğru , fibrozis oluşumu ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. Sobol ve ark.(73) 7 kistik fibrozisli erişkin ve 7 KRS erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada; Kistik fibrozisli hasta

grubunda nötrofil sayısını daha yüksek bulmuşlardır. Kistik fibroziste (68.0 ± 2.6) nötrofil, KRS'de (19.5 ± 2.3) nötrofil olarak bulmuşlardır. Bu durumda kistik fibrozisli hastalara intranazal steroide kötü yanıtı açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda, nötrofil yoğunluğu açısından insidental opasitelerden alınan biopsilerdeki nötrofil sayıları ve FESS sonrası KRS'li hastaların sinüs mukoza doku örneklerindeki nötrofil sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p= 0.381$, $p>0.01$). İnsidental opasitelerdeki nötrofil bulunmayan 5 hasta (%25), 1-2 nötrofil olan 6 hasta(%55), 3-10 nötrofil olan 3 hasta (%15), >10 nötrofil 1 hastada (%5) olarak saptandı. KRS'li hastalarda nötrofil saptanmayan hasta yokken, 1-2 nötrofil olan 6 hasta(%75), 3-10 nötrofil 2 hastada (%25), >10 nötrofil ise hiç saptanmadı. Vaka ve kontrol grubunda nötrofiller yoğun olarak izlenmektedir. Kontrol grubunda hiç >10 üzeri nötrofil yoktur. Vaka grubumuzda 1 hastada (%5) >10 nötrofil vardır . Bu hastada Kistik fibrosis, silier diskinezi yönünden araştırılabilir. İstatistiki olarak incelendiğinde gruplar arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı($p=0.55$). Bu da insidental opasitelerin KRS grubuna benzerliğini desteklemektedir.

Kandaki lökositlerin %10'u monositlerdir. Kandaki monositler dokulara girerler ve makrofajlara dönüşürler. İnflamasyonun 12. saatinde, nötrofillerden sonra dokuda belirirler ve uzun süre dokuda kalırlar. Monositler kronik inflamasyondan sorumludurlar. Sitokin, kompleman (74) nitrik oksid ve reaktif nitrojen ara ürünleri salgılar. T hücre cevabını uyarırlar ve fagositoz yaparlar. Soler ve ark.(67) 147 KRS hastasında yaptıkları çalışmada 6 hastada (%4.1) makrofaj saptadılar. Bizim çalışmamızda, insidental opasite saptanan grupta makrofaj 2 hastada (%10) pozitif kontrol grubunda 2(%25) pozitif olarak saptandı.Kronik enflamasyondan sorumlu olan makrofajlar her iki grupta bulunması kronik enflamasyon lehine yorumlanmıştır ve sonuçlarımız literatürle paralellik göstermektedir.

Lenfositler, KRS'de sinüs mukozasında karakteristik bulgulardan biridir. İnsan bağışıklık sistemi lenfositlerden salınan immunmodülatör sinyallarla düzenlenen kompleks biyolojik bir sistemdir. Lenfosit immunregülasyonunda bozukluk olan bazı hastalıklarda KRS sıklıkla gözlenir. T hücreleri maksiler sinüs mukozasında baskın hücre tipidir. Nishimoto ve ark.(75) çalışmalarında supressor/sitotoksik (CD8) oranını helper/ inducer(CD 4) oranından daha yüksek bulmuşlardır. Oysa ki ,CD4+ hücre oranı kanda ve barsak lamina propriasında daha fazladır. Bu tezat anormal olan bir bağışıklık

yanıtını gösterir. T hücreleri çeşitli mediatörler salarak humoral imuniteyi de kontrol ederler. Soler ve ark.(67) 147 KRS hastasından oluşan, klinik bulgular ve histopatolojik bulguların ilişkisini araştıran çalışmalarında lenfosit ortalamasını 298±370.3 olarak buldular. Plazma hücre sayısını ise ortalama 32.9±49.4 buldular. Klinik bulgularla eosinofiller arasında korrelasyon bulunurken, lenfosit ve plazma hücreleriyle korrele olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca, aynı çalışmada %100 lenfosit varlığı ve %93.3 plazma hücre varlığı saptamışlardır. Westrin ve ark.(76) yaptıkları çalışmada fare maksiler sinüsüne B. Fragilis inoküle etmişler, 8-12 hafta sonra plazma hücre yoğunluğu olduğunu saptamışlardır. B fragilis poliklonal B hücre aktivasyonu yaptığı için plazma hücreleri yoğun olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızda, sırası ile lenfosit sayısı ve plazma hücre sayıları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p=0.438$, $p=1.00$, $p<0.01$). Vaka grubunda; 10-21 lenfosit 10 vakada(% 50), 51-80 lenfosit 7 vakada(% 35), 81-120 lenfosit 1vakada (% 5) ve >120 lenfosit 2 vakada %10 olarak saptandı. Kontrol grubunda 21-50 lenfosit 3 vakada(%37.5), 51-80 lenfosit 2 vakada(%25), 81-120 lenfosit 2 vakada(%25), >120 lenfosit 1 vakada %12.5 olarak saptandı. Plazma hücreleri vaka grubunda 19 hastada(%95) pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 8(%100) hastada pozitif olarak saptandı. Lenfositler kronik inflamasyonun spesifik hücreleridir. Vaka ve kontrol gruplarımızda değişen yoğunluklarda izlenmektedir. Plazma hücreleri de her iki grubumuzda mevcuttur. Çalışmamızda incelediğimiz bu iki parametre de insidental opasitelerin sessiz seyreden bir sinüzit olduğunu desteklemektedir.

