



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Hüseyin DERE

NAZAL POLİPOZİS HASTALIĞININ ETYOLOJİSİNDE
OTOİNFLAMATUAR HASTALIĞA YOL AÇAN MEFV VE CIAS1
GENLERİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sabri KÖSEOĞLU

ANKARA
2012



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Hüseyin DERE

NAZAL POLİPOZİS HASTALIĞININ ETYOLOJİSİNDE
OTOİNFLAMATUAR HASTALIĞA YOLAÇAN MEFV VE CIAS1
GENLERİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sabri KÖSEOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kürşat Murat ÖZCAN

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca beni yetiştiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam 2. KBB Klinik Şefi Doç. Dr. Hüseyin DERE'ye

Eğitim sürem boyunca bilgi ve birikimlerinden yararlandığım 2. KBB Klinik Őef Yardımcısı Doç. Dr. Serdar ENSARİ' ye,

Asistanlık sürem boyunca yanlarında ęalıřma fırsatı bulduğum kliniğimiz uzman doktorlarından Op.Dr. Aykut İKİNCİOĞULLARI' na, Op.Dr. Mehmet Ali etin'e, ayrıca tezimin hazırlanması ve eğitimime verdiği önemden dolayı Doç. Dr. Kürşat Murat ÖZCAN' a,

Asistanlık eğitimimin büyük bir kısmında birlikte ęalıřtığım Doç. Dr. İbrahim ÖZCAN' a, Doç. Dr. Adin SELÇUK' a, Doç. Dr. Özgür AKDOĞAN' a ve Doç. Dr. Nedim ARDA' ya

Asistanlık eğitimim boyunca benimle birlikte eğitimlerine devam eden yanlarında ęalıřmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm 2. KBB kliniği asistanlarına, servis, ameliyathane, poliklinik hemşirelerine ve tüm Kulak Burun Boğaz personeline,

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan aileme, eşime ve oğluma teşekkür ederim.

Sabri KÖSEOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Paranasal Sinüs Embriyolojisi	4
2.1.1.Maksiller Sinüs	5
2.1.2.Etmoid Hücreler.....	5
2.1.3.Frontal Sinüs	5
2.1.4 Sfenoid Sinüs	6
2.2.Paranasal Sinüs Anatomisi	6
2.2.1 Maksiller Sinüs	6
2.2.2 Etmoid Hücreler.....	7
2.2.3 Frontal Sinüs	7
2.2.4 Sfenoid Sinüs	8
2.3.Burun Histolojisi	9
2.4.Burun Fizyolojisi	10
2.5.Nazal Polip	11
2.5.1 Nazal Polip Epidemiyolojisi	12
2.5.2 Nazal Polip Etyolojisi	13
2.5.2.1 Aile Öyküsü ve Genetik	13
2.5.2.1.1. Kistik Fibrozis.....	13
2.5.2.1.2 Siliyer Diskinezi.....	15
2.5.2.1.3 Churg- Strauss Sendromu.....	15
2.5.2.1.4 Young Sendromu	16
2.5.2.2 Mukozal Temas	16
2.5.2.3 Bournelli Fenomeni.....	16
2.5.2.4 Enfeksiyon	17
2.5.2.5 Allerji	18

2.5.2.6 Asetil Salisilik Asit İntoleransı.....	19
2.5.2.7 Astım	19
2.5.2.8 Anormal Vazomotor Cevap	20
2.5.2.9 Nazal Mastositozis	20
2.5.2.10 Kimyasal Medyatörler.....	21
2.5.2.11 Süperantijen Teorisi.....	22
2.5.2.12 Fungus Teorisi	23
2.5.3 Nazal Polip Histopatolojisi	23
2.5.4 Klinik	24
2.5.5 Tanı	26
2.5.6 Tedavi.....	29
2.6 Otoinflamatuar Hastalıklar.....	34
2.6.1 Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF).....	35
2.6.1.1 Tanım.....	35
2.6.1.2 Epidemiyoloji.....	35
2.6.1.3 Genetik	35
2.6.1.4 Klinik	36
2.6.1.5 Tanı- Tedavi.....	38
2.6.2 CIAS1(NLRP3) Genindeki Mutasyonlar Sonucu Gelişen Hastalıklar	39
2.6.2.1 Ailevi Soğuk İlişkili Sendrom (FCAS)	41
2.6.2.2 Muckle-Wells Sendromu (MWS)	41
2.6.2.3 Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati (CINCA).....	42
3.MATERYAL METOD	43
3.1. DNA Eldesi	43
3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	44
3.3. DNA Dizi Analizi	45
3.4. SnapShot Analizi	47
4.BULGULAR	50
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇ	64
7.ÖZET	65
8.KAYNAKÇA	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Lateral Nazal Duvardaki Morfolojik Değişiklikler 56. gün.	4
Şekil 2: Lateral Nazal Duvardaki Morfolojik Değişiklikler 60. Gün.	4
Şekil 3: Paranasal Sinüsleri Dolduran Panpolipozis Olgusu	28
Şekil 4: Nazal Polipozisli Hastanın Oral Steroid Tedavisi Öncesi ve Sonrasında Endoskopik ve Tomografik Muayenesi.....	32
Şekil 5: NLRP3 geni c.732G>A Polimorfizmi Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Oranları	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Krioprinopatlerin Klinik Özellikleri	40
Tablo 2: Krioprinopatilerin Klinik Karakteristikleri	40
Tablo 3: NLRP3 Geni Polimorfizmlerinin Nazal Polipozisli Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı	51
Tablo 4: NLRP3 geni 3.Ekzonundaki 8 Polimorfizmin Nazal Polip ve Kontrol Hastalarında Dağılımı	53
Tablo 5: MEFV Geni Mutasyonlarının Oranı	55
Tablo 6: MEFV R202Q Polimorfizmi Dışındaki Polimorfizmlerin Karşılaştırılması	56

1. GİRİŞ

Nazal polipozis (NP) burun tıkanıklığına yol açan, burun ve paranasal sinüs mukozalarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır.(1)

Nazal polipler milattan 5000 yıl önce Hindistan'da bilinmekteydi. Polip terimi, ilk kez Hipokrat tarafından kullanılmıştır. Polipozis kelimesi latince kökenlidir; poly (çok) ve pous (ayak), kelimelerinden oluşup, çok ayaklı anlamına gelir.(1)

Otoinflamatuvar hastalıklar, inflamatuvar hastalıkların son dönemde tanımlanmış bir alt sınıfı olup, otoimmün hastalıklarla pek çok ortak özellik taşımaktadırlar. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF: Familial Mediterranean Fever) ve CIAS1 (cold induces autoinflammatory syndrom 1)/ NLRP3(nucleotide binding oligomerization domain, Leucine rich repeat and pyrin domain containing 3) otoinflamatuvar hastalıklar gurubunda en sık görülenlerdir. İntermittant otoinflamatuvar hastalıklar periyodik ateş sendromları olarak da bilinirler. Tekrarlayan ateş atakları ve iyilik dönemleri ile karakterizedir. Bu iyilik dönemlerinin süresi değişkendir. Ateş ataklarına genellikle sistemik veya lokalize inflamasyon bulguları eşlik eder. Özellikle eklem ve baş ağrıları, göz ve cilt semptomları sıktır. Bu hastalıkların belirtileri gibi fizyopatolojileri ve tedavi yaklaşımları benzerdir. Hastalıkların çoğu kalıtsaldır. Son on yılda bu hastalıkların moleküler düzeyde

tanımlanması ve klinik gidişin anlaşılması ile giderek artan sayıda hasta fark edilmiş, tanı almış ve tedavi edilmiştir.

FMF tekrarlayan ateş ve poliserözit atakları ile seyreden kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz'e komşu ülkelerde özellikle de Türk, Yahudi, Ermeni ve Arap toplumunda sık görülür.(2) Otozomal resesif kalıtım gösterir ve erkek kadın oranı:1.5/2'dir.(2) 16. kromozomun kısa kolu üzerinde MEFV (Mediterranean FeVer) geninde mutasyon belirlenmiştir. Aynı gen bölgesinde pyrin proteini de kodlanır.(3) Pysin nötrofillerde eksprese olur ve inflamasyonda rol alır.(2) FMF'in en önemli komplikasyonu amiloidozdur. Türk toplumunda diğer toplumlara göre riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir.(4)

CIAS1 geni mutasyonları, ilk kez, 2001 yılında tanımlanmıştır.(5) NLRP3 genin literatürdeki diğer ismidir. Bu gen 1. kromozomda bulunur ve CIAS1 geninin değişik bölümlerindeki tek bir mutasyon farklı hastalıklarla sonuçlanabilir. CIAS1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan 3 hastalık ailevi soğuk ilişkili sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz artropati (CINCA) olarak tanımlanmıştır.(5) Bu 3 hastalık otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalıklar çeşitli klinik tablolar gösterir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu genin interlökin-1 β 'nin işlenmesinde yer aldığı gösterilmiştir.(6)

Literatür incelendiğinde nazal polipozis ile otoinflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Son yıllarda

genetik testlerdeki ilerleme ile birçok hastalığa ait mutasyonların tespiti kolaylaşmış bazı hastalıklardan sorumlu genler bulunmuştur.

Bu çalışmada nazal polipozis hastalığının etyolojisi hakkında bilgi edinmek, çok çeşitli semptomlarla prezente olan otoinflamatuvar hastalıkların nazal polipozis ile olan olası ilişkilerini belirlemek ve dolayısıyla nazal polipozisin tedavisi hakkında yeni veriler elde etmek amaçlanmıştır. Bu bilgilerin ışığında nazal polipozisli hastaların Ailevi Akdeniz Ateşi'nden sorumlu MEFV geni ve Ailesel soğuk ilişkili sendrom, Muckle-Wells sendromu, Kronik infantil nörolojik kutanoz artropati'den sorumlu CIAS1 genlerinin analizinin yapılarak iki hastalık arasında ilişki araştırılmıştır.

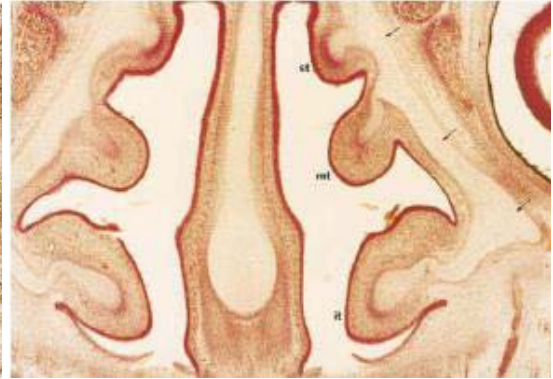
2. GENEL BİLGİLER

2.1- PARANAZAL SİNÜSLERİN EMBRİYOLOJİSİ

Paranasal sinüsler erken fetal hayatta gelişmeye başlar. Damağın gelişimine eş zamanlı olarak lateral nazal duvarda paranasal sinüslerin gelişimine ait izler belirmeye başlar. Kırk günlük fetüste lateral duvarda alt ve orta meatusu oluşturacak girintiler belirginleşir. Bu girintilerin arasındaki maksillotürbinat mezenşim lümeninin içerisine doğru çoğalarak alt konkayı oluşturur. Diğer konkalar ise daha sonra gelişecek olan etmoidotürbinat çıkıntılardan gelişir. (Şekil 1, 2) Üçüncü fetal ayda ilk olarak infundibulum orta meatusa uyacak bölgede küçük bir girinti şeklinde oluşur, infundibulumun önünde önce unsinat çıkıntı ve arkasında da etmoid bulla küçük kabartılar şeklinde belirginleşir. Unsinat çıkıntı, etmoid bulla ve infundibulum orta meatusa en az değişiklik gösteren oluşumlardır. Paranasal sinüsler lateral nazal duvarın divertikülleri şeklinde oluşmaya başlayıp daha sonra kranial kemikler içerisine doğru ilerlemeye başlarlar.(7)



Şekil: 1



Şekil: 2

Şekil 1: Lateral Nazal Duvardaki Morfolojik Değişiklikler 56. gün. (8)

Şekil 2: Lateral Nazal Duvardaki Morfolojik Değişiklikler 60. gün. (8)

2.1.1 Maksiller Sinüs

İntrauterin hayatın 17. gününde orta meatusdan dışa doğru gelişerek ortaya çıkar. Doğumda yaklaşık olarak 7mm x 7mm x 4mm büyüklüğünde ve 6-8 cm³ hacminde dirler. 0-3 yaş ve 7-12 yaşlar arasında büyüme hızları fazladır. İlk 3 yaşına kadar ve 7 ila 12 yaşları arasında hızlı büyürler. Her iki period da dental büyüme çağına uyar. Adolesan dönemde bu sinüs, maksiller kemiğin korpusunu ve zigomatik kemiğin maksiller çıkıntısını pnömatize eder.(7, 9, 10)

2.1.2 Etmoid Hücreler

Etmoid hücreler fetal hayatın 3. ve 4. aylarından itibaren gelişmeye başlar. Ön ve orta etmoid hücreler orta meada kabartı şeklinde belirirler, arka etmoid hücreler ise üst meatusa nazal mukozaya doğru ilerlerler. Doğumda bazıları mevcuttur. 10-12 yaşlarında tam olarak gelişirler.(7, 9) Doğumda sadece maksiller sinüs ve etmoid hücreler mevcuttur.

