

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: PROF. DR. EROL EGELİ

NAZAL POLİPOZİS OLGULARINDA BAĞIŞIKLIK YANITINI
BELİRLEYEN GEN POLİMORFİZMLERİNİN
ETİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Dr. KEREM SAMİ KAYA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimi esnasında yetişmem için özveriyle emek harcayan, klinik şefleri sayın Prof. Dr. Erol Egeliye, sayın Doç. Dr. S.Önal Gürsan'a, kliniğimizin değerli şef muavinleri sayın Op. Dr. Tanju Gökçe'er'e, sayın Doç. Dr. Celil Uslu'ya, kliniğimizin değerli uzmanları Doç. Dr. Çağatay Oysu, Op. Dr. Bülent Yılmaz, Op. Dr. Barış Naiboğlu, Op. Dr. Sema Z. Toros, Op. Dr. Hülya Kahve Noşeri, Op. Dr. Çiğdem Tepekaraca, Op. Dr. Çınar Akkaynak, Op. Dr. Tülay E. Habeşoğlu'na verdikleri emeklerden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bana her konuda yardımcı olan I. Kulak Burun Boğaz Kliniği değerli uzmanlarına, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum I. ve II. KBB'daki asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire hanımlarına ve personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda büyük katkıları olan ve bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Uz. Dr. Pınar Ata Eren'e ve HNH Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili Bircan Gül'e, ve hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kerem S. KAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz.....	ii
İçindekiler.....	iii
Kısaltmalar.....	v
Şekil Listesi.....	vi
Tablo Listesi.....	vii
Özet.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Nazal Polipozis.....	4
2.1.1. Nazal Polipozis epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Nazal Polipozis histopatolojisi.....	5
2.1.3. Nazal Polipozis etyopatogenezi.....	6
2.1.4. Nazal Polipozis eşlik eden hastalıklar.....	11
2.1.5. Nazal Polipozis klinik sınıflandırması.....	12
2.1.6. Nazal Polipozisde tanı.....	14
2.1.7. Nazal Polipozisde ayırıcı tanı.....	15
2.1.8. Nazal Polipozis tedavisi.	16
2.1.9 Nazal Polipozis gelişim teorileri.....	20
2.2. TBX21.....	32
2.3. Populasyonda genlerin dağılımı.....	35
2.4. Hardy-Weinberg eşitliği.....	36
2.5. Fenotip ve genotip.....	37

2.6. Polimorfizm.....	38
2.6.1. Fenotip Polimorfizm.....	38
2.6.2. Genotipik Polimorfizm.....	38
2.6.3. Polimorfizmin jel elektroforezi ile tanımlanması.....	39
2.7. DNA amplifikasyonu (PZR).....	39
 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hasta grubu.....	41
3.2. Multiprick Alerji Testi.....	41
3.3. Kan örneklerinin alınması.....	44
3.4. Tez çalışmasında kullanılan mevcut olanaklar.....	44
3.5. Çözeltiler ve solusyonlar.....	45
3.6. DNA izolasyonu.....	46
3.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	46
3.8. Agaroz jel elektroforezi.....	47
3.9. Restriksiyon enzim kesimi.....	48
3.10. İstatiksel incelemeler.....	48
 4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR

ABPA	Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
AFS	Alerjik Fungal Sinüzit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CD	Cluster Differentiation
COX	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
EGF	Epitelyal Growth Faktör.
FGF	Fibroblast Growth Faktör
GM-CSF	Granulosit Monosit-Koloni Stimulan Faktör
IFNγ	Interferon gamma
Ig	Immunoglobulin
IGF	İnsulin-like Growth Faktör
IL	İnterlökin
LT	Lökotrien
MMP	Matrix Metalloproteinase
MRNA	Messenger Ribonükleik asit
MS	Milattan sonra
NP	Nazal polipozis
NSAİ	Nonsteroid antiinflatuar
PDGF	Platelet Derived Growth Faktör
PG	Prostoglandin
RANTES	Aktivasyonla regüle edilen, T hücre ekspresyonu ve sekresyonu.
SNP	Tek (single) nükleotid polimorfizm
TGF	Transforming Growth Faktör
T_h	T helper
TIMP	Tissue İnhibitors of Metalloproteinase
TNFα	Tümör nekrotizan faktör alfa
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Faktör.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: NP'i oluşturacak başlangıç reaksiyonlarının şematize edildiği ağ.