Lenfoid foliküller mukozal immün sistemin diğer bir bileşenidir. İleum ve jejenumda bulunan lenfoid follikül toplulukları olan Peyer plakları gibidirler. Gastrontestinal, respiratuar ve genitoüriner mucosada dağılmışlardır. Mukoza ile ilgili lenfoid doku(MALT) olarakta bilinirler.Lenfoid folliküllerde lenfoepitel, sublenfoepitel, parafolliküler ve folliküler alanlar olarak incelenebilir. Lenfoid folliküller immunolojik olarak aktive olan germinal merkezlerinde dendritik hücre ve B hücre etkileşimi ile plazma hücre yapımına neden olurlar. Lenfoid folliküller KRS'de mukozal bağışıklıktan ve sürekli lokal inflamasyondan sorumludur. Tsurumaru ve ark. 27 KRS vakasından 40 sinüs mukozal biopsisi almışlardır. Bunlardan 15'si(%48.4) primer veya sekonder lenfoid follikül içermekte imiş(77). Marks ve ark. farelerde yaptıkları deneysel akut sinüzitte sinüs mukozasında dağınık hipertrofik lenfoid folliküller saptamışlardır. Bu

folliküller yüzey mukozası direkt temasta ve silli epitelde tümseklik oluşturmaktaymışlar. Yüzeyle temasta olan lenfoid folliküllerden sinüs lümenine lökosit salındığını görmüşlerdir.(43-70) Bizim çalışmamızda lenfoid follikül oluşumu vaka grubunda hiçbir olguda izlenmezken, kontrol grubunda 3 olguda(% 37.5) pozitif olarak saptandı. Vaka ve kontrol grubu lenfoid follikül oluşumu yönünden anlamlı ölçüde farklı saptandı($p=0.01$, $p<0.01$).Lenfoid follikül oluşumu 20 insidental opasiteden alınan mukoza örneklerinde KRS grubundan farklıdır. Ancak lenfoid folliküller KRS'de mutlaka beklenen bir bulgu değildir.

Sinüslerde kalsifikasyon çoğunlukla inflamatuar ve malign hastalıklarda izlenmektedir. Sinüs kalsifikasyonu aspergillus olmak üzere fungal sinüzitte yaygın olarak bulunur. Sinüs kalsifikasyonu nonfungal inflamatuar sinüs hastalıklarında da rastlanabilir. Yoon ve ark.(60) çalışmasında sinüs kalsifikasyonu nonfungal sinüzitte 471 hastanın 16'sında(%3) görülürken, fungal sinüzitte 39 hastanın 20'sinde(%51) izlenmiştir. Fungal sinüzitte kalsifikasyonlar sinüs kavitesinin merkezinde yerleşirken, nonfungal sinüzitte periferinde yerleşirler. Yoon ve ark(78) çalışmasında fungal sinüzitlerin %95'inde santral lokalizasyonlu, nonfungal sinüzitlerin %81'inde periferal yerleşimli imişler. Bizim çalışmamızda izlenen kalsifikasyonların tümü periferal yerleşimli idi. Yoon ve ark çalışmasında nodüler ve lineer tip kalsifikasyonlar hem fungal hemde nonfungal tip sinüzitte izlenmiştir. Punktat kalsifikasyonlar fungal sinüzitte %50 oranında, düzgün kontürlü yuvarlak yumurta kabuğu gibi olan kalsifikasyonlar ise nonfungal tipte %19 oranında izlenmişler. Bizim vakalarımızdaki kalsifikasyonlar lineer ve nodüler tipte kalsifikasyonlardı. Bizim çalışmamızda kalsifikasyon insidental opasitelerden alınan biopsi örneklerinde ve KRS hastalarından FESS sırasında alınan biopsilerde birbirinden anlamlı ölçüde farklı çıkmadı($p=0.063$). İncidental opasitelerden alınan örneklerde kalsifikasyon 20 hastanın 8(%40)'ında mevcut iken, kontrol grubundaki hastalarının hiçbirinde saptanmadı. İncidental opasitelerde saptanan kalsifikasyonlara eşlik eden herhangi mantar hifine histopatolojik olarak rastlanmadı. KRS hastalarının hiçbirinde kalsifikasyon çıkmaması bizi bu vakalarda mantar enfeksiyonundan uzaklaştırıyor. İnsidental opasitelerden alınan biopsilerde %40 kalsifikasyon saptanması ve bunların periferal yerleşimli olmaları ve lineer ve nodüler patern göstermeleri non fungal kronik sinuzit lehinedir. Çalışmamızda BT'de her kalsifikasyonu göremediğimiz sonucuna vardık. Vaka

grubunda BT'de kalsifikasyon %21.1 iken, patolojide kalsifikasyon %36.8'dir. Hem patolojisi hem BT'si pozitif olan vaka yüzdesi %15.8'dir. Vaka grubumuzda histolojik kalsifikasyon ile BT'de kalsifikasyon arasında korelasyon saptanmamız belkide vaka sayısının azlığından ve biopsi yerinin değişkenliğinden kaynaklanabilir(Bkz Şekil 16).