2.1.3 Frontal Sinüs

Frontal sinüslerin gelişmesi frontal recesssten itibaren başlar. Ön etmoid hücrelerin frontal kemiği pnömatize etmesiyle oluşur. Bir yaşından sonra anatomik olarak belirirler. Altı yaşından sonra düz radyografide görülebilirler ve yirmili yaşlara kadar büyümeye devam ederler.(7, 9)

2.1.4 Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs fetal hayatın 3. ayından itibaren sfenoetmoid resesin mukozal invajinasyonunun sfenoid kemiğe doğru ilerlemesiyle oluşur. Doğumda sadece bir girinti şeklindedir ve yedi yaşlarında sella tursika seviyesine ulaşır, onbeş yaşında da gerçek boyutuna ulaşır. Sfenoid sinüs havalanması çok çeşitli varyasyonlar gösterir.(7, 9, 10)

2.2 PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ

Paranasal sinüslerin anatomisi vücudun diğer bölgelerinin anatomileri gibi daima aynı olmayıp kişilere ve yaşa göre değişkenlik gösterir. Burnun her iki tarafında 4 ayrı paranasal sinüs vardır. Bunlar frontal, ön ve arka etmoid, maksiller ve sfenoid sinüslerdir. Bu sistemin görevinin ne olduğu tartışmalıdır. Baş bölgesinin total ağırlığını azalttığı ve mukoza yüzeyinin genişlemesini sağladığı düşünülmektedir.(7, 9)

2.2.1 Maksiler Sinüs

Maksiller sinüs maksillanın gövdesinde yer alan en büyük hacimli paranasal sinüstür. Bu sinüsün hacmi 10 ila 20cc arasında olabilir ve yaklaşık 3,75cm yüksekliğinde, 2,5cm derinliğinde ve 3cm genişliğindedir. Maksiller sinüsün medial duvarını nazal kavitenin laterali, tavanını orbita ve tabanını ise alveolar süreç oluşturur. Molar ve premolar dişlerin apikali ile sinüs tabanı yakın ilişkide

olabileceğinden dental enfeksiyonlar sinüse yayılım gösterebilir ve molar diş çekiminden sonra da oroantral fistül oluşabilir. Maksiller sinüs ostiumu daha çok elips şeklindedir ve büyüklüğü 1 ila 20 mm arasında değişebilir. %25 ila %40 aksesuar ostium bulunabilir. Aksesuar ostiumlar, sinüs medial duvarında fontanel adı verilen ve sadece burun mukozası ve sinüs mukozasından oluşan membranöz oluşumlardaki açıklıklardır.(7, 9, 11)

2.2.2 Etmoid Hücreler

Etmoid kemik, her iki taraftaki etmoid hücreler, bu hücreleri birbirine bağlayan lamina kribroza ve lamina kribrozaları birbirinden ayıran üstte krista galli ve altta perpendiküler kemikten oluşur. Etmoid hücrelerin sayıları değişkenlik gösterir, literatürde 3 ila 18 arasında hücre sayısı bildirilmiştir ve ortalama 9 hücre bulunur. Orta meatusa açılanlar ön etmoid hücreler, üst meatusa açılanlar ise arka etmoid hücreler olarak adlandırılmaktadır. Bazal lamella orta konkanın devamıdır, ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır.(7, 9, 11)

2.2.3 Frontal Sinüs

Yetişkinlerde yaklaşık 26 mm yüksekliğinde, 26 mm genişliğinde ve 17 mm derinliğindedir. Ortalama hacmi 7ml'dir. Sinüs ortadan geçen bir septumla ikiye ayrılır. Frontal sinüsün ostiumu sinüs alt duvarında bulunur. Ostium nasofrontal ductus aracılığı ile infundibulumun anterosuperioruna drene olur. Nasofrontal bağlantı bölgesi oldukça tartışmalıdır. Artık bu bölgenin gerçek bir duktus değil de

frontal resesin bir devamı olduğu düşünölmektedir. Frontal sinüs ile frontal resess arasındaki bağlantı bir kum saatine benzetilebilir. Frontal sinüs kum saatinin üst kısmını, frontal resess alt kısmını, ostium ise kum saatinin boynunu temsil eder. Frontal resessin arka sınırını etmoid bulla ön duvarı oluşturur. Frontal sinüs enfeksiyonlarında komplikasyon oluşmasında Breschet venleri önemli rol oynarlar. Bu venlerde valv sistemi yoktur ve posterior sinüs duvarından anterior kranial fossaya doğru seyrederek, enfeksiyöz yayılımın kolaylaşmasını sağlarlar.(7, 9, 11)

2.2.4 Sfenoid Sinüs

Yetişkinlerde ortalama olarak 20 mm yüksekliğinde, 23 mm derinliğinde ve 17 mm genişliğindedir. Ortalama hacmi ise 7-8ml'dir. Sfenoid sinüs orta hatta yer alan bir septum ile ikiye ayrılır ve pek çok önemli anatomik yapı ile ilişki içerisindedir. Sinüsün yukarısında optik sinir ve hipofiz yer alırken, lateralde karotid arter ve kavernoöz sinüs yer alır. Posteriorde pons ve baziler arter bulunur, altta ise nazofarenks yer alır. Karotid arter ve optik sinir sfenoid sinüs üst lateral duvarı üzerinde kabarıklık oluşturur, üstte optik sinir altta ise karotid arter görülür. Karotid arter üzerinde %8-14 oranında dehisans bildirilmiştir.(12, 13) Optik sinir üzerinde ise %4 oranında açıklık bulunmaktadır.(14) Sfenoid sinüs başın geometrik merkezidir ve %1-1,5 oranında bulunmaz.(7, 9, 11) Drenajı ise sfenoetmoid resess aracılığı ile üst meatusa olmaktadır.

2.3 BURUN HİSTOLOJİSİ

Nazal kavite histolojik olarak; vestibül, atrium, olfaktör bölge ve respiratör bölge olmak üzere dört farklı bölgede değerlendirilir. Vestibül hariç bütün burun boşluğu ve paranasal sinüsler, mukoza ile örtülüdür. Mukoza üzeri mukus ile kaplıdır. Mukoza tabakası fiziksel ve immünolojik yönden koruyucu bir engel oluşturduğu gibi, giren havanın ısıtılmasında da büyük rol oynar. Mukozayı oluşturan en önemli tabaka yalancı çok katlı kolumnar siliyalı epiteldir.(9, 10)

Vestibül, nazal kavitenin ilk 1-2 cm'lik bölümünü oluşturur. Keratinize çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri içerir.

Atrium, vestibül ile orta konka anterior kenarı arasında kalan bölgedir. Vestibülün çok katlı yassı epiteli burada transizyonel epitele dönüşür. (9, 10)

Nazal kavitenin üst arka kısmında süperior konkanın üst bölümü ile septum tavanına yerleşmiş, 1 cm²'lik bir bölgede olfaktör epitel bulunur. Siliasız yalancı çok katlı kolumnar epiteli, bipolar olfaktör sinir hücrelerini ve destek hücrelerini içerir. Olfaktör epitel lamina propria üzerine yerleşmiştir, submukozası bulunmaz. Solunan havanın yaklaşık %15'i buradan geçer.(9, 10)

Respiratör bölge ise olfaktör bölge ile atrium arasında uzanır. 100 ile 200 cm² arasında bir yüzey kaplar. Respiratör mukoza psödostratifye siliyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Dört tip hücre bulunur: siliyalı kübik hücreler, siliasız kübik hücreler,

goblet hücreleri ve bazal hücrelerdir. Epitel içindeki goblet hücreleri ve submukozal serömüköz bezler, epiteli örten mukus tabakasını yaparlar. Nazal mukus tabakası 10-15 mikrometre kalınlığındadır ve silialar tarafından 6 mm/dakika hızla devamlı hareket halindedir. Mukus tabakası dışta hava ile temas eden “jel tabakası” ve altındaki “sol tabakası” adı verilen tabakalardan oluşan heterojen bir sıvıdır. Silialar hareketleri sırasında jel tabakası içine girerek mukusun hareket etmesini sağlamaktadırlar. Sol tabakadaki akıcı sıvının silli hücreler tarafından, jel tabakadaki koyu sıvı ise submukozal bezler ve epitel içindeki goblet hücrelerden salgılandığı kabul edilmektedir.(9, 10)

2.4 BURUN FİZYOLOJİSİ

Burun solunum sisteminin başlangıcı olduğu gibi, koku duyusunun uç organıdır. Solunum normalde burun yolu ile olur. Buruna giren hava nemlendirilerek, ısıtılarak ve filtre edilerek alt solunum yollarına iletilir. Koku duyusunun uç organı nazal kavitenin üst kısmında yer alan olfaktör bölgedir. Burnun fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir.(10) :

- 1-Hava yolu sağlamak
- 2-Kafatasının ağırlığını azaltmak
- 3-Koku almayı sağlamak
- 4-Mukosilier fonksiyon
- 5-Solunum havasının nemlendirilmesi ve ısıtılması
- 6-Konuşma fonksiyonuna yardımcı olmak
- 7- Solunum havasının temizlenmesi

Burun içinden geçen havanın basıncı 10-15 mm-H₂O, akım hızı da 0-140 ml/dakika civarındadır, inspirasyon sırasında burun içi basıncı düştüğü için paranasal sinüsler içindeki hava buruna doğru yönelir. Ekspiriumda ise bunun tersi olur. Burun total hava yolu rezistansının yaklaşık yarısından sorumludur. Bu rezistansta vestibulum, nazal valv ve nazal kavite içi yapılar rol oynar. Burnun en dar yeri nazal valv bölgesidir. Nazal valv üst lateral kartilajın kaudal ucu ile septum arasındaki açıdır. Hava akımı ve nazal rezistans mukozal değişikliklerden etkilenir. Bu değişiklikler özellikle burnun psödoeirektil dokusunun venlerince yapılan vasküler hareketlerle olur. Nazal kavitenin her iki tarafı konjesyon ve dekonjesyon evreleriyle karakterize nazal siklüs gösterirler. Bu siklus popülasyonun % 80'inde mevcuttur. Bir tarafta konjesyon mevcut iken diğer tarafta dekonjesyon gözlenir. Bir süre sonra ise tersi olur. Nazal siklusta konjesyon ve dekonjesyon evreleri 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. Burnun önemli görevlerinden biri de koku almayı sağlamaktır. Olfaktör mukoza denilen bu kısımda, olfaktör hücreler, mikrovillus hücreler, destek hücreleri ve bazal hücre olmak üzere dört tür hücre bulunur. Bunlardan olfaktör hücreler koku duyusunu almakla görevlidirler. Bu hücrelerin aksonları nervus olfaktoriusu oluşturarak koku duyusunun koku merkezlerine taşınmasını sağlarlar.(9, 10)

2.5 NAZAL POLİP

Tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen nazal polipozis; üzerinde sayısız çalışmaların yapıldığı, etyolojisinin kesin olarak belirlenemediği, tedavi sonrası nükslerin sıklıkla görüldüğü rinolojinin en tartışmalı konularından birisidir.

2.5.1 Nazal Polip Epidemiyolojisi

Nazal poliplerin genel popülasyonda görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak kulak burun boğaz hekimlerince en sık karşılaşılan intranazal kitleler nazal poliplerdir. Nazal poliplerin görülme sıklığı yaşla beraber artar. En fazla 50 yaş ve üstünde görülür. Çocuklarda erişkinlere göre görülme sıklığı çok daha azdır. Yaklaşık % 0,1 civarında tespit edilmiş olup bunun % 20'sini kistik fibrozis oluşturmaktadır.(10) Çocuklarda nazal poliple karşılaşıldığında silier diskinezi açısından araştırılmalıdır. Erkek/kadın oranı 1/1 ile 4/1 arasındadır.(15, 16)

Nazal polipozis sıklığının anket formları kullanılarak araştırıldığı çalışmalarda Amerika kıtasında ve Avrupa ülkelerinde bu hastalığın prevalansı %1 ila %4 arasında tespit edilmiştir.(17) Nazal polip tanısı için nazal endoskopinin altın standart hale gelmesiyle epidemiyolojik çalışmalarda endoskoplar kullanılmaya başlanmıştır. Johansson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, İsveç'te 1400 kişinin endoskopik incelemesi sonucunda nazal polip prevalansı %2,7 olarak tespit etmişlerdir.(18) Grigoreas ve arkadaşları Yunanistan'da 4000 rinitli hastanın endoskopik incelemesinde nazal poliplere %4,2 oranında rastlamışlardır.(19) Anket formları ve nazal endoskopi ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda benzer oranlar elde edilmesine rağmen kadavra çalışmalarında nazal polip prevalansı beklenmeyen derecede yüksek bulunmuştur.(20) Transkranyal olarak nazoetmoid bölgenin incelendiği 19 kadavrada ise polip prevalansı %26 olarak tespit edilmiştir.(21)

2.5.2 Nazal Polip Etyolojisi

Nazal polipozis eski çağlardan beri bilinmesine karşın etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Kronik mukozal enfeksiyon sonucu nazal mukozada ve paranasal sinüs mukozalarında ödem gelişir. Sıklıkla orta meatus ve ön etmoid hücrelerde gelişen ödemle nazal obstrüksiyon gelişir.(22) Nazal polip kronik hipertrofik rinit olarak da isimlendirilir.

Nazal Polip Etyolojisinde Kabul Gören Güncel Teoriler;

2.5.2.1 Aile Öyküsü ve Genetik

Nazal polipli hastaların birinci derece akrabalarında nazal polip insidansı yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde nazal polipler her iki ikizde de görülür. Nazal polipli hastaların %14'ünde pozitif aile anamnezi mevcuttur. HLA-A1 ve B8 doku antijenleri ile nazal polip arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Rekürren nazal polipozis vakalarında PCR ile yapılan çalışmalarda 8. kromozomun uzun kolunda değişiklik olduğu tespit edilmiştir.(8) Ayrıca kistik fibrozis, Kartagener sendromu, Young sendromu, Churg-Strauss sendromu gibi hastalıklarda görülen nazal poliplerde genetik yatkınlıktan bahsedilmektedir.

2.5.2.1.1 Kistik Fibrozis (KF)

Beyaz ırkta sıklıkla görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kronik pulmoner enfeksiyon ve progresif akciğer hasarı nedeniyle morbidite ve mortalitesi

fazladır. Son yıllarda tıpta tanı ve tedavi alanındaki gelişmelerle yaşam süresi uzamıştır.(23)

Kistik fibrozisli çocuklarda nazal polip görülme insidansı %7-32 arasında değişmektedir. Bu oran adölesan çağa doğru artarak %44-48'e ulaşır.(23) Özellikle 16 yaşın altındaki çocuklarda nazal polip görülmesi durumunda araştırılmalıdır.

