

Preoperatif Tek Doz Metilprednizolon Asetat Tedavisinin Nazal Polipler Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Investigation on the Effect of Preoperative Single Dose Methylprednisolone Acetate Therapy in Nasal Polyps

*Dr. Necmi ARSLAN, **Dr. Sibel TOKSOY BAŞTİMUR, *Dr. Eren TAŞTAN,
*Dr. Münir DEMİRCİ, ***Dr. Müzeyyen Hesna ASTARCI, *Dr. Erhan ARSLAN

* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği,
** Yenimahalle Devlet Hastanesi, KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği,
*** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Nazal polip etyopatogenezi halen tam olarak ortaya konulabilmiş değildir. Tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Medikal tedavide öncelikli tercih edilen kortikosteroidler olsa da mevcut yan etkileri sistemik kortikosteroid kullanımını kısıtlamaktadır. Çalışmamızın amacı tek doz sistemik kortikosteroid tedavisinin nazal polip üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Anterior rinoskopik muayene ile nazal polip saptanan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyondan 10 gün önce tek doz 40 mg metil prednizolon uygulandı. Operasyon esnasında alınan polip spesmenleri patolojik incelemeye gönderildi. Hastalara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası spesmenler Hematoksilen Eozin, PAS (Peryodic Acid Schiff), MUC5AC, MMP-9 (Matriks metalloproteinaz-9) ile boyandı ve aynı patolog tarafından objektif ve kalitatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tek doz metil prednizolon kullanımı sonrasında stromal ödem ve vaskülarizasyonda azalma, glandüler proliferasyonda artış olduğu izlendi. PAS ile boyanma derecesi incelendiğinde, tedavi sonrasında boyanma şiddetinde artış olduğu görüldü. Bu bulgular istatistik olarak da anlamlı idi. MUC5AC ile boyanan poliplerde incelenen parametrelerde ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişimin olmadığı görüldü. MMP-9 ile boyanan spesmenler incelendiğinde ise tek doz metil prednizolonun nazal poliplerde yüzey epiteli bazal tabakasının boyanmasında anlamlı olarak azalmaya yol açtığı izlendi.

Sonuç: Nazal poliplerde preoperatif tek doz metil prednizolon kullanılması; steroidlerin olası istenmeyen etkilerini azaltabileceği gibi; tüm goblet hücrelerinde PAS(+) mukus üretimini artırır ve muhtemelen nötral glikoproteinlerde bir artışa yol açar. Diğer yandan glandüler proliferasyonda artışa, anjiyenez ve stromal ödemde azalmaya neden olur. Ayrıca nazal polip dokusunda yüzey epiteli bazal tabakasında MMP-9 üretimini azaltır. Bu durum polipoid dokunun yerini normal mukozanın almaya başladığının bir delili olabilir.

Anahtar Sözcükler

Nazal polip; metilprednizolon; histokimyasal boyama; immünohistokimyasal boyama

ABSTRACT

Objective: Etiopathogenesis of nasal polyps has not yet been clearly identified. Medical and surgical treatment options are available in its treatment. Although corticosteroids are the ones preferred primarily in medical treatment, the present side effects restrict their systemic use.

The purpose of our study is to investigate the impact of single dose systemic corticosteroid treatment on nasal polyp.

Material and Methods: Thirty patients who were diagnosed with nasal polyps on anterior rhinoscopy were included in the study. Single dose intramuscular 40 mg methyl prednisolone has been administered 10 days prior to the operation. Polyp specimens obtained during the operation have been sent to the pathologic examination. Pretreatment and posttreatment specimens of patients have been stained with Hematoxyline Eosine, PAS (Periodic Acid Schiff), MUC5AC, MMP-9 (Matrix metalloproteinase-9) and have been assessed objectively and qualitatively by the same pathologist.

Results: After single dose methyl prednisolone administration, decrease in stromal edema and vascularisation, and increase in glandular proliferation have been observed. The examination of staining degree with PAS showed that there was an increase in staining strength after treatment. These findings were statistically significant. In the parameters examined in polyps stained with MUC5AC, it has been seen that no significant change has taken place before and after treatment. When specimens stained with MMP-9 have been examined, it has been observed that the single dose methyl prednisolone treatment has resulted in a significant reduction in staining of basal layer of surface epithelium in nasal polyps.

Conclusions: Administration of a single dose methyl prednisolone preoperatively in nasal polyps; may reduce possible undesired effects of steroids, increases PAS(+) mucous secretion of Goblet cells and probably may increase the neutral glycoproteins, as well. On the other hand, it causes an increase in glandular proliferation and a decrease in angiogenesis and stromal edema. Moreover, in nasal polyp tissue, in the surface epithelial basal stratum, it reduces MMP-9 generation. These data may indicate development of normal mucosa instead of polypoid mucosa.