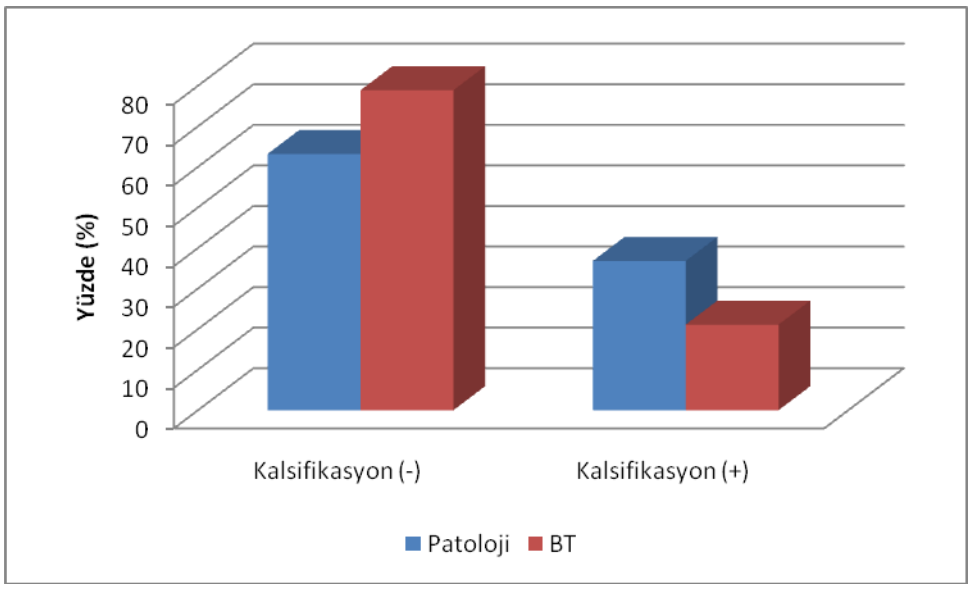
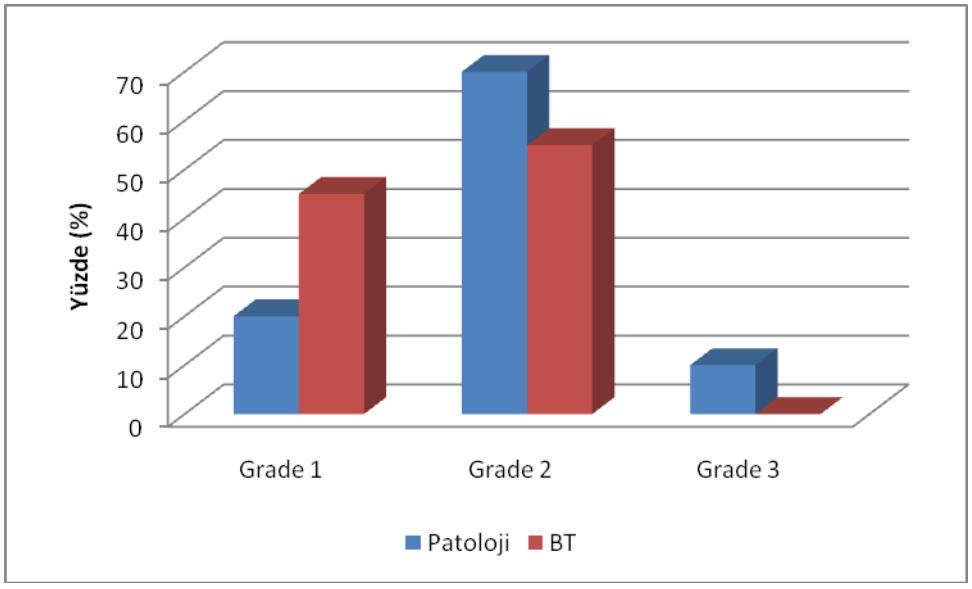


Fig 17. BT'de ve histolojik kalsifikasyon dağılım grafiği.

KRS'de submukozal bezler artış gösterir. Normal sinüslerde median yoğunluk 0.2 bez/mm2) iken KRS'de yaklaşık (Tos'un yaptığı çalışmada) 6 katına çıkmıştır. Kronik inflamasyonda yeni bez oluşumu ile bez yoğunluğu artar. Normal tubulo-alveolar olan yapı ile patolojik olan tubuler basit veya kısa bezler veya birkaç dalı olan uzun tüpler ortaya çıkar. Bazı bezler aktif olup subepitelyal kist halini alır ve içi respiratuar epitelle döşeli olabilir. Aciniler dilate olabilir; bu da çok çalıştığının göstergesidir(56). Chan ve ark.(51) 19 pediatrik KRS hastasında yaptıkları çalışmada submukozal bezleri hiç olmayan 7 hasta(%36), birkaç tane olan 7 hastada(%36) ve çok sayıda olan 3 hasta(%28) bulunurken; 5 erişkin KRS hastasının tümünde çok sayıda submukozal bez izlendiler. Bizim çalışmamızda vaka grubunda 6 hastada(%30) hiç izlenmezken, 6 hastada(%30) birkaç adet, 8 hastada(%40) çok sayıda izlenirken kontrol grubunda birkaç tane izlenen 2(% 25) hasta, çok sayıda izlenen 6(%75) hasta olarak saptandı.

Gruplar birbirinden anlamlı ölçüde farklı saptanmadı(p= 0.089). Gruplarda istatistiksel olarak benzerdir. Bulgular asemptomatik insidental doku örneklerinin sinüzit olduğu lehinedir.