Kistik fibrozisde 7. kromozomun uzun kolundaki defekte bağlı olarak kistik fibrozis transmembran regülatuar proteininde (KFTR) yapısal bozukluk oluşur. Hücre membranında klor iyonunun taşınmasından sorumlu bu proteinin eksikliği sonucu tüm ekzokrin salgıların dilüsyon yeteneği kaybolur. Bunun sonucu olarak üst ve alt solunum yollarında koyulaşmış mukus tıkaçları, azalmış mukosilier aktivite ve tekrarlayan *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları görülür. Pankreas enzim eksikliğine bağlı gastrointestinal şikayetler ve malabsorbsiyon izlenir.(23)

Kistik fibrozis geni ile 300'den fazla mutasyon tespit edilmiştir.(23) Mutasyon farklı derece ve şekilde olduğu için bunun klinik yansıması da çok çeşitli olmaktadır. Bazı mutasyonlar pankreas hücrelerini daha az etkilerken bazı mutasyonlar da ter klor konsantrasyonlarında değişiklik yapmamaktadır. Bu nedenle ter klor testi normal olan nazal polipli çocuklar ve erişkin kistik fibrozisli hastalarda KF genotiplerinde bozukluk olabilir. Tanı ter testi ile konulsa da şüpheli durumlarda kesin tanı için kromozom analizi önerilmektedir.(24)

KF'li hastalarda polip varlığı tedavi endikasyonu oluşturmaz. Hasta semptomatik olduğu zaman medikal ve cerrahi tedaviler planlanmaktadır. Medikal tedavi olarak topikal steroidler ve bunu takiben antihistaminik ve dekonjestanlar kullanılmaktadır. Cerrahi tedaviler sıklıkla nüks ile sonuçlanır. Ancak cerrahi sonrası topikal steroid uygulamasının rekürrensleri önlemekte çok yardımcı olduğu bildirilmiştir.(25)

2.5.2.1.2 Silier Diskinezi

Primer silier diskinezi Kartagener sendromu olarak bilinir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Tüm vücuttaki silier yapılar etkilenmiştir. Bunun sonucu olarak sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolları infeksiyonları, bronşektazi, infertilite, rekürren otit atakları, iletim tipi işitme kaybı ve nazal polipler görülür.(26)

2.5.2.1.3 Churg-Strauss Sendromu

Küçük ve orta boy arterleri tutan ekstravasküler granülomlarla karakterize, astım ve eozinofilinin görüldüğü sistemik bir vaskülitir. Hastalık, ilk kez, 1951 yılında, Churg ve Strauss adlı iki patolog tarafından tanımlanmıştır. Genel popülasyonda sıklığı 2.4-6.8/1.000.000 bildirilmiştir.(27) Bu hastalıkta %70'e varan oranlarda nazal polipler izlenir.(28)

Tedavinin temelini yüksek doz steroid ve gerektiği durumlarda buna eklenen siklofosfamid oluşturur.(29)

2.5.2.1.4 Young Sendromu

Patoloji, mukus viskozitesindeki artıştır. Bunun sonucu olarak tekrarlayan alt ve üst solunum yolları enfeksiyonları, bronşektazi, infertilite ve nazal polipler izlenir.(16)

2.5.2.2 Mukozal Temas

Mukozada inflamasyona neden olan faktörlerden birisi de basınçtır. Konka bülloza, prosesus uncinatus malformasyonları gibi anatomik varyasyonların orta meatus bölgesini daralttığı bilinmektedir. Bu daralmalar sonucu sinüs ventilasyonun bozulduğu ve özellikle osteomeatal kompleks bölgesinde ödem olduğu öne sürülmektedir. Polipler genel olarak bu noktalarda yerleşim gösterirler. Özellikle zaten dar olan etmoid hücre bölgesinde ödeme neden olan patolojiler mukozal temas noktalarının oluşmasına neden olur. Ödem ve buna eşlik eden mukozal hasarlanma sonucunda sinüs drenajında anahtar role sahip olan osteomeatal kompleks obstrüksiyonu olur. Daha sonra komşu etmoid bölgelerde yine mukozal temas yoluyla polipler oluşur.(30)

2.5.2.3 Bernoulli Fenomeni

Bernoulli fenomeni havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra darlığın arkasında hava akımı basıncının düşeceği prensibine dayanır. İnflamasyonun bütün nazal kavitede ve paranasal sinuslerde olmasına rağmen nazal poliplerin osteomeatal kompleks, etmoid sinusler ve maksiller sinüste gelişmesi Bernoulli fenomeni ile açıklanmaktadır. Burun boşluğundaki basınçlar ekspiryum ve inspiryumda

değişmektedir. Bu negatif ve pozitif basınçların en fazla olduğu yer mukozanın yakınlığı ve anatomik yapısı nedeni ile söz konusu yerlerdir. Bu teorinin güncelliğini kaybetmesinin nedeni nazal pasajın en dar yeri olan nazal valv bölgesinin bu teoriye göre daima polipoid olması gerekir. Ancak nazal polipler nadiren bu lokalizasyonda izlenirler.(31)

2.5.2.4 Enfeksiyon

Akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının poliplerin büyümesine yol açtığı bilinir. Ancak bakteriyel enfeksiyonun primer neden olduğu tartışmalıdır.(32) Enfeksiyona sekonder olan poliplerde eozinofil değil nötrofil infiltrasyonu görülür. Kennedy ve arkadaşları deneysel olarak nazal mukozaya bakteri kolonizasyonu oluşturmuş ve takiplerde polip geliştiğini izlemişlerdir.(8) Poliplerin büyük bir bölümünde aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır. Nazal polipli hastalarda sıklıkla kronik rinosinüzit anamnezi mevcuttur. Bu hastalarda en sık izole edilen mikroorganizmalar β hemolitik streptokok, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza*'dır. Tüm nazal poliplerde elde edilememeleri ve polipsiz rinosinüzit olgularında da izole edilebilmeleri nazal polip etyolojisindeki önemlerini azaltmaktadır. Nazal polip etyolojisinde infeksiyonların rolü halen tartışmalıdır. İnfeksiyonun nedenden çok komplikasyon olduğu düşünülmektedir.

2.5.2.5 Alerji

Nazal polip etyolojisiinde stromanın eozinofilik infiltrasyonu ve benzer semptomlar nedeniyle alerjinin rol aldığı düşünölmüştür.(33) Nazal poliplerde belirgin eozinofili oluşu, astım ile birikteliği bu teoriyi destekler. Pang ve ark. 2000 yılında yayınladıkları bir çalışmada; inhalen alerjen alerjisi olmayan nazal polipli hastaların % 81'inde yiyecek alerjisi olduğunu saptamışlar ve yiyecek alerjisi ile nazal polip arasında üçlü bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.(34)

Allerji testlerinin normal popölsyon ile farklılık göstermemesi allerji ve nazal polip arasındaki ilişkiyi şüpheli kılmaktadır.(35)

Nazal polipli olgular üzerinde yapılan çalışmalarda allerji prevelansı %10-64 arasında değişmektedir.(36) Allerjik hastalarda ise nazal polip insidansı %5'ten azdır. Allerjik bireylerde nazal polipozis gelişmesi açısından normal popölyasyona oranla risk artışı olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarda polipli hastaların deri testlerinin pozitif olma oranının normal kişilerden farklı olmadığı gösterilmiştir.(37) Nazal polipozise neden olabilecek olası tüm allerjenlerin deri testleri ile tespit etmenin mümkün olmadığı bilinmektedir. Allerji ile nazal polipozis arasındaki neden sonuç ilişkisi günümüzde halen tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen allerjinin nazal polipozis için predispozan faktörlerden biri olduğu düşünölmektedir.

2.5.2.6 Asetil Salisilik Asit (ASA) İntoleransı:

Nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığının beraberce bulunduğu Samter Triadı çok bilinen bir sendrom olup aşırı ödemli veya hiperplastik nazal ve sinüs mukozası ve eozinofil infiltrasyonu ön plandadır.(36) Bu hastalarda astımın ön planda olduğu düşünülürse de, ilk belirti burun akıntısı ve burun tıkanıklığı olup, ardından nazal polipozis gelişebilir ve astım daha sonraları başlayabilir. Bu hastalarda astım ve rinit ataklarına siklooksijenaz 1 (COX-1) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) enzimlerini inhibe eden aspirin ve diğer non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların alımı neden olur. Aspirin duyarlılığı olanlarda elektron mikroskopunda eozinofil granüllerinde bulunan kristalloid madde görülmez, normal poliplerde ise bu değişiklik pek olmaz.(38) Aspirin duyarlılığı nazal poliplilerin %8'inde varken, aspirin duyarlılığı olan hastaların %35-96'sında nazal polipozis bulunur ve bunlar genellikle tedavide sorunlar yaşanan ağır polipozisli olgulardır.

2.5.2.7 Astım

Nazal poliplilerin yaklaşık %20-40'ında astım vardır. Astımlı kişilerde nazal polip görülme insidansı değişiklik göstermektedir. Settipane ve Chaffe astımlı hastalarda nazal polip görülme sıklığını % 6,7 olarak bildirmişlerdir.(39) Grigoreas ve arkadaşları astımlı 18 kişide nazal polip görülme sıklığını % 10,8 olarak bildirmişlerdir.(19) Buna karşı nazal polip olgularının normal popülasyona göre daha fazla oranda astım geliştirme riski taşıdığı belirlenmiştir.(40) Bu ilişki eskiden beri bilinmekle birlikte açıkça ortaya konulamamıştır. Bilinen bir şey vardır ki,

akut/kronik sinüzit ve/veya nazal polipozis, astımı rinosinobronşiyal refleksler yoluyla şiddetlendirmektedir. Sitokinlerin salınımı ve filtre edilmemiş havanın solunması da astım oluşumuna katkıda bulunur. Sinüs cerrahisi ve poliplerin uzaklaştırılmasından sonra astımda %20-90 oranında rahatlama olmaktadır.(40)

2.5.2.8 Anormal Vazomotor Cevap

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nazal polip olgularının çoğunda atopinin olmaması ve allerji izlenmemesi nedeniyle nazal polip etyolojisinde vazomotor dengesizlik teorisi üzerinde durulmaya başlanmıştır. Bu teoriye göre otonomik sinir sistemindeki denervasyon glandlardaki sekretuar aktivitenin düşmesine neden olur. Bunun sonucu olarak nazal mukozada vasküler geçirgenlik artar. Buna bağlı olarak denerve glandlar kistleşir ve artmış vasküler geçirgenlik nazal poliplerde irreversible doku ödemine yol açar. Erken evrede innervasyonun normal olduğuna ve polip büyüdükçe innervasyonun yavaş yavaş kaybolduğuna inanılır.(41)

2.5.2.9 Nazal Mastositozis

Perennial rinit benzeri semptomlara neden olan bu durum nazal mukozayı infiltre eden mast hücreleri ve bunların sekresyonları sonucu oluşur. Sıklıkla nazal poliplerle birlikte izlenir. Çok sayıda mast hücresi nazal mukozayı infiltre etmekte ve hücrelerde bulunan mediatörlerin salınımı ile semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu sürecin sonucunda hastalarda nazal polip geliştiği düşünülmektedir.(8)

2.5.2.10 Kimyasal Medyatörler

Nazal polipozis, nazal ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Her ne kadar fibroblastlar, epitel ve endotel hücreleri nazal poliplerin sıklıkla görülen ortak yapı hücrelerini oluştursa da en fazla görülen inflamatuvar hücre eozinofildir. Nazal polip dokusu içinde eozinofillerin varlığının sebebinin allerji veya IgE bağımlı hipersensitivite ile ilgili olmadığı, ancak eozinofillere etki eden bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimine artmasına bağlı olarak mikrovasküler yapılardan doku içine çekildikleri düşünülmektedir. Nazal polip dokusundaki eozinofil artışı allerjik bir durumun göstergesi değildir. Bu temel proteinler mukozada belirgin inflamatuvar cevap yaratırlar. Nazal polip oluşumunda üzerinde durulan başlıca kemotraktanlar IL-1B, IL-3, IL-5, IL-8, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), integrinler ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür.(42)

Nazal poliplerde eozinofil artışının yanında IL-5 ve GM-CSF başta olmak üzere birçok sitokin artışı eşlik eder. Burada IL-5'in anahtar rolü olduğu gösterilmiştir. Eozinofillerin kan dolaşımından dokuya geçişlerini arttıran, eozinofil aktivasyonuna neden olan ve eozinofil apoptozisini belirgin şekilde engelleyen IL-5 nazal polip oluşumunda en çok incelenen sitokindir. Anti IL -5 monoklonal antikoları ile doku eozinofil seviyelerinin azalması da nazal polip oluşumunda önemini göstermektedir.(43)

2.5.2.11 Süperantijen Teorisi

Süperantijenler çok şiddetli poliklonal T-hücre proliferasyonuna neden olan immün sistemi hedef alan bakteriyel veya viral kökenli toksinlerdir. Bilinen en güçlü T-hücre mitojenidirler. Süperantijenler 0,1 pg/ml'den daha az konsantrasyonlarda dahi çok yoğun ve kontrol edilemeyen sistemik proinflamatuvar sitokin salınımına ve sonuçta kontrolsüz bir immün cevaba neden olurlar.

Konvansiyonel antijenler kendilerini tanımları için antijen sunan hücelere ihtiyaç duyarlar. Antijen sunan hücre ile bağlanan antijenler T-hücrelerin %0,001 ile %0,0001 kadarını aktiflenmesine neden olurlar. Süperantijenler ise antijen sunan hücelere gereksinim duymaksızın parçalanmadan, tek parça halinde T hücre reseptörü (TCR) beta zincirinin değişken bölgesine bağlanma özelliğine sahiptirler. Bu bağlanma ile konakçının tüm T-hücrelerinin %20 ila %3'u aktifleşir ve kontrolsüz artmış bir immün cevap oluşur.(44, 45)

Staphylococcus aureus enterotoksinleri A-B (SAE-A, SAE-B), toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1) süperantijenik özellikleri bilinen toksinlerdir. Bachert ve arkadaşlarının bir çalışmasında nazal polipli hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyon oranı %63,6 iken kontrol grubunda % 33,3 olarak saptanmıştır.(46) Nazal polipli hastalarda yüksek oranda *S. aureus* kolonizasyonun saptanması ve süperantijen sekrete edebilen alt gruplarının izole edilmesi nedeniyle nazal polip oluşumunda süperantijenleri rolü olabileceği üzerinde durulmuştur.

Nazal polipli hastaların nazal kavitelerinde kültürde yüksek oranda toksin salgılayan stafilokokların üretilmesi, polip dokusunda süperantijene spesifik IgE prevelansının yüksek olması ve nazal polipli hastaların nazal mukozalarında süperantijenlerin gösterilmesi süperantijen hipotezini destekleyen bulgulardır.

2.5.2.12 Fungus Teorisi

Mayo klinikte ilk defa yapılan çalışmalarla ortaya konan hipoteze göre poliplerin oluşmasından mantarlar sorumlu tutulmaktadır. Mukoza inflamasyonu sonucu dokuda eozinofil artmakta ve eozinofiller, saprofit olarak bulunan, henüz zararsız olan fungusu çevreleyerek, kendileri parçalanmaktadır (degranülasyonu). Parçalanan eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkmakta ve toksik proteinler fungusu parçalayarak mukozada hasara neden olmaktadır. Mukozada oluşan hasar ise, zamanla polipleşmeye neden olmaktadır.(43, 47, 48)

Etyoloji ne olursa olsun, nazal poliplerin ilk görüntüsü mukozada sadece sınırlı bir bölgede veya yaygın olarak ödemin oluşması ve mukozanın kalınlaşmasıdır. Eğer etyolojik faktör devam ederse ödem polipleşmektedir. Yerçekiminin etkisiyle, içine su doldurulmuş bir balon gibi ödem, ince sapı ile burun içini dolduran bir kitle haline gelmektedir.

2.5.3 Nazal Polip Histopatolojisi

Nazal polipler yalancı çok katlı silyalı silindirik epitel ile döşelidir. Yüzey mukozası intakttır, yer yer skuamoz metaplazi alanları izlenebilir. Normal mukoza ile nazal polip arasında dört ana fark mevcuttur.

- 1- Eozinofili
- 2- Ödem
- 3- Epitel büyümesinde değişiklik
- 4- Yeni gland formasyonu

Nazal polipler normal mukozanın ödemli hali olmayıp inflamatuvar mediatörler, sitokinler, adezyon molekülleri ve bunların endotel üzerindeki etkileri sonucunda oluşan kompleks inflamatuvar bir olaydır. Mikroskopik olarak incelendiğinde nazal polipler daha az sayıda ancak daha geçirgen damarsal yapılara sahiptirler. Submukozal bezler polip eksenine paralel şekilde tübüler bir yapı halinde izlenirler. Sekresyon yeteneklerini kaybetmişlerdir. Eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve mast hücresi infiltrasyonları görülür. Allerjik ve allerjik olmayan hastaların poliplerinin histolojik yapısı tamamen aynıdır.(8)

Nazal polipler histolojik olarak 4 farklı tipe incelenir.(49)

- 1- Ödematöz, Eozinofilik (Allerjik) Polip
- 2- Fibroinflamatuvar (Kronik İnflamatuvar) Polip
- 3- Serömüköz Bez Hiperplazili Polip
- 4- Stromal Atipi Gösteren Polip

2.5.4 Klinik

Nazal poliplerde hastanın yakınmaları ile bulgular arasında belirgin bir uyumsuzluk görülebilir. Tüm nazal kavite poliple dolu olduğu halde yakınma azken, bazı hastalarda küçük polipler bile büyük rahatsızlıklara yol açabilir.