Şekil 2: Saf CD4 T hücresinin dört alt gruba farklılaşması ve bu hücrelerin fonksiyonlarının özeti.

Şekil 3: IFN- γ 'nın etkileri.

Şekil 4: T_h1 ve T_h2 arasındaki çarpaz ilişki ve transkripsiyon faktörleri ve sitokinler arası ilişki.

Şekil 5: Cinsiyet dağılımı.

Şekil 6: Sigara kullanım durumu dağılımı.

Şekil 7: İlaç kullanım durumu dağılımı.

Şekil 8: Allerji dağılımı

Şekil 9: *TBX21* Allel mutasyon dağılımı

Şekil 10: Tedavi şekli dağılımı

Şekil 11: Gruplara göre yaş dağılımı

Şekil 12: Gruplara göre cinsiyet dağılımı.

Şekil 13: Gruplara göre *TBX21* allel mutasyon dağılımı.

Şekil 14: Çalışma grubunda alerji durumuna göre *TBX21* allel mutasyon dağılımı.

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Farklı gruplardaki NP prevalansı.
- Tablo 2:** NP patogeneğinde önemli olduğu düşülen sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri
- Tablo 3:** Nazal polipozisde immunopatogeneze ve inflamasyon ile ilişkili ekspresyonu olan gen profilleri.
- Tablo 4:** Nazal Polipozisdeki inflamatuvar hücrelerin biyolojik fonksiyonu ile ilişkili eksprese olan gen profilleri.
- Tablo 5:** Nazal Polipozis de fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış dikkate değer genler.
- Tablo 6:** Populasyondaki allel dağılımı ve frekansları.
- Tablo 7:** Multi test sonucunun derecelendirilmesi.
- Tablo 8:** Çalışmaya alınan olgularda uygulanan cilt testleriyle allerji varlığı araştırılan allerjenler.
- Tablo 9:** Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.
- Tablo 10:** Çalışma Grubunda Alerji ve Alerji Etkeni Dağılımı
- Tablo 11:** *TBX21* Allel Mutasyon Dağılımı
- Tablo 12:** Çalışma Grubunda Tedaviye İlişkin Parametrelerin Dağılımı.
- Tablo 13:** Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmesi
- Tablo 14:** Gruplara Göre *TBX21* Allel Mutasyon Değerlendirmesi.
- Tablo 15:** Çalışma Grubunda Alerjiye Göre *TBX21* Allel Mutasyon Değerlendirmesi.

ÖZET

Nazal polip etiyolojisinde alt ve üst solunum yollarının kronik hastalıkları, sistemik hastalıklar (astım, aspirin duyarlılığı, Kistik Fibrozis, primer siliyer diskinezi) veya lokal hastalıklar (nazal alerji, kronik rinosinüzit) gibi birden fazla faktör ve/veya hastalık rol oynar.