KRS'de salınan mediatörler ödem, konjesyon, lenfatik dilatasyon gibi histomorfolojik bulgulara neden olurlar.Ödem oluşumu inflamatuar hücre infiltratına göre değişir. Eozinofil, lenfosit, nötrofil, makrofaj , mast hücresi, sitokinleri içeren birçok mediatör(IL-1,IL-6,IL-8, IL-3 ;TNF-alfa, GM-CSF, ICAM-1, MPO, ECP) kemokinler (RANTES ve EOTAKSİN) KRS'de tanımlanmıştır(79). Ödem kontrol grubunda tüm hastalarda izlenirken, vaka grubunda %78.9 oranda izlendi. Gruplar birbirinden anlamlı olarak farklı saptanmadı. Soler ve ark. çalışmalarında %77.6 hastada ödem izlediler(67). Literatürde KRS'de lenfatik dilatasyona ve konjesyona ait bilgi saptanamadı ancak bunlar herhangi bir dokuda inflamasyonda olmasını beklediğimiz parametrelerdir. Konjesyon kontrol grubunda %87.5 iken, vaka grubunda %30 olarak saptandı Bu bulgu istatistiki olarakta iki grup arasında anlamlı oranda farklı olarak saptandı. Konjesyon histopatolojik olarak kapillerin kanla dolu olmasıdır .Genellikle ödem ile birlikte görülür(80). Histopatolojik olarak konjesyon izlemek için kapillerin doku kesitlerinde bulunması gerekir. Kontrol grubundaki hastalarda FESS operasyonu sırasında daha derin biopsiler alınmakta iken, vaka grubunda yüzeyel mukoza biopsileri alınmaktadır. Ameliyat tekniği ile alakalı olarak, kapiller içeren örneğin alınamaması; iki grup arasında konjesyon farkının açıklaması olabilir. Lenfatik dilatasyon ise kontrol grubunda %100, vaka grubunda ise %90 olarak saptanmaktadır. Gruplar birbirleri ile benzerdir.



Şekil 18.Patolojik grade ve BT grade dağılım grafiği

KRS'nin histolojik bulgularu belirgin ödem miksomatöz görünümlü respiratuar epitel ve lamina propriada eozinofil, lenfosit, plazma hücresi gibi inflamatuar hücrelerdir. Hastalığın şiddetine inflamatuar hücrelerin miktarı ile karar verilir .Histolojik spesmende ne kadar çok inflamasyon olursa, makroskopik olarak sinüs mukozası o kadar ödemli ve kalınlaşmış olarak izlenir. Radyolojik değerlendirmede inflamasyon olan mukoza opak olarak izlenir(28). Çalışmamızda 20 insidental sinüs mukozal doku örneğinde %20 hafif şiddette , %70 orta şiddette ve %10 şiddetli inflamasyon izlendi. Kontrol grubunda %37.5 orta, %62.5 şiddetli inflamasyon saptandı. Kontrol grubumuz zaten KRS hastalarından oluşmakta idi.Vaka grubumuzun inflamasyon şiddeti ise daha hafif saptandı.Gruplar birbirinden anlamlı derecede farklı saptandı(p=0.01). Bu bulguda insidental opasatilerin daha az şiddette sinüzit olduğunu göstermektedir.Vaka grubunda BT grade ve patolojik grade ilişkisine bakıldı.BT'de %45 Grade I, %55 Grade II olarak saptandı. Patoloji ile BT arasında grade dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Şekilde de görldüğü gibi patolojik grade BT grade'e göre daha yüksek idi(Bkz şekil 17). Cousin ve ark. çalışmalarında bizim çalışmamız gibi benzer BT gradeleme ve patolojik gradeleme sistemlerini kullanarak BT ile histolojik grade'in korelasyon göstermediğini buldular(28).Biedlingmaier ve ark.(81) KRS hastalarında orta konkada BT grade ile

elektron mikroskopisini karşılaştırdılar. İnflamasyon artıkça BT grade'in arttığını bulmuşlardır.

Nazal polipozis multifaktöryel bir hastalıktır. Astım, kistik fibrozis, primer silier diskinezi, aspirin duyarlılığı gibi diğer respiratuar hastalıklarla sıklıkla ilişkilidir. Bu hastalıklarla ilişkili nazal poliplerde nötrofilik inflamasyon tarif edilmiştir. Bu durum süregelen inflamasyonla ilişkilidir. KRS'li hastaların %20'sinde fizik muayenede nazal polip izlenmiştir. Polip olmayan KRS'ler hakkında bilgi yetersizdir. Paranazal sinüs ventilasyonunun bozulması, osteomeatal kompleksin tıkanması polip oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Bakteriyel enfeksiyon tartışmalıdır. Nazal polip ve kronik polipsiz KRS kavramları ve bu konuda bilgi eksikliği iki hipotez ortaya çıkmasına neden olmuştur. Birincisi KRS son hali nazal polip olan bir hastalıktır. Diğeri bu iki durum birbirinden farklı hastalık antiteleridir.(82). Benninger ve ark. göre KRS üç gruba ayırmışlardır: Polipli KRS(%20-33), polipsiz KRS(%60-65) ve alerjik fungal sinüzit(AFS)(%8-12). AFS'de polipli KRS ve polipsiz KRS olabilmesi söz konusudur(83). Nazal polip epitel farklılaşmasında modifikasyon, bazal membran kalınlaşması ile doku yeniden oluşumu, ekstraselüler matriks oluşumu, ödem ile karekterize inflamatuar bir hastalıktır. Hayvan deneyleri polip oluşumunun lokalize epitel defektlerinden ekstrasellüler matrikse protrüzyonu ile gerçekleştiğini desteklemektedir. Epitel, stromal ve inflamatuar hücre interaksiyonu polip büyümesini ilerletmektedir(84). Sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri mukozal inflamasyonun devamında ve polip oluşumunda etkilidir. Gen ekspresyonu ve proteolitik spektrumda farklılık nazal polip patogenezine neden olabilir. Bu patogenezde farklılık ve eozinofilin toplanması ve polip oluşumunda farklı mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir(85). Bizim çalışmamızda gruplar birbirinden polip oluşumu yönünden anlamlı olarak farklı saptanmadı.Vaka grubunda 5 hastada polip oluşumu(%26.3), kontrol grubunda 2 hastada polip oluşumu(%25) saptandı. Bulgularımız literatürle polipli ve polipsiz KRS dağılımı yönünden uyumluluk göstermektedir.