En belirgin semptom burun tıkanıklığı olup hemen her hastada vardır. Tıkanıklığın şiddeti, polibin yerine ve miktarına, eşlik eden diğer anatomik bozukluklara göre değişir, ancak polip sayısı ile burun tıkanıklığı arasında doğrudan bir ilişki olmayabilir.(50)

Hastaların yarısında mukus hipersekresyonu nedeniyle berrak veya sarı-yeşil renkli rinore görülür. İnflamasyon artınca miktar artar, niteliği değişir. Sekresyonun renkli olması her zaman enfeksiyonun varlığını göstermez, çünkü ağır eozinofili de sekresyonun rengini beyazdan sarı-yeşile çevirebilir. Hipersekresyon perennial alerjik rinitte olduğu gibi aralıklarla görülebilir; ancak, burada tetikleyici bir faktör yoktur. Akıntıya hapşırık da eşlik edebilir. Alerjik fungal sinüzit varsa çok koyu kıvamlı ve koyu renkli bir sekresyon görülür. Postnazal akıntının oluşturduğu boğaz temizleme gereksinimi ve öksürük hastaları çok rahatsız eder.(1)

Hava dolaşımının olfaktuar hücrelerin bulunduğu bölgeyle temasının olmaması veya çok az olması nedeniyle nazal polipozisli hastalar anosmi veya az koku almaktan yakınabilirler. Sorun, ilaç veya cerrahi tedaviyle solunan havanın olfaktuar hücrelerle temasının sağlanmasıyla ortadan kalkar. Koku almanın tat alma duyusuna katkısı nedeniyle koku alma bozukluğuyla birlikte tat alma bozukluğu da bulunabilir.(50)

Burun sırtı, alın ve yanaklarda ağrı olabilir ve burun tıkalı olduğunda artar. Eşlik eden sinüzit, ağrının niteliğini ve hissedildiği bölgeyi belirler. Nazal polip rinojenik baş ağrıları arasında önemli bir yer teşkil eder.(19)

Epistaksis normalde görülen bir belirti değildir. Ancak epistaksis yakınması ile başvuran hastalarda, eşlik eden malign bir patoloji olabileceği unutulmamalıdır. Hastalar endoskopik muayene ve gerekli görülürse paranazal sinüs tomografisi ile değerlendirilmelidir.(19)

Nazal pasaj ve paranazal sinüslerin tıkanıklıkları sesin rezonansını etkileyerek bazı harflerin telaffuzunda sorunlara neden olur. Bu hastalarda burun tıkanıklığına bağlı olarak nazone konuşma görülür.

Burun tıkanıklığına ve postnazal akıntıya bağlı olarak ortaya çıkan ağız kokusu, uyku apnesi veya üst solunum yolu direnç sendromu gibi uyku bozuklukları, sürekli burun tıkanıklığı nedeniyle bezginlik, astım, yineleyen kronik sinüzit atakları, alerjik fungal sinüzit gibi eşlik eden hastalıklar nazal polipozisli hastalarda yaşam kalitesini belirgin bir şekilde düşürür.

2.5.5 Tanı

Tıbbın her alanında olduğu gibi nazal polipozis tanısında da ilk aşama iyi bir hikaye alınmasıdır. Hasta odaya girdiği andan itibaren değerlendirme başlar. İncelemede burun akıntısı, konuşma sesinde değişiklik, karaniofasial deformite varlığı, ağız solunumu gibi parametreler incelenir.

Tanıda ikinci aşama tam bir baş boyun muayenesi ve anterior rinoskopide burun içinde poliplerin görülmesidir. Anterior rinoskopik muayene ile orta meatusa

yerleşmiş küçük polipler gözden kaçabilir. Burun tıkanıklığı şikayeti ile başvuran her hastanın endoskopik muayenesinin yapılması şarttır. Nazal polipoziste tanıda altın standart kavitenin endoskopik muayenesidir. Hastalığa erken evrede tanı konulmasını sağlar.(9, 10)

Muayene öncesi nazal pasaja topikal vazokonstriktör ajanların kullanılması ile daha geniş bir görüş açısı sağlanabildiği gibi hasta konforu da sağlanmış olur. Endoskopik muayene için rijit ya da fleksibl endoskoplardan kullanılabilir. Genelde nazal muayene için 4 mm'lik rijit endoskoplardan tercih edilir. 0 derece ve 30 derece endoskoplardan tüm nazal pasajın muayenesi tamamlanır.(10, 40)

Muayenede nazal polipler; soluk kirli beyaz renkli, soliter ya da çok sayıda, translüsen, hareketli, düzgün yüzeyli ve palpasyonla hassas olmayan kitleler şeklinde izlenirler. Hareketli olmaları ve ağrısız olmaları konkalarla ayırımlarında önemlidir. Endoskobun sağladığı bir başka fayda hastalığın evrelendirilmesine ve medikal tedaviye verdiği cevabın takibine olanak sağlamasıdır.(10, 40)

Burun ve paranasal sinüslerin konvansiyonel grafleri paranasal sinüs içinde opaklaşma ve burun içinde yumuşak doku kitlesi gibi bulgular verebilmesine rağmen nazal polipozis tanısında kullanım yeri sınırlıdır. Nazal polipozis tanısında en değerli radyolojik yöntem paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisidir. (Şekil 3) Bu yöntem ile infundibulumdaki küçük polipler bile görülebilir. Ayrıca paranasal sinüslerde oluşan değişikliklerin tanınmasını sağlar.



Şekil 3: Paranasal Sinüsleri Dolduran Panpolipozis Olgusu (Klinik Arşivimizden Alınmıştır.)

Nazal polipozis cerrahi tedavisinin yapılabilmesi için paranasal sinüs tomografisi şarttır ve koronal ve aksiyal planlarda çekilmelidir. Tomografi ile paranasal sinüs anatomisi ayrıntılarına ortaya konur, anatomik varyasyonlar cerrahi öncesi tespit edilir, hastalığın yaygınlığı ve sinüslerin durumu hakkında bilgi sahibi olunur, intraoperatif komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur.(9, 10)

Manyetik rezonans görüntüleme nazal polipozis tanısında rutin kullanılan bir teknik değildir. Ayırıcı tanıda ve komplikasyonlar düşünülen durumlarda istenmelidir. İntrakranial yayılımın gösterilmesi, enfeksiyonla tümöral oluşumları

ayırılmasında, allerjik fungal rinosinüzitlerde tanıya yardımcıdır.(39) Ayrıca kafa tabanı defektinden nazal kaviteye prolabe olan ensofalosel, meningomyelosel vakalarında manyetik rezonans görüntüleme çok değerlidir.

Laboratuvar testlerinin nazal polipozis için tanı koydurucu değildir. Hasta anamnezinde allerji mevcutsa, aile hikayesi varsa allerji testlerinin uygulanması gerekir. Çocuklarda görülen nazal poliplerde etyolojinin araştırılması için kistik fibrozi şüphesi nedeniyle ter testi, hematolojik ve genetik testler yapılmalıdır. Nazal polip astım birlikteliğinde şüphelenilen durumlarda akciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır.

Ayırıcı tanıda özellikle tek taraflı poliplerde nazal kavite ve paranasal sinüslerin malign ve benign tümörleri düşünülmelidir. Gliom, ensefalosel, meningosel, meningoensefalosel, anjiofibrom gibi patolojiler çocuklarda daha çok görülür. İnverted papillom, skuamoz hücreli karsinom, lenfoma ve sarkomlar ise daha çok yetişkinlerde izlenir. Bu kitleler polipten farklı olarak daha agresif seyretmektedir. Burun kanaması, kemik destrüksiyonu gibi bulgular malignite lehinedir. Anamnezde tek taraflı kötü kokulu akıntı varsa malignite ekarte edilmelidir.

2.5.6 Tedavi

Nazal polip tedavisi halen tartışmalıdır. Uygulanan tedavi protokollerinden hiçbirisi istenilen uzun dönem başarıyı sağlayamamıştır. Tedavi öncesi nazal polip

oluşumdaki etyolojik faktör belirlenebilirse; tedavi başarılı bir şekilde uygulanabilir.

Nazal polipoziste tedavinin amacı;

1. Rinit semptomlarının ortadan kaldırılması,
2. Polip boyutlarında küçülmenin sağlanması ve/veya poliplerin ortadan kaldırılması,
3. Nazal solunum yolunun açılması ve sinüslerin normal ventilasyon ve drenajının sağlanması,
4. Koku alma hissinin yeniden kazanılması,
5. Rekürrenslerin önlenmesidir.(10)

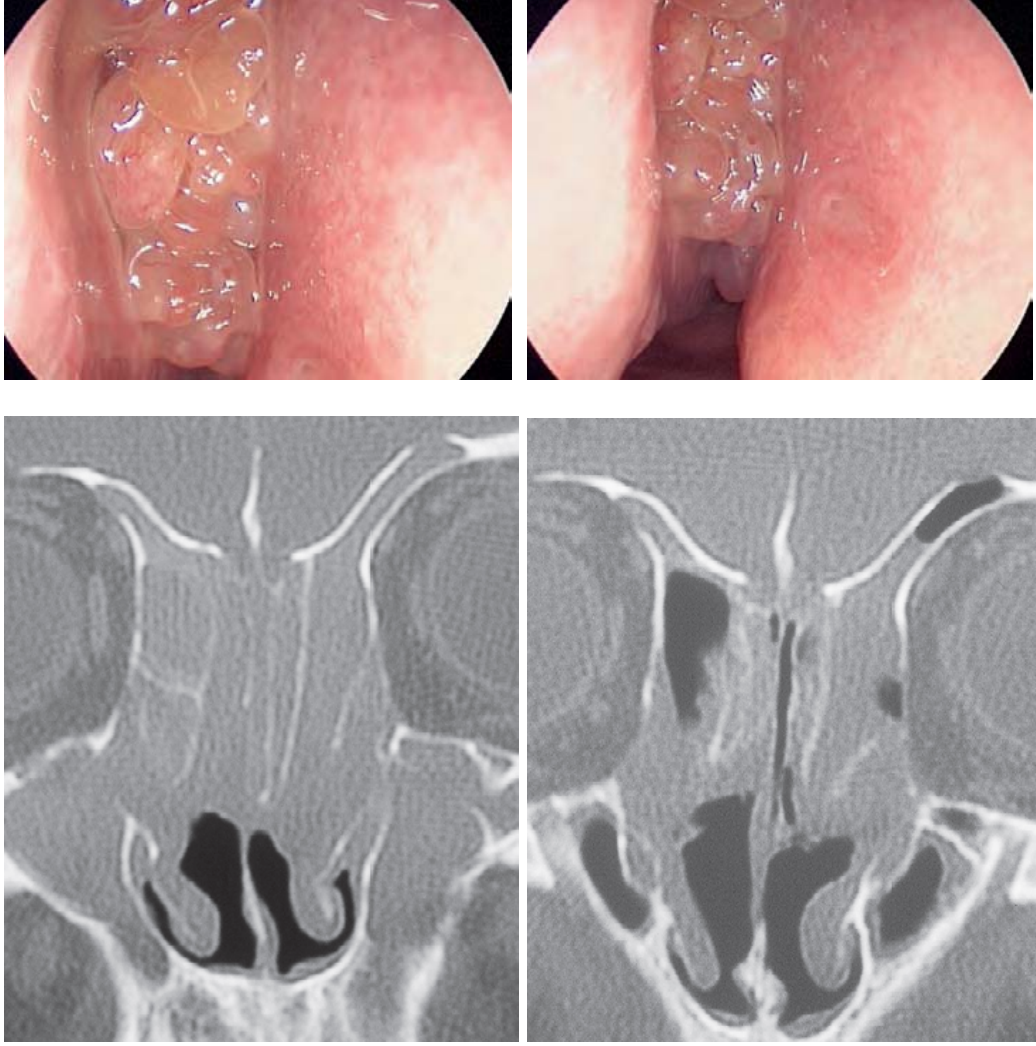
Nazal polipozis tedavisi medikal tedavi, cerrahi tedavi ve bu ikisinin kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

Nazal polipozis tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği kesin olarak ispatlanmış ilaç grubu steroidlerdir. Güçlü antiinflamatuvar etki potansiyeline sahip bu ilaçlar etkilerini hedef dokudaki stoplazmik glukokortikoid reseptörlere bağlanarak gösterirler. Hücresel düzeyde antijen sunan hücrelerin, T-hücrelerin, eozinofillerin ve epitelial mast hücrelerinin aktivasyonlarını ve sayılarını azaltırlar. Proinflamatuvar sitokin sentezini azaltarak özellikle eozinofilinin eşlik ettiği poliplerin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılırlar.(51)

İntranazal kortikosteroid tedavisi nazal poliplerde uzun yıllardır güvenle kullanılan bir yöntemdir. Sistemik dolaşıma geçmemeleri veya çok az oranda

geçmeleri ,sistemik yan etkilerin oluşmamasına ve uzun dönem kullanılmalarına olanak sağlar. Özellikle endoskopik sinüs cerrahisi sonrası postoperatif dönemde nüksleri azalttığı bildirilmiştir.(52-55) İntranazal steroidler polip boyutlarında küçülmeye neden olduğu, nazal hava akımını arttırdığı akustik rinomanometri ile ortaya konmuştur. Damla ve sprej formları mevcuttur. Uzun dönem kullanımlarında sistemik emilimlerinin düşük olması nedeniyle hipotalamo-hipofiz-adrenal aksta supresyona neden olmazlar. Uzun dönem kullanımlarında nadir de olsa tekrarlayan burun kanamaları, burunda yanma hissi ve kuruma bildirilmiştir.(56)

Sistemik steroid tedavisi nazal polipoziste etkili bir tedavi yöntemidir ve medikal polipektomi olarak bilinir.(57) Sistemik steroid tedavisi ile polip boyutlarında anlamlı derecede küçülmenin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(58, 59) Sistemik steroid tedavisi depo enjeksiyonlar şeklinde veya azalan dozda oral uygulamalar şeklinde kullanılabilir. Sistemik steroidlerin nazal polipoziste geçici semptomatik rahatlama ile beraber cerrahiye geciktirmeye ve kolaylaştırmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir.(59, 60) Bu tedavinin en kısıtlayıcı yönü uzun dönem kullanılamamasıdır. Oral steroidler potansiyel yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdırlar. Özellikle kardiovasküler hastalığı, hipertansiyonu, diabeti, peptik ülseri, osteoporozu, psikoza, glokomu olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır. Oral kullanımlarında doz azaltılarak kesilmelidir. Uzun dönem kullanımlarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aks üzerinde belirgin etki oluşturur. Oral steroid tedavisi alan hastanın tedavi öncesi ve sonrası endoskopik görüntüsü ve BT kesitleri şekil 4’de verilmiştir.