Keywords

Nazal polyp; methylprednisolone; histochemical staining; immunohistochemical staining

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 30.04.2011

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 04.04.2012

≈

Yazışma Adresi

Dr. Erhan ARSLAN

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Ankara

E-posta: drarslanerhan@hotmail.com

GİRİŞ

Nazal polip (NP), nazal mukozanın skuamoz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi ve fibrozisi ile karakterize bir hastalıktır. Hemen daima iki taraflı, üzeri düzgün mukozayla kaplı, soluk renkli, nispeten ağrısız, üzüm salkımı şeklinde iyi huylu ödematöz kitlelerdir. Genel olarak toplumda nazal polipozis görülme oranı %2-4 civarındadır.¹

Poliplerin çoğu orta meatus ve etmoid bölgeden köken aldıkları için histopatolojik olarak polip epiteli burun mukozasına benzer özellikler gösterse de bazı farklılıklar olabilir. Bu farklılıkların en önemlileri glandüler yapı ve sayısı ile inflamatuvar hücre infiltrasyonudur.²

Nazal polip tedavisinde medikal ya da cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Medikal tedavide öncelikle topikal kortikosteroidler tercih edilir. Topikal kortikosteroid tedavisi alan hastalarda tedricen azaltılan dozlarda sistemik kortikosteroidler de tedaviye eklenebilir. Medikal tedavide kortikosteroidler dışında kullanılacak birtakım ajanlar da olmakla birlikte henüz etkinlikleri tam olarak kanıtlanmamıştır.^{3,4} Günümüzde nazal polipozis tedavisinde uygulanan cerrahi tedavi modeli endoskopik sinüs cerrahisidir.⁵

Çalışmamızda; biyopsi sonucuna göre nazal polip tanısı konularak opere edilen hastalarda, operasyon öncesi ve sonrası polip dokularında histokimyasal ve immünohistokimyasal değişikliklerin preoperatif almış oldukları tek doz metilprednizolon asetate tedavisinden etkilenimlerinin ne olduğu ve fark bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

GEREK VE YÖNTEMLER

Aralık 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB polikliniğine burun tıkanıklığı şikayeti ile başvuran ve anterior rinoskopik muayene ile intranasal kitle saptanan, kitleden alınan biyopsi sonucu ‘nazal polip’ olarak rapor edilen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kistik fibrozis, primer silier diskinezi, Samter’s sendromu ve sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgulara çalışmanın amacı anlatılarak yazılı onayları alındı ve çalışma hastane etik kuruluna uygun bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların öncelikle hikayeleri alınıp rutin KBB muayeneleri yapıldı. Tüm has-

talardan, preoperatif poliklinik şartlarında pantokainli lokal anestezi eşliğinde ve ameliyat esnasında, mümkün olduğunca orta meatus ve etmoid bölgedeki polip dokusundan patolojik örnekleme yapıldı. Materyaller %10 formaldehit solüsyonunda fiks edilerek parafinize edildi. 4 µm kalınlığında kesitler hazırlanarak H&E, PAS, MUC5AC, MMP-9 boyamaları usulüne uygun yapıldı. Preop ‘nazal polip’ olarak rapor edilen hastalara, tek doz im 40 mg metilprednizolon asetate (Depomedrol®, Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, ABD) enjeksiyonundan 10 gün sonra lokal anestezi eşliğinde Messerklinger tekniğiyle endoskopik sinüs cerrahisi uygulandı. Bu süreç içerisinde hiçbir hastaya topikal ya da oral kortikosteroid verilmedi.

Örneklerin Değerlendirilmesi

Tüm örnekler ışık mikroskobu altında x100 büyütmede aynı patolog tarafından değerlendirilerek sonuçlar tabloya işlendi.

H&E ile boyanmış örneklerde stromal ödem, glandüler proliferasyon ve vaskülarizasyon, PAS, MUC5AC ve MMP-9 için ise boyanmanın derecesi değerlendirildi. Değerlendirme sonuçları boyanma şiddeti açısından 0: boyanma yok, 1:hafif (kesit alanının %25’ten azında boyanma izleniyor), 2:orta (kesit alanının %25-75’inde boyanma izleniyor), 3:ağır (kesit alanının %75’ten fazlasında boyanma izleniyor) şeklinde rapor edildi.

PAS ve MUC5AC ile boyanmış örneklerde yüzey epitelinde bulunan glandlar ve submukozal glandlarda boyanmanın varlığı ayrı ayrı belirtildi. Kesitlerde submukozal glandlara rastlanmadığında ‘yok’ olarak rapor edildi.

MMP-9 ile boyanmış preparatların incelenmesinde yüzey epiteli, vasküler bazal membran, inflamatuvar hücreler, matrix ve yüzey epitel bazal tabakası ayrı ayrı değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama ± standart sapma, boyanma şiddetleri için (PAS derece ve MMP-9 bazal tabaka hariç) ortanca (minimum-maksimum) olarak, PAS derece ve MMP-9 bazal tabaka için ortanca (25-75.) yüzdeler şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası boyanma şiddetinde anlamlı değişimin görülüp görülmediği Wilcoxon İşaret testi ile boyanma insidansındaki değişimin önem-

liliği ise McNemar testi ile değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 6'sı kadın (%20), 24'ü erkek (%80) 30 nazal polip hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 44.6 ± 12.3 (18-73) idi.