Paranazal sinüs ve orta kulağın anatomik, mikrobiyolojik, patofizyolojik benzerlikleri olduğu düşünüldüğünde otitli hastalarda sinüzit; sinüzitli hastalarda otit sorgulanması gerekmektedir. Çalışmamızda, KOM nedeni ile operasyon planlanan asemptomatik fakat rastlantısal kulak BT'de maksiler sinüslerde mukozal kalınlaşma ve kısmi opaklaşma gibi bulguları olan hastalardan alınan sinüs biopsi

örnekleri; sinüzit tanısı almış hastaların maksiller sinüs biopsileri ile histopatolojik olarak karşılaştırılmış ve kulakta sessiz seyreden otitler gibi sinüslerde de asemptomatik sinüzit olduğu neticesine varılmıştır. Bu asemptomatik seyreden KRS adenoidlerde mikrobial kolonizasyona, östaki disfonksiyonuna ve mukosilier transportu bozarak çocuklarda effüzyonlu otit, erişkinde refraktuar kronik otit oluşumunu artırıp ve eradikasyonunu zorlaştırabilir. Hatta timpanoplasti operasyonlarında başarısızlığa neden olabileceği bu çalışma ile ipuçlarını vermiştir.Tabiki revizyon gerektiren timpanoplasti vakalarında bu subklinik sinüzit araştırılması yapılırsa bu teorimiz doğrulanabilir. Sonuç olarak KOM nedeniyle timpanoplasti yapılacak hastanın BT'sinde subklinik sinüzit bulgusu varsa en azından bu çalışmanın sonucu olarak postoperatif dönemde hastanın tedavisine topikal steroid eklenebilir.

13. SONUÇLAR

1. Bu çalışma ile KOM nedeni ile timpanoplasti yapılacak hastalarda subklinik sinüzit olabileceği ve bu hastaların temporal BT'lerinde görülebilen sinüslerinde dikkatli değerlendirilmesi gereği ortaya çıkmıştır.

2. Subklinik seyreden bu sinüs opasitelerinin histopatolojik olarak KRS histopatolojisinden farklı olmadığı ortaya konmuştur.

3.Bu çalışma ile eğer timpanoplasti yapılacak hastada subklinik sinüzit şüphesi varsa bu sinüzitin tedavisinin hastanın postoperatif tedavisi ile birlikte düşünülebilir.

4.Eğer timpanoplasti başarısız olursa bu hastalarda subklinik sinüzitinde araştırılması gereği ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Vartiainen E. Vartiainen J. Hearing Results of Surgery for Chronic Otitis Media Without Cholesteatoma. ENT Journal 1995; 74:166.

2. Mishiro Y. Sakagami M. Takahashi Y. Tympanoplasty with and without mastoidectomy for non-cholesteatomatous chronic otitis media. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2001;258:13-15.

3. Becvarovski Z. Kartush JM. Smoking and Tympanoplasty: Implications for Prognosis and the Middle Ear Risk Index(MERI). Laryngoscope 2005;111:1806-1811.

4. Finkelstein Y. Talmi YP. Rubel Y. Bar-Ziv J. Otitis media with effusion as a presenting symptom of chronic otitis . The Journal of Laryngology and Otology 1989;103:827-832.

5. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Sixth Edition.(1990)William& Wilkins.328-335.

6. Wu DK. Choo DI. Development of the Ear In: J.J.Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery.Sixth Edition. 2003;Ch 2: 25-30.

7. Rice DH. Embryology In: Donald PJ. Gluckman JL. Rice DL. The sinüses. Raven Pres 1995;Ch 2:15-23.

8. Taxy JB. The Upper Respiratory Tract. In: Damjanov I. Linder J. Anderson's Pathology 10 Edition(1996) Part I, Ch 48:1446.

9. Wake M. Takeno S. Hawke M. The Early Development of Sino-Nasal Mucosa. Laryngoscope. 1994;104:850-854.

10. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Kitapevi Ankara 1998;247-355.

11. **Pathology of the Head and Neck Cardesa Antonio.Slootweg Peter Bölüm 2sayfa 40.**

12. **The sinüses(1995)Raven Pres .Ch 2, 15-23.**

13. Çakır N. Burun ve paranazal sinüsler In:Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 1999;153-161.

14. Alexis H. Pathophysiology of sinüsitis. In:Brook I. Sinüsitis From microbiology to management. Taylor&Francis group. 2006; 109-130.

15. Chan Y. Kuhn FA. An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinüsitis. Current Opinion in Otolaryngol Head and Neck Surgery. 2009;17:204-208.

16. Ferguson JF, Johnson JT. Infectious causes of rhinosinüsitis.In:Cummings Otolaryngology Head&Neck Surgery. Ch.50.2005;182-1195.