Şekil 4: a) Nazal Polipozisli Hastanın Oral Steroid Tedavisi Öncesi Endoskopik Muayenesi, b) Nazal Polipozisli Hastanın Oral Sterior Tedavisi Sonrası Endoskopik Muayenesi, c) Nazal Polipozisli Hastanın Oral Steroid Tedavisi Öncesi Paranasal Sinüs BT Koronal Kesiti, d) Nazal Polipozisli Hastanın Oral Steroid Tedavisi Sonrası Paranasal Sinüs BT Koronal Kesiti (Manual of Endoscopic Sinus Surgery and its Extended Applications, Daniel Simmen, Nick Jones)

Steroidler dışında nazal polipozisin tedavisinde lökotrien antagonistleri, intranasal furosemid, intranasal dekonjestanlar, intranasal kapsasin ve antimikrobiyal ilaçlar kullanılmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlardan düşük doz ve uzun süreli

makrolid tedavisinin antibakteriyel etkisinin yanında steroidlere benzer bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Makrolidlerin immünmodülatör etkilerinden de yararlanılmaktadır.(61, 62)

Samter triadı olan hastalarda astım tedavisi ve nazal polip tedavisi birlikte yapılmalıdır. Bu nedenle kulak burun boğaz ve göğüs hastalıkları işbirliği ile tedavi düzenlenmelidir. Bu hastalarda panpolipozis durumunda agresif cerrahi yaklaşım önerilir. Çünkü üst solunum yollarındaki inflamasyon astım ataklarını alevlendirmektedir.(63)

Medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavi gündeme gelir. Nazal polipoziste cerrahi tedavinin amacı burun tıkanıklığını düzeltmek, sinonazal patolojiyi ortadan kaldırmak, sinüslerin ventilasyon ve drenajını sağlamak, koku problemlerini ortadan kaldırmak, ko-morbid hastalıkların atak sıklığını ve medikal tedavi gereksinimlerini azaltmaktır.

Cerrahi tedavi olarak intranazal polipektomi, eksternal etmoidektomi, transantral etmoidektomi, Caldwell-Luc, eksternal fronto-etmo-sfenoidektomi gibi girişimler tanımlanmış olmasında rağmen en başarılı sonuçlar endoskopik sinüs cerrahisi ile elde edilir. Cerrahi öncesi kortikosteroid tedavisi alan hastalarda inflamasyonun belirgin şekilde azalması, polip boyutlarında küçülmenin sağlanması daha fazla görüş sahası kazanılması yanında intraoperatif kanama miktarının da azalması sağlanır.(64, 65)

2.6 OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Herhangi tanınabilir bir patojen olmadan veya uyarılmadan yüksek oranda otoantikor veya spesifik T hücreler oluşturmayan, nedensiz oluşmuş inflamatuvar hastalıklara otoinflamatuvar hastalıklar (herediter periyodik ateş sendromları) denir. Hastalığın kliniği seröz zarların ve cildin kronik inflamasyonu ve ataklar halinde ateşi içerir. Otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık görüleni FMF'tir.

Bu bozukluklar doğal immün sistemin primer disfonksiyonu ile oluşmaktadır. Doğal immün sistem anomalileri, lipopolisakkarit ve peptidoglikan gibi patojenler ile ilişkili moleküler düzenlenmelere (PAMPs) verilen anormal, sapmış cevaplar ile kan ve dokularda göze çarpan ciddi nötrofili ve inflamatuvar sitokin veya onların reseptörlerinin (IL-1B, TNF-a) disregülasyonunu içermektedir. Bu bozuklukların moleküler temelini aydınlatılması, sistemik ve doku inflamasyonunun hastalık patofizyolojisinin anlaşılması ve aynı zamanda yeni, patolojik olmayan doğal immün mekanizmaların ortaya çıkışını sağlamıştır.(66)

Monogenik otoinflamatuvar sendromların spektrumu, hastalık mekanizmalarının anlaşılması ve hedefe yönelik terapilerin kullanılması, genetik mekanizmanın aydınlatılması, eksojen ve endojen tehlike sinyallerinin ve bu uyarıya verilen inflamatuvar cevabın tanınması ile başarılmıştır. Kriyopyrin ilişkili periyodik sendromlarda IL-1B'nin bulunmasıyla, proinflamatuvar sitokinler IL-1B ve TNF'yi hedefleyen efektif terapilerin ve antiinflamatuvar terapiler için diğer yeni potansiyel hedefler ortaya çıkmıştır. Mendeliyan tipi kalıtım kalıbına sahip bu inflamatuvar

hastalıkların altında yatan genetik defektler, her bir tip için spesifik bulunmuş mutasyonlar olup, doğal immünitelerde yer alan çeşitli proteinleri içermektedir.

2.6.1 Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF, AAA)

2.6.1.1 Tanım

FMF hastalığı, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ile birlikte, serozit (karın ağrısı, plevrit, artrit) ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterize otozomal resesif olarak aktarılan herediter bir hastalıktır.(67, 68)

2.6.1.2 Epidemiyoloji

FMF otozomal resesif kalıtım gösteren, dünya çapında 100,000'den fazla insanı etkileyen, kalıtsal periyodik ateş hastalıkları arasında en yaygın olanıdır.(69) Hastalık Doğu Akdeniz halklarında, özellikle Kuzey Afrika Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında sık görülür. Ülkemizde FMF sıklığı 1/395 ile 1/1073 (51, 70, 71), mutasyon taşıyıcılığı 1/5 olarak bildirilmiştir.(70-72) Kadın/erkek oranı yakın ya da erkeklerde hafif sık görülmektedir.(73, 74)

2.6.1.3 Genetik

FMF, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.(75, 76) Bazı nadir vakalarda dominant geçiş de bildirilmiştir.(77) 1997 yılında Uluslararası FMF konsorsiyumu

ile Fransız FMF konsorsiyumu tarafından birbirinden bağımsız yürütülen çalışmalar sonucu, pozisyonel klonlama tekniği ile FMF geninin moleküler dizisi bulunarak tam lokalizasyonu 16p13.3 olarak bildirilmiştir.(78-80)

MEFV geni olarak adlandırılan bu gen, 15 kb'lık bir bölgeyi kapsamakta, 10 ekzon ve 3505 nükleotid içermektedir. MEFV geninin 3.7 kb'lık transkripti polimorfonükleer lökositlerde eksprese edilerek bir proteini kodladığı belirlenmiştir. İki farklı konsorsiyum tarafından aynı anda bulunan bu protein iki konsorsiyum tarafından farklı isimlerle adlandırılmıştır. Bunlardan Uluslararası FMF konsorsiyumu proteine Yunanca 'ateş' anlamına gelen 'Pirin', Fransız FMF Konsorsiyumu ise Akdeniz'in Latince ismi olan 'Mare Nostrum' dan hareketle 'Marenostriin' adını vermiştir.(78, 81)

Bugüne kadar MEFV geninde yaklaşık 140 mutasyon belirlenmiştir. Mutasyonların çoğunluğu yanlış anlamlı (missens) mutasyon olmak üzere, bir anlamsız (nonsense), üç delesyon ve iki insersiyon mutasyonları tanımlanmıştır.(82) Bunlardan 680. kodonda M680I (G/A), M680I(G/C), M680L olmak üzere üç adet mutasyon saptanmış, 694. kodonda ise dört adet (M694V, M694I, M694del, M694L) mutasyon bulunmuştur. Bunlardan 10. ekzonda bulunan dört (M680I, M694V, M694I, V726A) ve 2. ekzonda bulunan bir (E148Q) mutasyon olmak üzere saptanan toplam 5 mutasyon hastalığın sık görüldüğü toplumlardaki mutasyonların %85'ini oluşturmaktadır.(78, 82)

2.6.1.4 Klinik

FMF'li hastaların %90'ında yaşamın ilk yirmi yılında klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular, atak süresine, sıklığına mutasyon tipine, etnik kökene bağlı olduğu kadar, yaşa ve cinsiyete göre de farklılıklar gösterebilir. Hastalığın klinik tablosunu, tekrarlayan ateş ve seröz zarların (periton, plevra, sinovium gibi) enflamasyonunun neden olduğu ciddi karın, göğüs veya eklem ağrıları oluşturur. Atak süresi genellikle 2-4 gün arasında değişmektedir. FMF'in en temel özelliklerinden biri de ataklar arası dönemde hastaların tamamen semptomsuz olmalarıdır.

Ataklar sıklıkla ateşli olup nadiren hafif ateşli yada ateşsiz ataklar izlenir. Ateşin aniden yükselmesi (40 dereceye kadar) ve plato çizip keskin düşüşü dikkat çekicidir.

Hastaların yaklaşık %90'ı abdominal ağrı atağı ile hekime başvururlar.(73) Şiddeti hafif distansiyondan peritonit bulgularına kadar değişebilir. Diyareden ziyade kabızlık izlenir, barsak hareketleri yavaşlar. Atak sırasında genellikle polimorfonükleer lökosit (PNL)'den zengin ve steril olan az miktarda asit gelişebilir. Tekrarlayan abdominal ataklar peritoneal yapışıklıklara yol açabilir.

Artrit sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşen, gezici olmayan ve genellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerinin etkilendiği akut monoartrit şeklindedir.

FMF'deki göğüs ağrısı plevra enflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Sıklıkla tek taraflı plörezi görülür. Perikardit %2,4 görülür, tekrarlayan perikardit atakları nadirdir.(83)

Karakteristik cilt lezyonu erizipel benzeri eritemdir. Genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden geriler. Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) ve Poliarteritis Nodosa normal topluma göre FMF'de artmış sıklıkta görülen vaskülit tablolarıdır.(67, 73, 84)

FMF'de amiloidoza bağlı kronik böbrek yetmezliği sık karşılaşılan, önemli bir komplikasyondur. Amiloidoz sıklığı etnik gruplara göre farklılık göstermekle birlikte toplumumuzda ciddi hastalık ve amiloidoz sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir.(85-87)

2.6.1.5 Tanı ve Tedavi

Tanıda Tel-Hashomer kriterleri kullanılmakta ve kesin tanı için iki majör veya bir majör, iki minör kriter; muhtemel tanı için de bir majör ve bir minör kriter bulunmalıdır. (68)

Tel Hashomer kriterleri

Majör kriterler

- Poliserözit ile giden tekrarlayan ateş atakları
- Başka bir nedene bağlanamayan AA tipi amiloidoz
- Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterlerler

- Yineleyen ateşli ataklar
- Erizipel benzeri döküntü
- Birinci derecede akrabada FMF varlığı

Hastada kesin tanı için, 2 majör kriter veya 1 majör, 2 minör kriter olması gerekirken, muhtemel tanı için 1 majör, 1 minör kriter varlığı gereklidir. Günümüzde FMF hastalarına atakların azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi tüm hastalarda amiloid gelişimini önleyen kolşisin tedavisi uygulanmaktadır. Kolşisin, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır, lizozomal degranülasyonu inhibe eder.(88)

2.6.2 CIAS1(NLRP3) Genindeki Mutasyonlar Sonucu Gelişen Hastalıklar (CIAS1 Sendromları- Kriyoprinopatiler)

CIAS1 (NLRP3) geni mutasyonları ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır.(5) Bu gen 1. kromozomda bulunur ve CIAS1 geninin değişik bölümlerindeki tek bir mutasyon farklı hastalıklarla sonuçlanabilir. CIAS1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan 3 hastalık Ailevi soğuk ilişkili sendrom (FCAS), Muckle Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz artropati (CINCA) olarak tanımlanmıştır.(5) Bu 3 hastalık otozomal dominant olarak kalıtılır. Hastalıklar çeşitli klinik tablolar gösterir.

Kriyoprinopatiler farklı 3 sendrom olmalarına rağmen, klinik bulguları çakışabilmektedir. Kriyopirinopatiler ile ilişkili bulunan mutasyonların genotip–fenotip ilişkisi ve moleküler temeli tam olarak aydınlatılamamıştır.(89)

Kriyoprinopatilerin klinik özellikleri tablo 1’de karakteristik özellikler ise tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Kriyoprinopatilerin Klinik Özellikleri

Varyant	Hastalık Başlangıcı	Hastalık Şiddeti	Klinik Belirti
FCAS	Yaşamın ilk 6 ayı	En hafif	Soğuk indüklü ateş, döküntü, artralji, konjanktivit, başağrısı
MWS	Çocukluk	Orta	Döküntü benzeri ürtiker, progresif işitme kaybı, ateş, artralji
CINCA/NOMID	Bebeklik	Şiddetli	Döküntü benzeri pruritik olmayan ürtiker, kronik aseptik menenjit, progresif sensorinöral işitme kaybı ve oküler değişim, alıyucu artropati

Tablo 2: Kriyoprinopatilerin Klinik Karakteristikleri

Özellik	FCAS	MWS	CINCA/NOMID
Hastalık Şiddeti	Düşük	Orta	Yüksek
Tetikleyici	Soğuğa maruziyet	Yok	Yok
Ateş Sıklığı/ Döküntü	Günlük	Değişken, günlük	Değişken, nadir ateş döküntü
Eklem Tutulumu	Artralji	Artralji, artrit	Artralji, artrit, aşırı büyümeli artropati
Nörolojik Tutulum	Yok	Yok	Kronik aseptik menenjit
Göz Tutulumu	Konjanktivit	Konjanktivit, üveit	Uveit, papiller edema, olası optik nörit
Sağırılık	Yok	Sık (%60-70)	Sık >%60
Amiloidoz	Yok	Sık (%25)	Sık (25%)
Kalıtım	Otozomal dominant	otozomal-dominant (tipik) veya de novo (nadir)	De novo (tipik) veya otozomal-dominant (nadir)

2.6.2.1 Ailevi Soğuk İlişkili Sendrom (FCAS)

İlk kez, 1940 yılında, Kile ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmektedir. Otozomal dominant kalıtılır. Kriyoprin ilişkili sendromların en hafif seyirliisidir. FCAS soğuga maruziyet sonrası makülopapüler döküntü ile birlikte konjoktivit, artralji, myalji, ateş ve ekstremitelerde ödem ile karakterize bir sendromdur. Nadiren hastalarda amiloidoz gelişebilir.(90) Konjonktivit soğuga maruziyet sonrası en sık görülen semptomdur. Soğukla birlikte yağmurlu ve rüzgarlı havalar da hastalığı tetikleyebilir.

Genellikle erken bebeklik döneminde bulgular başlar ve ataklar sırasında döküntü ve eklem ağrıları olur. Döküntüler ürtikeri andırır ve kaşıntılıdır. Ekstremitelerden başlayıp tüm vücuda yayılır. Myalji, halsizlik ve artralji sıktır.