Nazal polipte kortikosteroid enjeksiyonu öncesine göre H&E ile boyanan preparatlardaki glandüler proliferasyon skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış görüldürken ($p=0.004$) stromal ödem ve vaskülarizasyon skorlarında anlamlı azalma mevcuttu ($p=0.002$ ve $p<0.001$) (Tablo 1) (Resim 1,2).

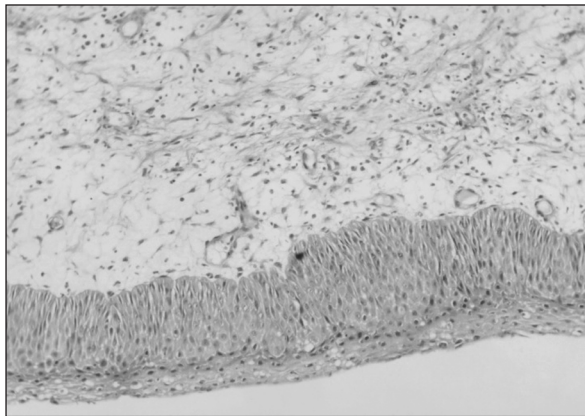
Fibroblast ve Skuamöz metaplazi 3, Eozinofil ve vaskülarizasyon 1, stromal ödem, glandüler proliferasyon, PMNL 0 boyanma şiddetinde değerlendirilmiştir.

Glandüler proliferasyon 3 boyanma şiddetinde değerlendirilmiştir.

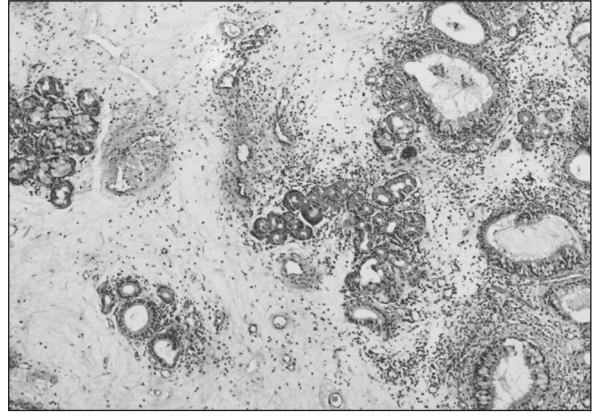
Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası h&e markerinin komponentlerine ait boyanma şiddeti bulguları [ortanca (minimum-maksimum) değerleri].

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p ^a
H&E Stromal Ödem	2(1-3)	1 (0-3)	0.002
H&E Glandüler Proliferasyon	0 (0-3)	1 (0-3)	0.004
H&E Vaskülarizasyon	2 (1-3)	1(0-3)	<0.001

^a Wilcoxon İşaret testi.



Resim 1. Tedavi öncesi H&E ile boyanan polip kesitinin genel görünümü (x200 büyütme). Fibroblast ve Skuamöz metaplazi 3, Eozinofil ve vaskülarizasyon 1, stromal ödem, glandüler proliferasyon, PMNL 0 boyanma şiddetinde değerlendirilmiştir.



Resim 2. Tedavi sonrası H&E ile boyanan polip kesitinin genel görünümü (x100 büyütme). Glandüler proliferasyon 3 boyanma şiddetinde değerlendirilmiştir.

PAS, nötral glikoproteinleri gösteren histokimyasal boyamadır. PAS ile boyanan kesitlerde tedavi ile boyanma derecesinde meydana gelen değişime bakıldığında kortikosteroid sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttu ($p=0.020$). PAS ile boyanan kesitlerde yüzeysel glandlarda boyanma varlığı araştırıldığında kortikosteroid sonrası tüm hastalarda boyanma mevcuttu. Aynı şekilde PAS ile boyanan kesitlerde submukozal glandlarda boyanma varlığı araştırıldığında hem ilaç öncesi hem ilaç sonrası kesitlerinde submukozal gland görülebilen hasta sayısı 17 idi ve karşılaştırma ancak bu 17 hasta üzerinden yapılabildi. PAS boyamasına göre tedaviye bağlı olarak yüzeysel tabakada ve submukozal glandlarda boyanma insidanslarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0.005$) (Tablo 2, Resim 3,4).

Yüzeysel epitelinde boyanma 0, submukozal glandlarda 3 şiddetinde değerlendirilmiştir.