17. Arıkan OK. Rinosinüzitler Tanıdan tedaviye güncel yaklaşımlar. 2008;16-23.

18. Hong CK. Park DC. Effect of paranasal sinüsitis on the development of otitis media with effusion:Influence of Östaki an tube function and adenoid immunity. Int Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2008;2:1609-1618.

19. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Maragoudakis P, Tzagaroulakis A. Biofilms in Ear, Nose, and Throat Infections:How Important are They? Laryngoscope(2007)117:668-673.

20. Marchisio P. Ghisalberti E. Fusi M. Baggi M. Dusi E. Paranasal sinüses and middle ear infections: what do they have in common? Pediatric Allergy and Immunology.2007;18(Suppl 18):31-34.

21. Nuuutinen J. Torkkeli T. Penttila I. The pH of secretions in sinüsitis and otitis media. The Journal of Otolaryngology. 1993;22(2):79-82.

22. Cohen N. Sinonasal Mucosiliary Clearance in Health and Disease. Annals of Otology, Rhinology& Laryngology. 2006;115(9)Suppl 196:20-26.

23. Karja J. Nuutinen J. Karjalainen P. Mucociliary function in children with secretory otitis media. Acta Otolaryngol. 1983;95:544-546.

24. Cingi C.Altın F. Çaklı H. Entok E. Gürbüz K. CingiE. Scintigraphic evaluation of nasal mucociliary activity in unilateral chronic otitis media. Journal of Laryngology&Otology 2005;119:443-447.

25. Herman P. Yen P. Tu T. Loiseau A. Cassingena R. Pathophysiology of Middle Ear Epithelium: A New Role for Prostaglandin E2. American Journal of Otolaryngology. 1994;15(4): 258-266.

26. Ohashi Y. Nakai Y. Koshimo H. İkeoka H. Esaki Y. Pharyngeal ciliary activity in guinea pigs with otitis media. Arch Otorhinolaryngol. 1988;245:25-27.

27. Birch L. Elbrond O. Mucociliary function in the nasal cavity of children and adolescents with cholestatoma. Clin Otolaryngol 1986;11:159.

28. Cousin N. Har-El G. Li J. Is there a Correlation between radiographic and histologic findings in chronic sinüsitis? The Journal of Otolaryngology 2000;29(3):170-3.

29. Hoshaw TC. Nickman NJ. Sinüsitis and otitis in children. Archives of Otolaryngology. 1974;100:194-195.

30. Grote JJ, Kuypers W. Journal of Laryngology and Otology. 1980;94:177-183.

31. Draf W. Schulz P. Insertion of ventilatory tubes into the middle ear: results and complications. A seven year review. Annals of Otology Rhinology and Laryngology 1980;89(suppl68)303-307.

32. Mills RP. Irani BS. Vaughan-Jones RJ. Padgham ND. Maxillary sinüsitis in chilren with otitis media with effusion. J Laryngol Otol. 1994;108:842-844.

33. Ortapamuk H. Korkmaz H. Öztürk Z. Saylam G. Dursun E. Eryılmaz A. Turk J Med Sci. 2008;38(6):549-554.

34. Fujita A. Honjo I. Kurata K. Refractory Otitis Media with Effusion from view points of Eustachian Tube Dysfunction and Nasal sinüsitis. American Journal of Otolaryngology. 1993;14:3: 187-190.

35. Gimenez F. Marco-Algarra J. The prognostic value of mucociliary clearence in predicting success in tympanoplasty. 1993; 107:895-897.

36. Chao W. Chang S. Ultrastructure of Eustachian Tube Mucosa in Chronic Otitis Media With Cholestatoma. 1996; 17(3): 161-166.

37. Kutluhan A. Kaya Z. Yurttaş V. Kösem M. Sakarya E. İbiloğlu I. Are there any correlation among historic, radiologic, and cytopathologic findings in non-allerjic chronic rhinosinüsitis wihout nasal polyposis? Nigerian Journal of Otolaryngology. 2006;3:2: 45-53.

38. Lund VJ. Kennedy DW. Staging for rhinosinüsitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 117:35-40.

39. Ferguson BJ, Orlandi RR.Chronic hypertrophic rhinosinüsitis and nasal polyposis In: Bailey Byron J. Johnson Jonas T. 2006;Ch 28:393-403.

40. **Kennedy DW. Berger WE. Zinreich SJ. Diseases of the Sinüses Diagnosis and Management. BC, Decker 2000**

41. Witkopf ML. Beddow PA. Revisiting the interpretation of positive sinüs CT findings: A radiological and symptom-based review. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009;140:306- 311.

42. Havas T. Motbey J. Gullane PJ. Prevalence of Incidental Abnormalities on Computed Tomographic Scans of the Paranasal Sinüses. 1988; 114:856-859.

43. Berger G. Kattan A. Acute sinüsitis:A Histopathological and Immunohistochemical Study. Laryngoscope. 2000;110: 2089-2094.

44. Johansson P. Kumplien J. Carlsöö B. Drettner B. Nord CE. Experimental acute sinüsitis in rabbits: a bacteriological and histological study. Acta Otolaryngol(Stockh). 1988; 105:357-366.

45. Fukami M. Norlander T. Stierna P. Westrin KM. Carlsöö B. Nord CE. Mucosal pathology of the nose and sinüses : a study in experimental maxillary sinüsitis in rabbits induced by Streptococcus pneumonia, Bacteriodes fragilis and Staphylococcus aureus. Am J Rhinol. 1993; 7:125-132.