2.6.2.2 Muckle-Wells Sendromu (MWS)

Ürtiker, progresif sensorinöral tipte işitme kaybı ve renal amiloidoz ile karakterize otozomal dominat geçişli herediter bir hastalıktır.(91) Kriyoprin ilişkili sendromlar arasında en ağır seyreden ikincisidir. Erken çocukluk döneminde, kaşıntı ile başlar, oral ve genital aft benzeri ülserasyonlar, iktiyozis, periodik karın ağrıları, artralji ve akut febril ataklara eşlik edebilir. (92) Ataklar soğuk ile tetiklenebilir. Atakların sıklığı ayda bir ile haftada birkaç kez arasında değişir ve 1-3 gün kadar sürer. Eklem tutulumu ailevi soğuk ürtikerine göre daha ağırdır ve yaşamın ileri

evrelerinde sensorinöral sağırılık gelişir. Sensorinöral işitme kaybı, MWS'nin yaygın bir bulgusudur.

2.6.2.3 Kronik İnfantil Nörolojik Kutanöz Artropati (CINCA-NOMID)

Kronik menenjit, üveit, deforme edici artrit, ateş, sensorinöral işitme kaybı ve ürtiker ile kriyoprinopatilerin en şiddetli seyreden formudur. İlk kez 1980 yılında tanımlanan bu hastalığın prevalansı 1/1.000.000'dan azdır.(93)

Neonatal dönemde başlangıç gösteren ateş, gezici deri döküntüleri, eklem iltihabı ve üveit hastalığın temel klinik bulguları olup, ilerleyen süreçte santral sinir sistem tutulumu, serebral atropi, amiloidoz ve sensorinöral işitme kaybı gözlenir. Olguların %60'ından daha fazlasında işitme kaybı ve %25'inde amiloidoz gelişimi rapor edilmiştir.(89, 94) Artropatinin radyolojik bulguları çok ayırt edici ve spesifiktir. Epifiz ve metafizlerde anomaliler, düzensiz ossifikasyon ve aşırı büyümeler karakteristiktir. Diz, ayak bileği, el bileği ve dirsekler en sık tutulan eklemlerdir.

Laboratuvar bulguları, lökositoz, akut faz reaktanı proteinleri ve yüksek seviyedeki IL-6'yı kapsamaktadır.

3. MATERYAL- METOD

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Polikliniğine başvuran 30 nazal polipozis tanısı almış hasta ile nazal polip olmayan 30 kontrol hastası dahil edilmiştir. Hasta grupları cinsiyet ve yaş açısından oldukça homojen olacak şekilde gruplandı. Hasta grubunda nazal polipozis tanısı anamnez, endoskopi dahil olmak üzere detaylı fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri (özellikle paranazal sinüs tomografisi) eşliğinde konulmuştur.

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam alınmıştır. Hastaların antekübital venlerinden, içinde disodyum etilendiamin tetraasetik asit (EDTA; 3 mg/L) bulunan tüplere tam kan örnekleri alındı. Kan örnekleri +4 derecede DNA ekstraksiyonu yapılana kadar saklanmıştır.

3.1 DNA ELDESİ

Her bir hastadan alınan EDTA'lı kan örneğinden Qiagen kitleri kullanılarak Qıaqube otomatik izolasyon cihazında DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen template DNA'lar PCR ve dizi analizi çalışılncaya kadar -20 C'de saklanmıştır.

3.2 POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR)

PCR DNA'nın istenilen bir parçasının in vitro koşullarda primer denilen 15-20 nükleotitlik bir oligonükleotit dizisi kullanılarak, sıcaklığa dayanıklı enzim yardımı ile çoğaltılmasıdır. DNA önce iki ipliğe ayrılır ve primerle birleştirilir, sonra da istenilen genlerin milyonlarca kopyası yapılır.

Bu yöntemin kullanılabilmesi için yok denecek kadar az DNA bile yeterlidir. Ayrıca DNA'nın sadece bir bölgesini de çoğaltabilmek mümkündür.

PCR reaksiyonu, DNA'nın yüksek ısı ile birbirinden ayrılmasına (**denatürasyon**), sonra sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanmasına (**hibridizasyon**), daha da sonra zincirin uzamasına (**polimerizasyon**) ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanır. Bu üç adım bir PCR siklusunu oluşturur ve çoğaltılmış ürünün miktarı teorik olarak, bu üç temel basamağın tekrarlanma sayısına bağlıdır. Yeni DNA zincirlerinin sayısı her döngüde iki katına çıkar ve yeni zincirler bir sonraki döngüde kalıp görevi görürler. Bir döngü 4-5 dakika sürer ve çok kez tekrar edilir. İşlem, thermocycler (ısı döngücüsü) denilen makinelerde, önceden döngü sayısı ve sıcaklıkları belirlenen programlarla otomatik olarak gerçekleştirilir. Bu yöntemle; klonlama, dizi analizi, klinik tanı ve genetik taramalar gibi diğer işlemlerde kullanılmak üzere bol miktarlarda hedef DNA parçaları elde edilir.

İlk adımda, çoğaltılacak DNA denatüre edilerek tek zincirli hale getirilir. Bu genomik DNA, kurumuş kan ya da semen, uzun süre saklanmış tıbbi örnekler ve tek bir saç teli gibi değişik kaynaklardan elde edilebilir. Çift zincirli DNA, tek zincirli hale gelene kadar 90-95°C’de yaklaşık 5 dakika süreyle tek zincirli hale gelinceye kadar ısıtılır. Sıcaklık 50-70°C arasında bir değere düşürülür ve primerlerin tek zincirli hale getirilmiş DNA'ya bağlanması sağlanır. Bu primerler 15-30 nükleotid uzunluğunda yapay oligonükleotidlerdir ve çoğaltılacak DNA kısmının uçlarındaki tamamlayıcı dizilere özgül olarak bağlanır. Bu primerler, kalıp DNA'nın sentezi için başlangıç noktası olarak görev yaparlar. DNA polimeraz reaksiyon karışımına ilave edilir ve DNA sentezi 70-75°C arasındaki sıcaklıklarda gerçekleştirilir. Polimeraz enzimi primerlerin uzamasını sağlar ve hedef DNA'nın iki zincirli kopyasını oluşturur.

PCR'dan iyi sonuç alınabilmesi değişik faktörlere bağlıdır. DNA polimerazın iyi çalışabilmesi en etkin olduğu pH'nın tüm uygulama boyunca korunabilmesi en önemli faktörlerden birisidir.

3.3 DNA DİZİ ANALİZİ (NLRP3 GENİ ANALİZİ)

NLRP3 genindeki mutasyonların ve polimorfizmlerin incelenmesi için genin en büyük ekzonu olan 3 nolu ekzon için primer tasarımı yapılmış ve PCR ile çoğaltılmıştır. PCR için toplam hacim 25 µl olacak şekilde aşağıdaki karışım hazırlanmıştır:

- Distile su 14.375 µl

- Buffer 2.5 µl
- MgCl₂ 2 µl
- dNTP (10 mmoytl) 0.5 µl
- Forward primer (50 pmol) 0.25 µl
- Reverse primer (50 pmol) 0.25 µl
- AmpliTaq Gold DNA polimeraz (Roche) 0.125 µl
- DNA template 5 µl

Polimeraz zincir reaksiyonu için Biorad PCR cihazı kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonundan önce enzim aktivasyonunu sağlamak için 95 C’de 10 dakikalık preinkübasyon aşaması ayarlanmıştır. Daha sonra 35’er döngü 95 C’de bir dakika, 55 C’de bir dakika, 72 C’de iki dakika ve son olarak bir döngü 72 C’de sekiz dakika olmak üzere denatürasyon, birleşme ve uzama aşamaları ayarlanmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu ürününü jel elektroforezinde (%5 agaroz- Sigma) 20 dakika süre ile 100 V uygulanarak ayrıştırılmış ve DNA bantları etidiyum bromit ile görünür hale getirilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ürününün saflaştırılması için jel filtasyonu (Sepadex G50 medium, Sigma) kullanılmıştır.

DNA dizi analizi otomatize ABI Prism 3130 GeneticAnalyser (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) sekans cihazında yapılmıştır. Sekans reaksiyonu için Big Dye Terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) ve primer olarak standart PCR’da kullanılan forward ve

revers primerler kullanılmıştır. Bunun için 2 µl saflaştırılmış PCR ürünü, 3 µl big dye ve 2 µl (3.2 pmol/ul) primer, toplam hacim 10 µl olacak şekilde distile su ile tamamlanarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Elde edilen karışıma PCR cihazında aynı çalışma protokolü ile yeniden PCR işlemi uygulanmış ve elde edilen ürün saflaştırılmıştır. Daha sonra ürüne formamit eklenip, 95 C'de beş dakika denatürasyon sağlandıktan sonra hemen buz üzerine alınmış, iki dakika beklendikten sonra yükleme yapılarak sekans cihazı çalıştırılmıştır. DNA dizilerinin karşılaştırılmasında Ensembl database inden elde edilen referans dizi ile araştırılan örneklerden elde edilen diziler ABI tarafından geliştirilen yazılımlar ile karşılaştırılmıştır.

3.4 SNAPSHOT ANALİZİ (MEFV GENİ ANALİZİ)

MEFV geninde ekzon 2, 3 ve 10 için tasarlanan primerler ile multipleks PCR yapılmıştır.

PCR karışımına;

- 10 ng genomik DNA,
- µmol/L her bir primerden (forward ve reverse),
- 0.4 mmol/L dNTP,
- 3.0 mmol/L MgCl₂,
- 10×PCR buffer,

1 U Taq polimeraz (Amplitaq gold) final volum 20 µl olacak şekilde ayarlanmıştır.

PCR işlemleri

- 95°C - 15 dakika,
- 30 siklus 20 saniye 94°C,
- 60 saniye 66°C,
- 30 saniye 72°C olacak şekilde düzenlendi.

PCR sonrası purifikasyon işlemi yapıldı. Minisequencing SNaPshot reaksiyonu için;

- 10 µl reaksiyon volümü içinde
- 5 µl SNaPshot ready reaction mix (Applied Biosystems, Inc.),
- 2 µl purifiye PCR ürünü,
- 0.4 µM primer (Her bir parametre için) 28 siklus PCR işlemi uygulandı. Aşamalar;
- 96°C - 10 saniye,
- annealing 50°C - 5 saniye
- uzama 60°C - 30 saniye.

Minisequencing reaksiyonundan sonra, 10 µl son hacim 1 U SAP ile 60 dakika 37 C'de muamele edildi. Ardından 15 dakika 75°C 'de enzim inaktivasyonu yapıldı. Minisequencing ürünleri (0.5 µl) 9 µl of Hi-Di formamid ve 0.5 µl GeneScan- 120 LIZ size standard (Applied Biosystems) ile karıştırıldı ve 95°C 'de 5 dakika denatürasyon yapıldı. Floresan işaretli ürünler ABI 3130 Genetic Analyzer

(Applied Biosystems) ile analize edildi. Elde edilen veriler GeneMapper 4.0 software (Applied Biosystems Co. Ltd., USA) ile değerlendirildi.

Bütün hastalarda ve kontrol grubunda 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geninde 11 polimorfizm ve 1. kromozomun kısa kolunda yer alan NLRP3 geninde ise 8 polimorfizm ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS for Windows 15.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde kontrol ve polip gruplarını karşılaştırmak için Ki-Kare ve Fisher-Exact testleri kullanılmıştır. Ayrıca allellere göre Odd's oranları ve %95 güven sınırları verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 30 nazal polipozisli hasta ve 30 nazal polibi olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Hasta grubunda 9 (%30) kadın, 21 (%70) erkek ve kontrol grubunda 18 (%60) kadın, 12 (%40) erkek hasta vardı. Hastaların yaşları 18 ile 68 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 43.3 idi. Kontrol grubunun yaşları 18 ile 64 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 42.7 idi.

Hasta grubunda 1. kromozomun kısa kolunda yer alan NLRP3 geninde 8 polimorfizm ayrı ayrı değerlendirildi.

- 1) c.663C>T polimorfizmi 7 (%23) hastada
- 2) c.732G>A polimorfizmi 25 (%83) hastada
- 3) c.786G>A polimorfizmi 3 (%10) hastada,
- 4) c.936C>T polimorfizmi 1 (%3) hastada,
- 5) c.1038G>A polimorfizmi 0 hastada,
- 6) c.1308C>T polimorfizmi 7 (%23) hastada,
- 7) c.2113C>A polimorfizmi 4 (%13) hastada ve
- 8) c.753C>T polimorfizmi 0 hastada tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda ise

- 1) c.663C>T polimorfizmi 4 (%13) hastada,
- 2) c.732G>A polimorfizmi 18 (%60) hastada,
- 3) c.786G>A polimorfizmi 4 (%13.3) hastada,
- 4) c.936C>T polimorfizmi 0 hastada,
- 5) c.1038G>A polimorfizmi 1 (%3) hastada,
- 6) c.1308C>T polimorfizmi 5 (%16) hastada,

7) c.2113C>A polimorfizmi 3 (%10) hastada,

8) c.753C>T polimorfizmi 1 (%3) hastada tespit edilmiştir. (tablo 3)

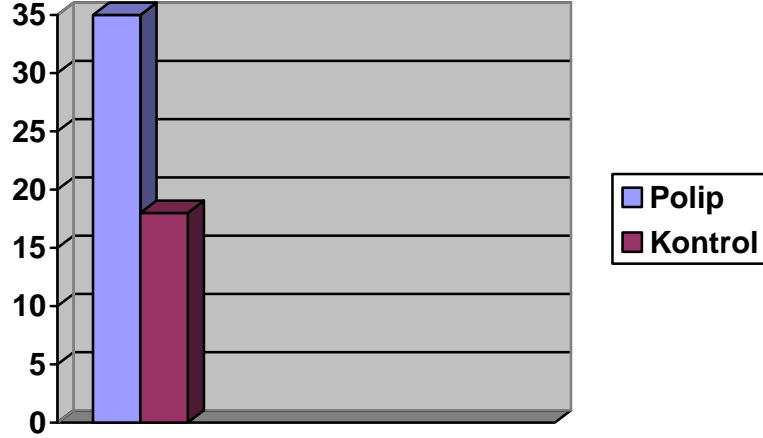
Tablo 3: NLRP3 Geni Polimorfizmlerinin Nazal Polipozisli Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki Dağılımı

NLRP3 Polimorfizmleri	POLİP	KONTROL
c.663C>T	7 (%23)	4 (%13)
c.732G>A	25 (%83)	18 (%60)
c.786G>A	3 (%10)	4 (%13.3)
c.936C>T	1 (%3)	0
c.1038G>A	0	1 (%3)
c.1308C>T	7 (%23)	5 (%16)
c.2113C>A	4 (%13)	3 (%10)
c.753C>T	0	1 (%3)

NLRP3 geni **c.732G>A** polimorfizmi özelinde değerlendirildiğinde hasta grubunda mutasyon oranı kontrol grubundan 2.25 kat daha fazladır ve **istatistiksel olarak anlamlı** bulunmuştur.(p=0.046) (Şekil 5)

NLRP3 geni c.732G>A polimorfizminde NP hastalarında 10(%33.3) ve kontrol grubunda 5(%16.7) oranında homozigotluk tespit edilmiştir. Dolayısıyla c.732G>A polimorfizminde homozigotluk hasta grubunda, kontrol grubuna göre 2 kat daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.035)

NLRP3 geni diğer polimorfizmlerinde homozigotluk açısından anlamlı fark tespit edilmedi.(p<0.05)



Şekil 5: NLRP3 Geni c.732G>A Polimorfizmi Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Oranları

Diğer 7 polimorfizm ayrı ayrı değerlendirildiği zaman nazal polipli hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. ($p>0.05$)

Nazal polip hastalarında NLRP3 genindeki 8 polimorfizm birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında polimorfizmlerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir. ($p=0.08$)

NLRP3 genine ait genotip ve allellerin hasta ve kontrol grubundaki tüm dağılımları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: NLRP3 Geni 3.Ekzonundaki 8 Polimorfizmin Nazal Polip ve Kontrol Hastalarında Dağılımı, Sütunun Solunda Genotip ve Sağında Allellerin Dağılımı Gösterilmiştir.