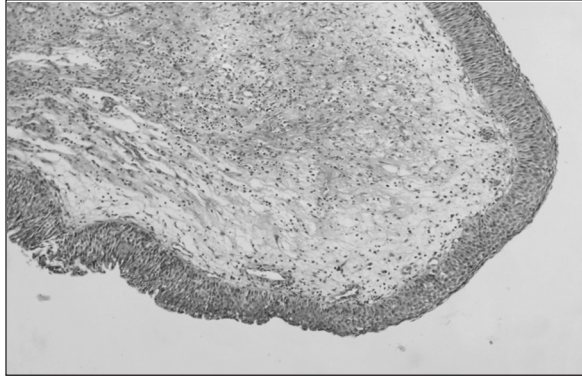
MUC5AC, insan havayollarında sekrete edilen müsin genlerinden birinin ürünüdür ve esas müsin olarak kabul edilir. MUC5AC ile boyanan kesitler incelendiğinde epitel yüzeysel tabakası boyanma skorlarında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.060$). Submukozal glandlarda boyanma incelendiğinde hem ilaç öncesi hem ilaç sonrası kesitlerinde submukozal gland görülebilen hasta sayısı 17 idi ve karşılaştırma ancak bu 17 hasta üzerinden yapılabildi. İlaç öncesine göre sonrasında boyanma skorlarında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.234$) (Tablo 3).

MMP-9, ECM elemanlarının yıkımını sağlayan bir endopeptidazdır. MMP-9 ile boyanan kesitlere bakıldığında hemen tüm hastaların hem ilaç öncesinde hem sonrasında yüzeysel epitel, vasküler bazal membran ve

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası PAS markerinin komponentlerine ait bulgular [Boyanma derecesi için ortanca (25.-75.) yüzdelik değerleri; Glandlar için boyanma mevcut olan olgu sayısı ve yüzdesi].

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
PAS Derece	3 (1,75-3)	3 (3-3)	0.020 ^a
PAS Yüzeyel gland	29 (%96,7)	30 (%100)	1.000 ^b
PAS Submukozal gland	12 (%70,6)	17 (%100)	0.063 ^b

Wilcoxon İşaret testi, ^a McNemar testi.



Resim 3. Tedavi öncesi PAS ile boyanan polip kesitinin genel görünümü (x100 büyütme). Yüzey epitelinde boyanma 1 şiddetinde değerlendirilmiştir. Kesitte submukozal glandlar izlenememektedir.



Resim 4. Tedavi sonrası PAS ile boyanan polip kesitinin genel görünümü (x100 büyütme). Yüzey epitelinde boyanma 0, submukozal glandlarda 3 şiddetinde değerlendirilmiştir.

inflamatuvar hücre boyanması açısından ortalama 3 şiddetinde ya da 3 şiddetine yakın iken matrixte boyanma nadir idi. MMP-9'un yüzeyel epitel, vasküler bazal membran, inflamatuvar hücre, matriks skorlarında tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Yüzeyel epitelyum bazal tabakasında ise tedaviye bağlı olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0.046$) (Tablo 4) (Resim 5,6).

Yüzey epitelinde, yüzey epiteli bazal tabakasında, vasküler bazal membranda ve inflamatuvar hücrelerde ve skuamöz metaplazi alanlarında 3 şiddetinde boyanma izlenirken matrixte boyanma yoktur.

Yüzey epitelinde, yüzey epiteli bazal tabakasında, vasküler bazal membranda ve inflamatuvar hücrelerde ve skuamöz metaplazi alanlarında 2 şiddetinde boyanma izlenirken matrixte boyanma yoktur.

TARTIŞMA

Nazal polipler, genellikle ostiomeatal kompleksten kaynaklanan, üst nazal kavitede 'üzüm salkımı' benzeri benign kitlelerdir. En sık görülen inflamatuvar hücreler eozinofillerdir ancak, nötrofiller, mast hücreleri, plazma hücreleri, lenfositler, monositler ve fibroblastlar da mevcuttur.

Nazal polip, eski çağlardan beri bilinmesine ve tedavisine çalışılmasıyla beraber, hastalığın etiopatogenezi halen tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Üst havayolu mukozasındaki inflamatuvar olay, NP'in etiolojisi ve patogenezinde önemli role sahiptir.⁶ Nazal poliplerin etiolojisinde; genetik faktörler, anatomik bozukluklar, mukoza patolojileri (alerjik inflamasyon, enfeksiyon, konnektif doku değişiklikleri), nörovas-küler değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla osteomeatal kompleks tıkanması sonrası gelişen paranasal sinüs havalanma ve drenaj bozukluklarının, polip gelişiminde etken olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra bakteriyel enfeksiyonların etkisi de tartışma konusudur.⁷ Ancak poliplerin bazı hastalarda gelişip, bazılarında gelişmemesinin nedeni halen bilinmemektedir.

Nazal polipler için bilinen en etkili ilaç kortikosteroidlerdir.⁸ Kortikosteroidler, nazal poliplerde üretimi artıran bir dizi sitokin ve adezyon moleküllerinin etkisini azaltmak suretiyle antiödematöz ve güçlü antiinflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca kortikosteroidlerin inflamatuvar hücrelerde, özellikle eozinofillerde apoptozisi

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası MUC5AC markerinin komponentlerine ait bulgular [ortanca (minimum-maksimum) değerleri].