46. Kutluhan A. Uğraş S. Berktaş M. Dilek HF. Akpolat N. İnalkaç E. Possible Value of Nazal Smear in Acute Maxillary Sinüsitis: An Experimental Study. 1997; 117:414-419.

47. Hinni ML. McCaffrey TV. Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinüsitis. Otolaryngol Head Neck Surgery. 1992;107:537-548.

48. Van Nostrand AW, Goodman WS, Pathologic aspects of mucosal lesions of the maxillary sinüs Otolaryngol Clin North Am; 9:21-34, 1976..

49. Harlin SL. Ansel DG. Lane SR. Myers J. Kephart GM. Gleich GJ. A Clinical and pathological study of the chronic sinüsitis: the role of eosinophil. J. Allergy Clin Immnol. 1988; 81:867-875.

50. Hisomatsu K, Ganbo T. Nakazawa T. Cytotoxicity of human eosinophil granüle major basic protein to human sinüs mucosa in vitro. J Allergy Clin Immunol. 1990; 86:52-63.

51. Chan K. H. Abzug MJ. Coffinet L. Chronic rhinosinüsitis in young children differs from adults: A histopathologic study. J. Pediatr. 2004; 144:206-12.

52. Bauer E. Die nominale und pathologische Histologie der Kieferhöhlen Schleimhaut. Mschr Ohrenheilk1963; 94:43.

53. Burton PA. Dixon MF. A comparison of changes in the mucous glands and goblet cells of the nasal sinüs and chronic mucosa. Thorax. 1969 ; 24:180.

54. Greenberg SD. Ainsworth JZ. Comparative morphology of chronic bronchitis and chronic sinüsitis with discussion of ‘’Sinobronchial syndrome’’ South Med J. 1966; 59:64.

55. Lata JS. Schall RF.The histology of epithelium of paranasal sinüses under various conditions. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1934 ;43:945.

56. Toss M. Mogensen C. Mucus production in maxillary sinüsitis. A Quantitative Histopathological Study. Acta otolaryngol (Stockh)1984; 97:151-159.

57. Tos M. Bak PK. Density o goblet cellsin chronic secretory otitis media Findings in a biopsy material Laryngoscope. 1975;85:377.

58. Tos M. Mogensen C. Mucus production in the nasal sinüses. Acta Otolaryngol (Stockhl) 1979;360:172.

59. Stierna P. Carlsöö B. Histopathological Observations in Chronic Maxillary Sinüsitis. Arch Otolaryngol (Stockh)1990; 110: 450-458.

60. Kostamo K. Tervahartiala T. Metalloproteinase Function in Chronic Rhinosinüsitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2007;117:638-643.

61. **Shimizu T. Kanai K. Asanano K. Hisamitsu T. Suzaki H. Suppression of matriks metalloproteinase function in nasal fibroblasts by tranilast, an antiallergic agent, in vitro.**

62. Chen YS. Langhammer Relationship between metalloproteinases MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and IL-5, IL-8 in nasal polyps.Allergy. 2007;62:66- 72.

63. Eliashar R. Levi-Schaffer F. The role of the eosinophil in nasal diseases. Current Opinion in Otolaryngol& Head and Neck Surgery. 2005;13:171-175.

64. Meltzer E. Hamilos D. Hadley J. Lanza D. Marple B. Rhinosinüsitis:Establishing definitions for clinical research and patient care. Otolaryngology Head and Neck Surgery 2004; 131(6):1-62.

65. Ponikau JU. Sherris DA. Kern EB. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinüsitis.Mayo Clin Proc. 1999; 74:877-884.

66. Bhattacharyya N. Darshan KV. Tissue Eosinophilia ic Chronic Sinüsitis Quantification Techniques Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery. 2001;127:1102-1105.

67. Soler Z. Sauer D. Relationship between clinical measures and histopathological findings in chronic rhinosinüsitis. Otolaryngol Head and Neck Surgery. 2009;141: 454-461.

68. Goldwyn BG. Sakr W. Marks SC. Histopathologic analysis of chronic sinüsitis, Am J. Rhinol 1995;9:27-30.

69. Mehta V. Campeau N. Blood and Sputum Eosinophil Levels in Asthma and Their Relationship to Sinüs Computed Tomographic Findings. Mayo Clin Proc. 2008; 83(6):671-678.

70. Marks SC. Acute sinüsitis in the rabbit model:histologic analysis. Laryngoscope1988; 108:320-325.

71. Rudak C. Stoll W. Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinüsitis.Am J. Rhinol 1988; 81: 867-875.

72. Watelet JB. Demetter CC. Wound healing after paranasal sinüs surgery : neutrophilic inflammation influences the outcome. Histopathology. 2006;48: 174-181.

73. Sobol S. Christodoulopoulos P. Manoukian J. Hauber H. Cytokine Profile of Chronic Sinusitis in Patients with Cystic Fibrosis Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1295-1298

74. Busquets JM. Hwang PH. Nonpolypoid Rhinosinüsitis: Classification, diagnosis and treatment In:Bailey Byron J. Johnson Jonas T. 2006;Ch 29:405-427.

75. Nishimoto K. Ukai K. Lymphocyte subsets of maxillary mucosa in chronic inflammation. Acta Otolaryngol(Stockh) 1988;106: 291-298.

76. Magnus KM. Carlsöö B. Stierna P. Mucosal fine structure in experimental sinüsitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:639-645

77. Tsurumaru Nippon Jibiinkoka Kaiho 1996; 99(11):1662-75.

78. Yoon JH. Na DG. Calcification in chronic maxillary sinusitis:Comparison of CT Findings with Histopathologic Results. AM J Neuroradiology. 1999;20: 571-574.