NLRP3		Genotip			Allel				
		Normal	Heterozigot	Homozigot	Normal	Mutasyon	OR	%95 GS	P
c.663C>T	K	26 (%86.7)	4 (%13.3)	-	56 (%93.3)	4 (%6.7)	1.85	0.51- 6.68	>0.05
	P	23 (%76.7)	7 (%23.3)	-	53 (%88.3)	7 (%11.7)			
c.732G>A	K	12 (%40)	13 (%43.3)	5 (%16.7)	37 (%61.7)	23 (%38.3)	2.25	1.08- 4.67	<0.05
	P	5 (%16.7)	15 (%50)	10 (%33.3)	25 (%41.7)	35 (%58.3)			
c.786G>A	K	26 (%86.7)	4 (%13.3)	-	56 (%93.3)	4 (%6.7)	0.73	0.15- 3.45	>0.05
	P	27 (%90)	3 (%10)	-	57 (%95)	3 (%5)			
c.936C>T	K	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	1.01	0.98- 1.05	>0.05
	P	29 (%96.7)	1 (%3.3)	-	59 (%98.3)	1 (%1.7)			
c.1038G>A	K	29 (%96.7)	1 (%3.3)	-	59 (%98.3)	1 (%1.7)	0.98	0.95- 1.01	>0.05
	P	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			
c.1308C>T	K	25 (%83.3)	5 (%16.7)	-	55 (%91.7)	5 (%8.3)	1.45	0.43- 4.86	>0.05
	P	23 (%76.7)	7 (%23.3)	-	53 (%88.3)	7 (%11.7)			
c.2113C>A	K	27 (%90)	3 (%10)	-	57 (%95)	3 (%5)	1.35	0.29- 6.34	>0.05
	P	26 (%86.7)	4 (%13.3)	-	56 (%93.3)	4 (%6.7)			
c.753C>T	K	29 (%96.7)	1 (%3.3)	-	59 (%98.3)	1 (%1.7)	0.98	0.95- 1.01	>0.05
	P	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			

k:kontrol p:nazal polip

16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV genine ait 11 polimorfizm araştırıldığında P369S, R761H, M694I, F479L, A744S mutasyonları hem hasta grubu hem de kontrol grubunda izlenmemiştir. M694V mutasyonu yalnız 1 (%3.3) hastada görülürken kontrol grubunda yoktur. V726A, K695R mutasyonları kontrol grubunda 1'er hastada tespit edilmiştir. Hasta grubunda ise tespit edilememiştir. M680I mutasyonu 3 (%10) hastada mevcutken kontrol grubunda yoktur. ($p>0.05$) E148Q mutasyonu 3 (%10) hastada görülürken, 2 (%6) kontrol grubunda tespit edilmiştir. Nazal polipli hastalarda ve kontrol grubundaki MEFV genine ait tüm mutasyonlar tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: MEFV Geni Mutasyonlarının Nazal Polip ve Kontrol Hastalarındaki Oranı

FMF		Genotip			Allel				
		Normal	Heterozigot	Homozigot	Normal	Mutasyon	OR	%95 GS	P
R761H	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	-	-	-
	p	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			
M694V	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	0.98	0.95- 1.01	>0.05
	p	29 (%96.7)	1 (%3.3)	-	59 (%98.3)	1 (%1.7)			
V726A	k	29 (%96.7)	1 (%3.3)	-	59 (%98.3)	1 (%1.7)	0.93	0.95- 1.01	>0.05
	p	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			
K695R	k	29 (%96.7)	1 (%3.3)	-	59 (%98.3)	1 (%1.7)	0.93	0.95- 1.01	>0.05
	p	30 (%100)	-	-	30 (%100)	-			
M680I	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	1.03	0.98- 1.08	>0.05
	p	27 (%90)	3 (%10)	-	58 (%96.7)	2 (%3.3)			
R202Q	k	19 (%63.3)	11 (%36.7)	-	49 (%81.7)	11 (%18.3)	1.35	0.55- 3.28	>0.05
	p	17 (%56.7)	12 (%40)	1 (%3.3)	46 (%76.7)	14 (%23.3)			
F479L	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	-	-	-
	p	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			
A744S	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	-	-	-
	p	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			
E148Q	k	28 (%98.3)	2 (%6.7)	-	58 (%96.7)	2 (%3.3)	1.5	0.24- 9.4	>0.05
	p	27 (%90)	3 (%10)	-	57 (%95)	3 (%5)			
P369S	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	-	-	-
	p	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			
M694I	k	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-	-	-	-
	p	30 (%100)	-	-	60 (%100)	-			

k: kontrol p: nazal polip

İstatistiksel değerlendirme sonucu MEFV geni polimorfizmlerine ayrı ayrı bakıldığında kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

R202Q mutasyon mu? polimorfizm mi? olduğu bilinmeyen ve normal toplumda da fazla görülen bir MEFV geni değişikliğidir. MEFV genine ait R202Q polimorfizmi 13 (%43.3) hastada ve 11 (%36.6) kontrol grubunda bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p >0.05$) tespit edildi.

R202Q polimorfizmi dışındaki polimorfizmler birlikte değerlendirildiğinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık ($p>0.05$) saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 6: MEFV R202Q polimorfizmi dışındaki polimorfizmlerin nazal polipli hasta ve kontrol grubu ile birlikte karşılaştırılması

	Mutasyon var	Mutasyon yok	p
Polip	7 (%23.3)	23 (%76.7)	>0.05
Kontrol	4 (%13.3)	26 (%86.7)	
Toplam	11 (%18.3)	49 (%81.7)	

5. TARTIŞMA

Nazal polipozis, halen etyolojisi tam olarak aydınlatılmayan ve oluşumunda çeşitli teorilerin ortaya atıldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Nazal polipozisin toplumda görülme sıklığı %4 civarındadır.(95) Her yıl ABD’de 185000, İngiltere’de 37000 kişi NP ile ilişkili şikayetler nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır.(95)

Nazal polipozis hemen her yaşta görülebilen bir hastalıktır, yaşla beraber insidansı artmakta ve 4. dekatta görülme sıklığı tepe yapmaktadır.(96) Bizim çalışmamızda nazal polipli hastaların yaş ortalaması 43.3’tür. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 2/1 ile 4/1 arasındadır.(16) Bu çalışmada ise 2.3/1 ‘dir.

Nazal polipozis patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da; genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, anatomik varyasyonlar, alerji, bölgesel immunolojik dengesizlikler ve histolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.(97) Son yıllarda inflamatuvar medyatörlerin salınımı ve hücresel özelliklerin ortaya konması ile NP patogenezinin aydınlatılmasında önemli adımlar atılmıştır. Nazal polipozisteki inflamasyonun temel özelliği doku eozinofilisinin varlığı ve ilişkili inflamatuvar medyatörlerin salınımıdır.(97) İnflamasyonun kaynağında *Staphylococcus aureus* ekzotoksinleri, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* mantarlarının rolü olabileceğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur.(97) Kronik inflamasyonda alerji ve aspirin intoleransının rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada nazal polipoziste sebebi tam olarak

anlaşılammış olan mukozal inflamasyon varlığının yine sebebi bulunammış olan otoinflamatuvar hastalıklardaki inflamasyon ile olası ilişkisi göz önünde bulundurulmuştur.

Fokkens ve ark. literatürde fungusların kronik rinosinüzit ve nazal polip patogenezinde rolünü araştıran derlemesinde fungusların kronik rinosinüzitin nedeni olduğunu destekleyen yeterli argüman olmamakla birlikte hastalığı modifiye edici rolü olabileceğini bildirilmişlerdir.(98)

Nazal polipte inflamasyondan sorumlu IL-5(99), IL-17 ve IL-18 sitokinlerini kodlayan genler üzerinde durulmaktadır. Bu üç sitokin eozinofillerde apoptozu inhibe eder ve kuvvetli kemoatraktandır.(99-101)

Doymamış yağ asiti metabolizması ve inflamasyon arasındaki ilişki konusunda sayısız moleküler araştırma yapılmaktadır. Siklooksijenazlar ve lipoksijenazlar, araşidonik asiti substrat olarak kullanarak biyolojik yönden aktif eikosanoidlere dönüştürmektedirler, oluşan biyoaktif lipidler de hücre çoğalmasında, apoptoziste, hücresel yaşlanmada ve özellikle inflamasyonda etkin rol oynamaktadır.(102)

Nazal polipozis bir çok genetik çalışmanın da konusu olmuştur. Fritz ve ark.'nın çalışmasında nazal polipli (3 hasta) ve nazal polipsiz (4 hasta) alerjik rinitli hastalarının qRT-PCR (real time quantitative reverse transcription-PCR) yöntemiyle genetik mutasyonları tespit edilmiştir. Sonuçların karşılaştırmasında nazal polipli

hastalarda mammaglobin geninde artış olduğu bildirilmiştir.(103) Ancak mammaglobinin kodladığı proteinin fonksiyonu net değildir. Epitelyal sekretuar proteinler üzerinden etki ederek inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.(103)

Figueiredo ve ark.'ı alerjik rinit, alerjik astım, kistik fibrozis, primer silier diskinezi ve steroid kullanan hastaların dahil edilmediği çalışmasında nazal polipli ve nazal polipsiz kronik rinosinüzit hastalarında PCR ile TGF-1 β ve Il-5 düzeyleri araştırılmış. Nazal polipli hastalarda Il-5 düzeyinde artış ve nazal polibin olmadığı yalnız mukozal inflamasyonun olduğu hastalarda ise TGF-1 β düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir.(99)

Zielinska ve ark.'ı Polonya populasyonunda nazal polip etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen laktoferrinin 140 A/G polimorfizmi ve osteoblast spesifik faktör 2 (OSF-2)'nin 33C/G polimorfizminin nazal polipli hastalarda daha sık görüldüğünü bildirmiş.(104)

Ailevi soğuk ilişkili sendrom, Muckle Wells Sendromu ve kronik infantil nörolojik kutanöz artropati CIAS1 (NLRP3) genindeki mutasyonlar sonucu gelişen otozomal dominant kalıtılan otoinflamatuvar hastalıklar grubundandır. CIAS1 geni doğal bağışıklıkta önemli role sahip proteinlerin üretiminden sorumludur.(89) Bu proteinler hücre içi ve dışı arasındaki sinyal mekanizmasında görev alırlar.(89) CIAS1 geninin özellikle 3. ekzonunda mutasyon görülmekle birlikte 4.ve 6. ekzonlarda da mutasyonlar görülmüştür.(89, 105-107) Ancak birçok genetik

hastalıkta da olduğu gibi genetiğin yanında çevresel faktörler de hastalığın fenotipinde etkilidir.(89, 108)

Kriyoprinopatiler bebeklik ve erken çocukluk çağında ortaya çıkar. FCAS hafif, MWS orta ve CINCA sendromu ise ağır klinik tablolar ile prezente olur. Ürtiker ve artralji ortak bulgulardır. Özellikler soğuğa maruziyet sonrası FCAS ve MWS’da ürtiker benzeri raş tipiktir.(109) Çeşitli klinik ağırlıkta eklem bulguları mevcuttur. FCAS’de artralji görülürken, MWS’de poliartiküler artrit ve CINCA’da deformitelere neden olan artritler oluşabilir.(109)

FCAS ve MWS’de morfolojik değişiklikler görülmezken CINCA’da kısa boy, semer burun, kısa ve kalın ekstremiteler ve çomak parmak deformiteleri görülebilir.(89, 109)

FCAS iyi prognozludur. MWS’de yaklaşık olarak hastaların %25’inde amiloidoz mevcuttur ve nadiren fatal sonuçlanabilir.(110) CINCA’da ise enfeksiyon, vaskülit ve amiloidoz komplikasyonları nedeniyle hastaların %20’si erişkin döneme gelmeden kaybedilir.(109)

Kriyoprinopatilerin tedavisinde yüksek doz kortikosteroid, modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, TNF- α blokerleri (etanercept) ve interlökin-1 β üzerinden etkili ajanlar gündeme gelmiştir. Bu üç hastalıkta da IL-1 β ’nin aşırı üretimi söz konusudur. Bu amaçla anakinra (insan homolog IL-1 β reseptör antagonisti) kullanılmaya başlanmıştır. Anakinra IL-1 α ve IL-1 β ’nin IL-1 reseptörüne

bağlanmasına engel olur. Böylelikle sebebi bilinmeyen inflamasyon mekanizması en baştan baskılanmış olur. Anakinra romatoid artrit hastalarının tedavisinde de kullanılan kolay tolere edilebilen ve güvenli bir ilaçtır.(89, 111, 112) Ayrıca faz 3 çalışmaları devam eden IL-1 β monoklonal antikoru olan ACZ885 (canakinumab), romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, psöriyaziste olduğu gibi kriyoprinopatilerde de olumlu sonuçlar vermiştir.(113) Rilonacept ise dimerik glikoproteinden oluşan füzyon proeinidir. IL-1'in hücre yüzeyine bağlanmadan nötralize olmasını sağlar. Goldbach-Mansky ve arkadaşlarının yaptığı ve faz 3 çalışması devam eden araştırmada rilonaceptin FCAS'lı 5 hastada semptomlarını geriletmediği rapor edilmiştir. (114)

Geniş aile gruplarıyla yapılan çalışmalarda 1. kromozomun uzun kolunda (1q44) FCAS ve MWS'ye yatkınlık tespit edilmiştir.(90) Daha sonra kriyoprin (NALP3) kodlayan NLRP3 (CIAS1) genlerindeki mutasyonlar gösterilmiştir.(5, 91, 115) CINCA sendromunun da CIAS1 genindeki yanlış anlamlı mutasyon sonucu geliştiği gösterilmiştir.(116)

FMF, Doğu Akdeniz bölgesinde, Ermeni ve Sefardik Yahudilerde daha sık görülmekle birlikte, total popülasyonun %6'sının etkilendiği otozomal resesif olarak geçen kalıtsal bir hastalıktır. 1992 yılında FMF'ten sorumlu MEFV geni 16. kromozomun kısa kolunda haritalandırılmıştır.(117)

FMF, sıklıkla çocukluk çağında başlayan, karın ağrısı, plörezi ve sinovite eşlik eden ağrı krizleri ile ortaya çıkar. Nöbet tarzında gelen ağrılar genellikle 24-48

saat sürer. FMF'e bağı olarak görülen plevral, peritoneal ve sinovial sıvı toplanmasında, bu sıvılarda PMNL'ler yoğun olarak bulunmaktadır. Bu serozal sıvılar daima sterildir. Bakteri, virüs veya başka bir mikroorganizma bulundurmazlar. Ağrı ve ateş nöbetlerinin bulunduğu aktif dönemde, lipooksijenaz enzimi aracılığı ile ortaya çıkan araşidonik asit (AA) metabolitlerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.(118)

MEFV geni haritalandırdıktan sonra bugüne kadar 180 adet gen değişimi FMF veri tabanında sunulmaktadır. R202Q gen değişimi de hasta ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda anlamlı farklılık olmadığından polimorfizm olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda da 13 (%43.3) hastada ve 11 (%36.6) kontrol grubunda bulunmuştur.