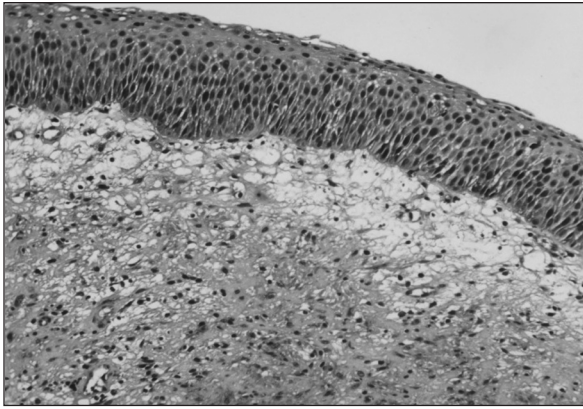
Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p ^a
MUC5AC Yüzey tabaka	3 (2-3)	3 (3-3)	0.060
MUC5AC Submukozal gland	0 (0-3)	0 (0-2)	0.234

^a Wilcoxon İşaret testi.

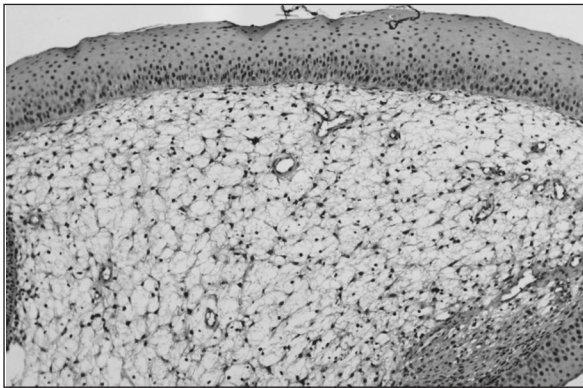
Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası MMP 9 markerinin komponentlerine ait bulgular [Bazal tabaka boyanma şiddeti için ortanca (25-75.) yüzdelik değerleri; diğer parametrelerde boyanma şiddeti için ortanca (minimum-maksimum) değerleri]

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p ^a
MMP 9 Yüzeyel Epitel	3 (2-3)	3 (1-3)	0.157
MMP 9 Vasküler Bazal Membran	3 (1-3)	3 (2-3)	0.655
MMP 9 İnflamatuar Hücre	3 (1-3)	3 (3-3)	0.317
MMP 9 Matris	0 (0-2)	0 (0-1)	0.098
MMP 9 Bazal tabaka	3 (0-3)	2,5 (0-3)	0.046

^a Wilcoxon işaret testi



Resim 5. Tedavi öncesi MMP-9 ile boyanan polip kesitinin genel görünümü (x200 büyütme). Yüzey epitelinde, yüzey epiteli bazal tabakasında, vasküler bazal membranda ve inflammatuar hücrelerde ve skuamöz metaplazi alanlarında 3 şiddetinde boyanma izlenirken matrixte boyanma yoktur.



Resim 6. Tedavi sonrası MMP-9 ile boyanan polip kesitinin genel görünümü (x100 büyütme). Yüzey epitelinde, yüzey epiteli bazal tabakasında, vasküler bazal membranda ve inflammatuar hücrelerde ve skuamöz metaplazi alanlarında 2 şiddetinde boyanma izlenirken matrixte boyanma yoktur.

uyardığı, T-lenfositlerden IL-5 salgısını artırarak suprese edici etkisini genişlettiği de gösterilmiştir.⁵ Kortikosteroidlerin nazal poliplerde sellüler kompozisyon ve aktivasyonu üzerinde kompleks etkileri vardır. Korti-

kosteroid tedavisi alan nazal polipli hastalarda glandüler hiperplazide artış, intraepitelyal eozinofil ve mast hücrelerinde azalma, skuamöz metaplazi ve epitel hasarında azalma, hatta hasarlanmış epitelial hücrelerde belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür.^{9,10}

Sistemik kortikosteroidler, kontrendikasyon yok ise yaygın polipozis durumunda ilk olarak verilmesi gereken ilaç grubudur. Medikal tedavi dışında gerekli olgularda cerrahi tedaviye geçilir.^{5,11} Preoperatif verilen sistemik kortikosteroid tedavisinin cerrahiye önemli oranda kolaylaştırdığı ve gereksiz mukozal hasarı azalttığı da bilinen bir gerçektir.¹² Sistemik olarak en sık metilprednizolon veya deksametazon oral, intramuskuler ya da intravenöz yolla kullanılmaktadır. Kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanımı snare ile yapılan polipektomi ile etki açısından aynı değerdedir.¹³ Kortikosteroidler immün sistemi nonspesifik olarak inhibe ederler. Uzun süreli kullanımında osteoporoz, hipertansiyon, enfeksiyonlara yatkınlık gibi yan etkiler görülebilir. Bu nedenle nazal polip medikal tedavisinde kortikosteroid dışında kullanılabilen ilaçlar araştırılmaktadır. Tek doz kortikosteroid kullanımı olası yan etkileri azaltıp, hastanın tedaviye uyumunu artırmaktadır.