79. Thomas M. Yawn B. EPOS Primary Care Guidelines:Europian Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinüsitis and Nasal polyps 2007- a summary Primary Care Respiratory Journal. 2008;17(2):79-89.

80. Mitchell RN. Hemodynamic disorders, thromboembolic disease and shock In:Robbins and Contran Pathologic Basis of Disease(2005)7thedition.Ch 4.122.

81. Biedlingmaier JF. Trifillis A. Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates. Otolaryngol Head Neck Surgery 1998;118:504-511.

82. Rudak C. Sachse F. Alberty J. Chronic rhinosinüsitis- need for further classification? Inflammation Research. 2004;53: 111-117.

83. Benninger MS. Ferguson BJ. Hadley JA. Adult chronic rhinosinüsitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surgery. 2003;12(Suppl):1-32.

84. Lechapt- Zalcman E. Coste A. Increased expression of matriks metalloproteinase-9 in nasal polyps. Journal of Pathology. 2001;193:233-241.

85. Regina F. Guerreiro S. Inflammatory genes in nasal polypozis. Current Opinion in otolaryngology Head and Neck Surgery. 2008;16(1):18-21.

16.EKLER

	Yaş	Cinsiyet	yüzey epitel bütünlüğü	yüzey epitel goblet hücreleri	skuamöz metaplazi	BM	eo	pl	nötr	lenfo	kalsif	bezler	lenfoid foll	lenfatik dilat	konjesyon	mph	ödem	polipleşme
1/HŞ	37	E	0	0	0	1	3	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0
2/YT	48	E	0	1	0	0	0	1	0	2	1	1	0	1	0	0	0	0
3/KB	13	K	0	3	0	0	2	1	1	4	0	0	0	0	0	1	0	0
4/BK	57	E	0	0	0	1	3	1	1	1	0	3	0	1	0	0	1	1
5/MY	18	E	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
6/MŞ	57	K	0	2	0	1	1	1	0	1	0	2	0	1	1	1	1	1
7/ED	51	E	1		0	0	1	1	0	4	0	0	0	1	0	0		
8/FA	16	E	0			0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0
9/SY	28	K		1		0	2	1	1	2	1	2	0	1	1	0	0	0
10/AK	50	K	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0
11/MÖ	19	K	0	1	0	0	0	1	3	1	1	1	0	1	0	0	1	0
12/TŞ	52	E	0	2	0	0	1	1	1	2	1	0	0	1	0	0	1	0
13/SÖ	40	E		3		0	0	1	2	1	0	2	0	1	1	0	1	0
14/ÖÇ	24	E	0	1	0	3	0	1	2	3	0	2	0	1	0	0	1	0
15/AA	48	K	0	2	0	2	1	1	1	2	0	3	0	1	0	0	1	1
16/ME	61	K	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0
17/YT	30	E	0	1	0	1	1	1	2	2	0	1	0	1	0	0	1	0
18/EE	49	K	0	1	0	2	3	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1
19/BY	19	E	0	1	0	2	4	1	1	1	0	2	0	1	1	0	1	1

20/HT	24	K	0	0	0	0	1	1	1	2	0	2	0	1	0	0	1	0

İsim	yüzey epitel bütünlüğü	yüzey epitel goblet hücreleri	skuamöz metaplazi	BM	eo	pl	nötr	lenfo	kalsif	bezler	lenfoid foll	lenfatik dilat	konjesyon	mph	ödem	polipleşme	patolojik grade
3826	0	0	0	2	1	1	1	2	0	3	0	1	1	0	1	0	3
1512	0	0	0	2	1	1	1	3	0	3	0	1	0	0	1	0	3
4230	1	2	1	1	2	1	1	3	0	2	1	1	1	1	1	0	3
662	1	0	0	0	1	1	2	4	0	1	1	1	1	1	1	0	3
7416	0	0	0	0	4	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	2
499	1	1	0	3	2	1	1	1	0	2	0	1	1	0	1	1	2
11327	0	3	0	1	1	1	2	2	0	3	1	1	1	0	1	0	3
7002	0	0	0	2	1	1	1	1	0	3	0	1	1	0	1	0	2

EK-3

İsim	BT grade	patolojik grade
1/HŞ	2	1
2/YT	1	1
3/KB	2	2
4/BK	1	2
5/MY	1	1
6/MŞ	2	2
7/ED	2	3
8/FA	2	2
9/SY	1	2
10/AK	2	2
11/MÖ	2	2
12/TŞ	2	2
13/SÖ	1	2
14/ÖÇ	2	2
15/AA	1	1
16/ME	1	2
17/YT	2	3
18/EE	2	2
19/BY	1	2

EK-4

İsim	Histopatolojik kalsifikasyon	BT'de kalsifikasyon
1/HŞ	0	0
2/YT	1	1
3/KB	0	0
4/BK	0	0
5/MY	1	0
6/MŞ	0	1
7/ED	0	0
8/FA	1	0
9/SY	1	1
10/AK	1	0

11/MÖ	1	0
12/TŞ	1	
13/SÖ	0	0
14/ÖÇ	0	0
15/AA	0	0
16/ME	0	0
17/YT	0	0
18/EE	1	1
19/BY	0	0
20/HT	0	0

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında İçel'in Tarsus ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Şehitishak İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Adana Anadolu Lisesinde tamamladım.1999 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesi Patoloji A.B.D'dan uzmanlığımı aldım. Temmuz-2005 de Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.