Günümüzde FMF hastalarına atakların azalmasını sağlayan ve daha da önemlisi tüm hastalarda amiloid gelişimini önleyen kolşisin tedavisi uygulanmaktadır. Kolşisin, monosit ve nötrofil kemotaksisini azaltır, lizozomal degranülasyonu inhibe eder.(88)

Literatür incelendiğinde nazal polipozis ile FMF ve otoinflatuar hastalıkların ortak çalışmasına rastlanmamıştır.

Nazal polipozis etyolojisi aydınlatılamamıştır. İnflatuar bir süreç olduğu , inflamatuar hücrelerin ve mediatörlerin rol aldığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda nazal polipozis ve otoinflatuar hastalıkların ilişkisi olabileceği

düşünülmüştür. Nazal polipli hastalarda ve kontrol grubu arasında otoinflamatuar hastalığa yol açan genlerde polimorfizm araştırılmıştır. 1. kromozomun kısa kolundaki NLRP3 geni c.732G>A polimorfizminin nazal polipli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış oldu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

1- 1. kromozomun kısa kolunda NLRP3 genindeki c.732G>A polimorfizmi hasta grubunda kontrol grubuna göre 2.25 kat daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca aynı polimorfizmde homozigotluk hasta grubunda, kontrol grubuna göre 2 kat daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

2- Nazal polip hastalarında NLRP3 genindeki 8 polimorfizm birlikte değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı gözlenmiştir.

3- 16. kromozomun kısa kolundaki MEFV genindeki 11 polimorfizm değerlendirildiğinde nazal polipli hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyle farklılık bulunmamıştır.

4- Tüm bu veriler NLRP3 geni polimorfizmlerinin tek başına polip nedeni olmadığını ama hastalığın gelişiminde etken olduklarını düşündürmektedir. Nitekim polip multifaktöriyel bir olaydır ve birden fazla faktörün bir arada olması halinde hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu faktörler arasında otoinflamatuvar hastalıkların yer aldığı ilk kez gösterilmiş olmaktadır.

5- Diğer otoinflamatuvar hastalıkların ilişkilerinin araştırılması bu durumda büyük önem taşımaktadır.

6- NLRP3 geni c.732G>A polimorfizmindeki anlamlı yükseklik tedavi yaklaşımı konusunda bize yol gösterebilir. Otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan IL-1 β reseptör antagonisti, IL-1 β monoklonal antikoru ve rilonacept gibi

ajanlar ileride yapılacak daha detaylı çalışmalarla nazal polip tedavisinde gündeme gelebilir.

ÖZET

Giriş

Nazal polipozis burun ve paranasal sinüslerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Otoinflamatuvar hastalıklar ise tekrarlayan ateş atakları, artrit ve seröz zarların inflamasyonu ile karakterize kalıtsal hastalıklardır. Bu çalışmada NP hastalarında otoinflamatuvar hastalıklara neden olan genlerden MEFV ve CIAS1 (NLRP3) mutasyonları araştırılmıştır.

Materyal-Metod

Bu çalışmaya nazal polipozis tanısı almış 30 hasta ile nazal polip olmayan 30 kontrol grubu dahil edilmiştir. Tüm hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinde DNA izolasyonu yapıldıktan sonra DNA dizi analizi ve SnaPSHOT analizi ile sırasıyla CIAS1 ve MEFV gen mutasyonları araştırılmıştır. Nazal polipli hasta ve kontrol grubu gen mutasyonları açısından karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı kullanılarak Ki-Kare ve Fisher-Exact testleri ile yapılmıştır.

Bulgular

Hasta grubunda 9 (%30) kadın, 21 (%70) erkek ve kontrol grubunda 18 (%60) kadın, 12 (%40) erkek hasta vardı. Hastaların yaşları 18 ile 68 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 43.3 idi. Kontrol grubunun yaşları 18 ile 64 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 42.7 idi.

Hasta grubunda 1. kromozomun kısa kolunda yer alan NLRP3 geninde 8 polimorfizm ayrı ayrı değerlendirildi. Bunlar içinde en sık görülen polimorfizmler, hastaların %83'ünde c.732G>A , %23 hastada c.663C>T, %23 hastada da c.1308C>A polimorfizmleridir.

Kontrol grubunda en sık görülenler %60 c.732G>A, %16 c.1308C>T, %13.3 c.786G>A polimorfizmi tespit edildi.

2 grup karşılaştırıldığında hasta grubunda c732 G>A polimorfizmi istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur.

8 polimorfizm birden değerlendirildiğinde hasta grubunda daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV genine ait 11 polimorfizm araştırıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tartışma

Literatür incelendiğinde nazal polipozis etyolojisi hakkında birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalara rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun etken olduğu bilinmektedir ancak otoinflamatuar hastalıklarla ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Otoinflamatuar hastalıklar da nazal polip etyolojisinde rol oynayabilir.

Sonuç

Otoinflamatuvar hastalıklara neden olan NLRP3 geni nazal polipozisli hastalarda c.732G>A polimorfizmi kontrol grubuna göre daha fazla tespit edilmiştir. Ayrıca NLRP3 genine ait 8 polimorfizm birlikte değerlendirildiğinde nazal polipozisli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

NP multifaktöriyel bir olaydır ve birden fazla faktörün bir arada olması halinde hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu faktörler arasında otoinflamatuvar hastalıkların yer aldığı ilk kez gösterilmiş olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Önerci M. Nazal Polipozis. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2006;162-164.
2. Kastner DL. Familial Mediterranean fever: the genetics of inflammation. *Hosp Pract (Minneap)* 1998; 33: 131-134, 139-140, 143-136 passim.
3. Centola M, Wood G, Frucht DM et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000; 95: 3223-3231.
4. Ozdemir AI, Sokmen C. Familial Mediterranean fever among the Turkish people. *Am J Gastroenterol* 1969; 51: 311-316.
5. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 301-305.
6. Agostini L, Martinon F, Burns K et al. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004; 20: 319-325.
7. Koç C. Nazal Polip. In Koç C (ed) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitapevi 2004; 609-624.
8. Kennedy DW, Bolger WE, Zinrach S. *Sinüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2003;s/57-60.
9. Lee K. *Essential Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. London: 1999.
10. Önerci M. *Endoskopik Sinüs Cerrahisi*. Ankara: Kuran Ofset 1999.
11. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. Philadelphia: 1992.
12. Kainz J, Stammberger H. Danger areas of the posterior rhinobasis. An endoscopic and anatomical-surgical study. *Acta Otolaryngol* 1992; 112: 852-861.

13. Stammberger HR, Kennedy DW. Paranasal sinuses:anatomic terminology and nomenclature. The Anatomic Terminology Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167: 7-16.
14. Elwany S, Elsaeid I, Thabet H. Endoscopic anatomy of the sphenoid sinus. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 122-126.
15. Calhoun KH, Rotzler WH, Stiernberg CM. Surgical anatomy of the lateral nasal wall. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 156-160.
16. İleri F. Nazal Polipler. T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi 2007;s/46-47.
17. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005; 60: 233-237.
18. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 625-629.
19. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K et al. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 169-174.
20. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 231-236.
21. Andrews AE, Bryson JM, Rowe-Jones JM. Site of origin of nasal polyps: relevance to pathogenesis and management. *Rhinology* 2005; 43: 180-184.
22. Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *Jama* 1997; 278: 1849-1854.
23. Crockett DM, McGill TJ, Healy GB et al. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 367-372.
24. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 993-996.
25. Stern RC, Boat TF, Wood RE et al. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982; 136: 1067-1070.

26. Coste A, Girodon E, Louis S. Atypical sinusitis in adults must lead to looking for cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope* 2004; 114: 839-843.
27. Watts RA, Lane SE, Bentham G. Epidemiology of systemic vasculitis; a ten year study in United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 414-419.
28. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg Strauss Sendrome. *Lancet* 2003; 361: 587-594.
29. Önerci M. Nazal Polipozis. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2006;50-56.
30. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004; 114: 710-719.
31. Drake-Lee A, Settipane GA, Lund VJ. The pathogenesis of nasal polyps. Rhode Island: 1997;s/57-64.
32. Stammberger H. Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1985; 119: 1-11.
33. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl* 1989; 8: 59-64.
34. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 298-301.
35. Passali D, Bellussi L, Hassan HA et al. Consensus Conference on Nasal Polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24: 3-61.
36. Bachert C, Hormann K, Mosges R et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003; 58: 176-191.
37. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludag A. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clinical Immunology* 1997; 7: 234-237.
38. Stammberger H. *Functional Endoscopic Sinus Surgery*. Philadelphia: B.C. Decker 1991.
39. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 17-21.

40. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 243-249.
41. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P. Nazal Polipler. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12: 212-222.
42. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1998; 53: 2-13.
43. Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 616-622.
44. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002; 57: 480-487.
45. Rohde G, Gevaert P, Holtappels G et al. Increased IgE-antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in patients with COPD. *Respir Med* 2004; 98: 858-864.
46. Bachert C, van Zele T, Gevaert P et al. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 523-531.
47. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 362-369.
48. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 877-882.
49. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: S1-32.
50. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1-22.

51. Hartwig S, Linden M, Laurent C et al. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol* 1988; 102: 148-151.
52. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology* 2000; 38: 185-190.
53. Holmberg K, Juliusson S, Balder B et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 270-276.
54. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1460-1468.
55. Tos M, Svendstrup F, Arndal H et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1998; 12: 183-189.
56. Cervin A, Hansson C, Greiff L, Andersson M. Nasal septal perforations during treatment with topical nasal glucocorticosteroids are generally not associated with contact allergy to steroids. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65: 103-105.
57. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 595-600.
58. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE et al. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 517-523.
59. van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994; 32: 5-9.

60. Rasp G, Kramer MF, Ostertag P, Kastenbauer E. [A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy]. *Laryngorhinootologie* 2000; 79: 266-272.
61. Holmstrom M, Holmberg K, Lundblad L et al. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 736-744.
62. Lund VJ. Maximal medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38: 1301-1310, x.
63. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999; 13: 261-265.
64. 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: 490-494.
65. Hopkins C, Browne JP, Slack R et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope* 2006; 116: 1494-1499.
66. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S79-85.
67. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
68. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1879-1885.
69. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
70. Onen F, Sumer H, Turkay S et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S31-33.

71. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-2449.
72. Yilmaz E, Ozen S, Balci B et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-555.
73. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227-253.
74. Tunca M, Akar S, Onen F et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 1-11.
75. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 74-81.
76. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Genet* 1995; 57: 455-457.
77. Ben-Chetrit E, Levy M. Enigmas in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S1-5.
78. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997; 90: 797-807.
79. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Qjm* 1999; 92: 309-318.
80. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C et al. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet* 2000; 92: 241-246.
81. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-483.
82. Yepiskoposyan L, Harutyunyan A. Population genetics of familial Mediterranean fever: a review. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 911-916.
83. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006; 26: 489-496.

84. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 612-627.
85. Ozer FL, Kaplaman E, Zileli S. Familial Mediterranean fever in Turkey. A report of twenty cases. *Am J Med* 1971; 50: 336-339.
86. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
87. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 67-72.
88. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Diğer Otoenflamatuvar Hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;s/9-17.
89. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 481-489.
90. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1693-1698.
91. Dode C, Le Du N, Cuisset L et al. New mutations of CIAS1 that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndromes. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1498-1506.
92. Grateau G. Muckle–Wells Syndrom. *Orphanet Encyclopedia* 2005.
93. Prieur AM. CINCA Syndrome. *Orphanet Encyclopedia* 2003.
94. Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120: 413-418.
95. Browne JP, Hopkins C, Slack R et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope* 2006; 116: 297-302.

96. de Castro MC, Assuncao E, de Castro MM et al. Effect of mitomycin C in eosinophilic nasal polyposis, in vivo: concentration of IL5 and GM-CSF, RT-PCR. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 38-42.
97. Staikuniene J, Vaitkus S, Japertiene LM, Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 257-265.
98. Fokkens WJ, van Drunen C, Georgalas C, Ebbens F. Role of fungi in pathogenesis of chronic rhinosinusitis: the hypothesis rejected. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011.
99. Figueiredo CR, Santos RP, Silva ID, Weckx LL. Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2007; 21: 231-235.
100. Liu B, Wu J, Fan J, Peng Y. [Gene expression profiles in human nasal polyps studied by DNA microarray]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008; 22: 495-497.
101. Wang X, Dong Z, Zhu DD, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 450-456.
102. Furstenberger G, Krieg P, Muller-Decker K, Habenicht AJ. What are cyclooxygenases and lipoxygenases doing in the driver's seat of carcinogenesis? *Int J Cancer* 2006; 119: 2247-2254.
103. Fritz SB, Terrell JE, Conner ER et al. Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1057-1063.
104. Zielinska-Blizniewska H, Sitarek P, Milonski J et al. Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. *Mol Biol Rep* 2011.
105. Jesus AA, Silva CA, Segundo GR et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol* 2008; 28: 134-138.

106. Frenkel J, van Kempen MJ, Kuis W, van Amstel HK. Variant chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome due to a mutation within the leucine-rich repeat domain of CIAS1. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2719-2720.
107. Matsubayashi T, Sugiura H, Arai T et al. Anakinra therapy for CINCA syndrome with a novel mutation in exon 4 of the CIAS1 gene. *Acta Paediatr* 2006; 95: 246-249.
108. Neven B, Callebaut I, Prieur AM et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS, and FCU. *Blood* 2004; 103: 2809-2815.
109. Church LD, Savic S, McDermott MF. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): focus on rilonacept (IL-1 Trap). *Biologics* 2008; 2: 733-742.
110. Dode C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol* 2003; 16: 435-437.
111. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1752-1760.
112. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 927-934.
113. Kuemmerle-Deschner J, Tzaribachev N, Hausmann S. Long-lasting response to ACZ885 (a new human IgG1 anti-IL1 beta monoclonal antibody) in patients with Muckle-Wells Syndrome (MWS). *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 180.
114. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2432-2442.

115. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2445-2452.
116. Feldmann J, Prieur AM, Quartier P et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198-203.
117. Pras E, Aksentjevich I, Gruberg L et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992; 326: 1509-1513.
118. Karaguezyan KG, Haroutjunian VM, Mamiconyan RS et al. Evidence of oxidative stress in erythrocyte phospholipid composition in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (periodical disease). *J Clin Pathol* 1996; 49: 453-455.