Daha önceden yapılmış histolojik bir çalışmada alerjik, non-alerjik nazal polip ve kontrol gruplarında glandüler doku açısından fark bulunmamışken aynı hasta grubunda verilen kortikosteroid tedavisinin glandüler proliferasyonda artışa yol açtığı görülmüştür.¹⁰ Çalışmamızda da glandüler hiperplazide istatistiksel anlamlı olarak artış olduğunu gördük (p=0.004).

Histolojik olarak; ödem ve fibrozis, vaskülarizasyonda azalma, hasar görmüş epitel ile karakterize nazal poliplerde vasküler endotelyal growth faktörün arttığı, bu artışın TGF-beta (Transforming Growth Faktör) tarafından desteklendiği ve bu durumun da ödem ve angienez oluşumuna katkıda bulunabildiğine işaret edilmiştir.^{10,14} Nazal polip doku kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada uygulanan kortikosteroidin nazal polipte VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) üzerine suprese edici etkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Çalışmamızda da metilprednizolon asetatin tek doz olarak kullanılması sonrasında stromal ödem ve vaskülarizasyonda istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma olduğunu bulduk (p=0.002 ve p<0.001).

Goblet hücreleri sitoplazmasında müsin ve mukopolisakkarit bulunduran sekretuar hücrelerdir. Goblet hücrelerinin müsin salgısı, asit veya nötr olması bakımından hayvan türleri arasında ve solunum sisteminin farklı bölgelerinde farklılık göstermektedir.¹⁶ İnsanda

goblet hücresinin asit glikoprotein içerdiği bildirilmiştir.^{17,18} İnflamatuvar hücrelerden salınan IL-1 β ve TNF- α goblet hücre hiperplazisine neden olur. Bu da mukus hipersekresyonu ile sonuçlanır ve nazal konjesyon, burun akıntısı, geniz akıntısı, halitozis, bulantı gibi semptomlar ortaya çıkar. Mukozal inflamasyon artışı ile polipoid dejenerasyon başlar. Yapılan bir çalışmada NP'te goblet hücre sayısı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^{19,20}

Nötral yapıda glikoprotein içeren mukus PAS ile boyanarak gösterilebilir.²¹ Boyanma şiddeti açısından PAS ile boyanan glandüler yapıların şiddetinde kortikosteroid sonrasında anlamlı bir artış mevcuttu ($p=0.02$). Hemen tüm hastaların yüzey epitelindeki goblet hücrelerinde PAS ile boyanma tam olurken submukozal glandlarda boyanmanın kortikosteroid sonrası %100'e çıktığını gördük. Sonuç olarak tek doz metilprednizolon asetat tedavisinin genel olarak goblet hücrelerinde nötral yapıda glikoproteinler içeriğinin artışına neden olduğunu, yüzey epitel goblet hücrelerinde mukus sekresyonu ve tipi üzerine etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Nazal poliplerde, mukus hipersekresyonu sık görülen bir özelliktir, çünkü mukus overproduksiyonu goblet hücre hiperplazisi ile ilişkilidir. İnsan havayolu yüzey epitelindeki goblet hücrelerinde hangi tip müsin gen mRNAsı olduğunun tanımlanması önemlidir. Günümüze kadar 13 müsin geni tanımlanmıştır. Bunlardan MUC2, MUC5AC, MUC5B insan hava yollarının sekretuar müsin genleridir. Tüm bu genler içinde havayolunun majör müsin genleri MUC5AC ve MUC5B'dir. MUC5AC polimeri daha küçük oligosakkaritler içerir ki bu da mukusa daha akışkan bir konformasyon kazandırır.²² Bir araştırmada MUC5AC mRNA'sının polip dokusunda çoğu goblet hücresinden, normal alt konka mukozasında ise bazı goblet hücrelerinden salındığı gösterilmiştir. Dahası, MUC5AC mRNA'sının esas olarak PAS(+) goblet hücrelerinden salındığı gösterilmiştir. Bu da MUC5AC müsininin nötral bir glikoprotein olabileceğini düşündürmektedir.²¹

Havayolunda MUC5AC'nin submukozal glandlardan çok yüzey epiteli goblet hücrelerinden salındığı düşünülüyordu. Ancak yapılan son çalışmalarda uyarılan insan nazal submukozal gland hücrelerinden de MUC5AC salgılandığı görülmüştür.^{18,23} Hem müköz hem seröz gland hücreleri MUC5AC içermektedir. Bu çalışmada incelenen hastaların tüm yüzey goblet hücrelerinde de MUC5AC mevcut olarak bulunmuştur.¹⁸

Çalışmamızda da tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında yüzey epiteli goblet hücrelerinde MUC5AC

ile boyanma mevcut olarak bulunmuştur. Kortikosteroid tedavisi ile anlamlı olmamakla birlikte yüzey epiteli tabakasında MUC5AC müsinini artırmıştır ($p=0.06$). Bu durum yüzey epitelinde havayolu ile gelen iritanlara bağlı olarak MUC5AC müsin üretiminin arttığını düşündürmektedir. Yine submukozal glandlara bakıldığında MUC5AC müsininin submukozal glandlardaki goblet hücrelerinden az miktarda salındığını ve anlamlı olmamakla birlikte kortikosteroid kullanımının da bu durumu değiştirmedikini saptadık ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın ışığında; glandüler hiperplazinin gözlenmesi, PAS boyama ile gösterdiğimiz nötral glikoprotein artışı, istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte MUC5AC ile gösterdiğimiz müsin artışı; tek doz metilprednizolon asetat tedavisi sonrası nazal poliplerde mukus konfigürasyonunda değişikliği düşündürmektedir. Mukus üretimi artmakla birlikte nötral glikoprotein bileşenlerinin artması nazal poliplerin regresyon mekanizmasında rol oynuyor olabilir.

Ekstra sellüler matriksin sentez ve yıkımındaki denge homeostazis için önemlidir. Komponentlerin kontrolsüz biçimde proteolizi ve ciddi yıkımı, patolojik olayların bir parçasıdır. Matriks metalloproteinazları (MMP), çinko ve kalsiyum bağımlı bir endopeptidaz ailesidir. ECM elemanlarının hemen tamamını bozabilirler. MMP ailesini oluşturan 26 farklı protein mevcuttur. Bu MMP'ler çeşitli bağ doku hücreleri, granülositler, monosit-makrofajlar gibi çeşitli hücreler tarafından sentezlenirler ve inflamasyonun mikrovasküler permeabilite ve ECM remodellinginden sorumludurlar. TIMP-1 (Matrix Metalloproteinaz Doku İnhibitörü) proteinleri ise MMP'lerin doğal inhibitörüdür. MMP ailesi fizyolojik doku yenilenmesinde olduğu kadar patolojik yenilenmede de rol oynar.^{24,25}

Matrix Metalloproteinaz-9 (diğer adıyla Gelatinase-B ya da tip IV collagenase) 92 kDa ağırlığında, gelatin, elastin, aggrecan ve kollajeni yıkan bir metalloproteinazdır. Bazı yazarlar MMP-9'daki artışın bronşiyal permeabilite artış, ödem ve havayolu destruksiyonuna neden olduğunu düşünmektedirler. MMP-9 artışının, nazal polipte yapısal değişikliklerde rolü olabileceği, yine nazal polipte MMP-9 ve aktif formunun yüksekliğinin MMP/TIMP-1 dengesizliğinden kaynaklanıyor olabileceğine işaret edilmiştir.²⁴⁻²⁶

Tos'un,²⁷ epitelyal rüptür teorisine göre; polip formasyonunun ana evreleri epitelyal rüptür, lamina propriyanın prolapsusu, glandüler formasyon, hücre in-

filtrasyonu, ödem gibi epitel ve stromada değişiklikler ve stroma vaskülarizasyonudur. Tos, epitel rüptürünün inflamatuvar ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun basıncına bağlı olduğunu düşünmüştür. Epitel rüptüründe anahtar nokta, ECM proteinlerinin yıkımı olabilir.

Daha önce yapılan bir çalışmada normal nazal dokuda sadece subepitelyal alan ve kan damarlarında bazı MMP-9 (+) hücreler görülmesine karşın nazal polipte tüm epitelyal, endotelyal ve inflamatuvar hücrelerde saptanmıştır.²⁶ Kahveci ve ark.,²⁴ Lechapt-Zalcman ve ark.²⁸ çalışmalarında; NP'teki inflamatuvar hücrelerin sıklıkla MMP-9 salgıladığı, metaplazi, sekretuar ve bazal hiperplazi gibi morfolojik değişiklikler gösteren epitelyal bölgelerde MMP-9'un daha yoğun olduğunu, endotelyal bazal membranda belirgin yüksek bulunduğunu, bunun da endotelyal bazal membranda yıkıma, mikrovasküler permeabilitede artışa, sonuçta ödem ve inflamatuvar hücre göçüne neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak nazal polip dokusunda yüzey epiteli, endotelyal bazal membran ve inflamatuvar hücrelerde MMP-9 ile kuvvetli boyanma izledik. Bu boyanmanın şiddetinin verilen tedavi sonrası anlamlı değişikliklere yol açmadığını gördük. Nazal polip dokusunda yine tedaviden bağımsız olarak matrixte MMP-9 boyanması mevcut değildi ya da çok düşük derecede idi.

Çalışmamızda epitelyal bazal tabakada MMP-9 ile boyanma düzeylerine bakıldığında tek doz metilprednizolon asetat tedavisi öncesinde tüm nazal poliplerde boyanma olduğu izlenirken tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür ($p=0.046$).

Yüzey epitelinde MMP-9 üretimine bakıldığında özellikle bazal hücrelerde yüksek oranda bulunmuştur. Benzer olarak nazal polip kültür modeli ile yapılan bir çalışmada da epitelde hasar sonrası onarımı sağlayan bazal hücrelerde MMP-9 sekresyon ve aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.²⁸ Bu durum, tek doz verilen metilprednizolon asetatın nazal polipte hasarı ya da remodelingi engelleyerek polip regresyonunda etkili olabildiğini göstermektedir.

SONUÇ

Nazal polip tedavisinde, olası kortikosteroid yan etkilerinden kaçınma ve hastanın tedaviye uyumunun sağlanması açısından; preoperatif dönemde tek doz metilprednizolon asetat kullanımı nazal poliplerde glandüler proliferasyonda artışa yol açarken angienez ve stromal ödemde azalmaya neden olur. Bu durum operasyonun daha kansız geçmesini sağlayabilir. Aynı zamanda tek doz metilprednizolon asetat nazal poliplerde tüm goblet hücrelerinde PAS(+) mukus üretiminin artmasına da yol açar ve nazal polip dokusunda yüzey epiteli bazal tabakasında MMP-9 üretimini azaltır. Bu durum da bahse konu tedavi ile normal mukozaya dönüşümün bir göstergesi olabilir. Nazal polip oluşumunun önlenmesinde ve tedavisinde tek doz metilprednizolon asetat kullanımının daha büyük sayılı çalışma grupları ile araştırılmasında yarar olabilecektir.

Teşekkür

Çalışmamız esnasında bizden yardımlarını esirgemeyen istatistik uzmanı Sayın Salih Ergöçen'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Allergy Asthma Proceedings. 1996;17(5):231-6.
- Önerci M. Polip Histopatolojisi. Önerci M, editör. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2006. p.96-100.
- Damm M, Jungehülsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120(4):517-23.
- Assanasen P. Medical and surgical management of nasal polyps. Current Opinion Otolaryngology Head and Neck Surgery 2001;9(1):27-36.
- Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. Allergy 2003;58(3):176-91.
- Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma and nasal polyps. J All Clin Imm. 1988;82 (5 Pt 2):950-6.
- Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis-need for further classification? Inflamm Res 2004;53:111-7.
- Kaymaz A. Nazal Polip. Onur C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1. Cilt. 2. Baskı. İzmir: Asya Tıp Kitapevi; 2007. s.511-20.
- Benson M. Pathophysiological effects of glucocorticoids on nasal polyps: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(1):31-5.

10. Alataş N, Baba F, San I, Kurçer Z. Nasal polyp diseases in allergic and nonallergic patients and steroid therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135 (2): 236-42.
11. Koç C. Nazal Polip. Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.609-24.
12. Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, Grycz E. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(7):490-4.
13. Mladina R, Clement P, Lopatin A, Mann W, Passali D. International Consensus on Nasal Polyposis 2002-2004. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(6):519-21.
14. Snyman JR, Sommers K, Steinmann MA, Lizamore DJ. Effects of calcitriol on eosinophil activity and antibody responses in patients with schistosomiasis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52(4):277-80.
15. Morinaka S, Nakamura H. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2000;27(1):59-64.
16. Guo J, Wang X, Tao G, Zhang H, Zhu X, Zhang W, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta 1 in nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2001;36(2):83-6.
17. Tao Z, Kong Y, Xiao B, Wu X. Effects of corticosteroid on eosinophils and expression of transforming growth factor beta 1 in nasal polyps. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2003;17(8):474-5.
18. Inoue D, Kubo H, Watanabe M, Sasaki T, Yasuda H, Numasaki M, et al. Submucosal gland cells in human lower airways produce MUC5AC protein. *Respirology* 2008;13(2): 285-7.
19. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Role of mast and goblet cells in the pathogenesis of nasal polyps. *J Otolaryngol* 2006;35(2):122-32.
20. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal polipler. *Van Tıp Dergisi* 2005;12(3):212-22.
21. Kim CH, Song KS, Kim SS, Kim HU, Seong JK, Yoon JH. Expression of MUC5AC mRNA in the goblet cells of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 2000;110(12):2110-3.
22. Thornton DJ, Sheehan JK. From mucins to mucus: toward a more coherent understanding of this essential barrier. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(1):54-61.
23. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130 (6):747-52.
24. Kahveci OK, Derekoy FS, Yilmaz M, Serteser M, Altıntaş A. The role of MMP-9 and TIMP-1 in nasal polyp formation. *Swiss Med Wkly* 2008;138(45-46):684-8.
25. Can IH, Ceykan K, Çaydere M, Samim EE, Üstün H, Karasoy DS. The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(2):211-5.
26. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy* 2004;59(1):54-60.
27. Tos M. Early stages of polyp formation. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M eds. *Nasal polyps: Epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Islands: OceanSide Publications Inc; 1997. p.65-72.
28. Lechapt-Zalcman E, Coste A, d'Ortho MP, Frisdal E, Harf A, Lafuma C, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. *J Pathol* 2001;193 (2):233-41.