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

Nazal polip gelişimini açıklamaya yönelik pek çok teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerden biri olan genetiğin birçok basamakta NP etiyolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, NP gelişimi ile ilgili daha açıklayıcı genlerin belirlenmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma ülkemiz literatüründe ilk kez yapılmış olup çalışmamıza Haziran 2010 – Kasım 2010 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi II. KBB kliniğimize başvuran, daha önce nazal polipozis nedeniyle cerrahi veya medikal tedavi görmüş, ve tedavilerden sonra geçen takip süresi en az 2 ay olan, nazal polipozisi halen mevcut olan 32 kişilik 'hasta (çalışma) grubu' ve herhangi bir nazal patolojisi olmayan ve multiprick alerji testi sonucu negatif olan 50 kişilik 'kontrol grubu' olmak üzere toplam 82 kişi dahil edildi. Tüm olguların multiprick alerji testi incelemesi yapıldı. 32 kişilik hasta grubunun 18 (%56,2) olguda multiprick alerji testi pozitif. Tüm olgularda TBX21 promoter bölgesindeki -1993 T→C polimorfizmi HNH Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, moleküler genetik laboratuvarında incelendi.

Çalışmamızın sonucunda nazal polipozisli olgularımızda TBX21 Heterozigot mutasyon oranı yüksek ve gruplara göre anlamlı farklılık ($p=0.004$) bulundu ayrıca alerjisi bulunan nazal polipozisli olgularımızda da TBX21 Heterozigot mutasyon (CT) oranı anlamlı olarak yüksek olduğu ve hasta grubumuzda alerji görülme durumuna göre allel mutasyon oranında anlamlı farklılık ($p=0,048$) olduğu saptandı.

Bu sonuç bize NP etyopatogenezinde rol oynayan faktörler arasında TBX21 genindeki -1993 T→C polimorfizminin rolü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Nazal Polipozis, Alerji, Tbet, TBX21.

1. GİRİŞ

Polip eski Yunancadan köken alan bir kelimedir ve çok ayaklı (poli=çok, pous=ayak) anlamına gelir.

Nazal polipozis'den MÖ 2500 yılından kalmış Antik Mısır hiyelografik yazılarında bahsedilmektedir. Belki de hasta ve doktor adının bilindiği (Hasta:Kral Sahura, Doktor:Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır (1). İlk yazılı bilgiler MÖ 1000 yıllarında Hint kaynaklarında saptanmıştır. Hipokrat (MÖ 460-370) ilk defa NP'in tanımını yapmıştır ve burundan nasofarenkse doğru bir tel sokularak polipektomi yapmayı tanımlamıştır. Hipokrat zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır (2). Cerrahi sonrasında, nazal bölgede meydana gelen kanamalar için sünger yerleştirilmiş ve tedavisinde koku ve yapraklar gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Ancak en büyük katkıyı İbn-i Sina yapmış, İbn-i Sina (MS 980–1037), polipleri “burundaki kümeler” veya “hemoroidler” olarak tanımlamıştır, bugün kullandığımız *snare*’lere çok benzer aletler ile polipleri çıkarmış, polipleri kızgın demirler ile dağlamıştır (koterizasyon).

Ebu Kasım (MS 1013–1106), cerrahide koter kullanmış, nazal polipi bir çengel ile öne çekerek pedikülünü makas ile kesmiş, ardından nazal kaviteyi sirke ile yıkamıştır (3).

NP Türk Tıp Literatürüne girmesi büyük cerrah Şerafettin Sabuncuoğlu (MS 1385-1468) sayesinde olmuştur. Cerrahiyet-ül Haniyye (İmparatorluk Cerrahisi) isimli kitabında Grek, Roma, Arap ve Türk tıbbının sentezini yapmış ve bir bölümde de nazal polipozisi tanımlayarak tedavisini anlatmıştır (4).

19.yy. ortalarında poliplerin histolojilerini tanımlayan, ilk larenjektomiği yapan cerrahlardan olan Billroth, polipleri neoplastik bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1882’ de Zuckerkandl, poliplerin etmoid yapılardan, burun lateral duvarından kaynaklandığını söylemiş ve yapılarına ilişkin bilgi vermiştir (5). 1954 yılında Berdal, NP’in neoplastik değil, inflamatuvar bir süreç olduğunu öne sürmüştü ve sinüs mukozasındaki inflamatuvar değişikliklerle poliplerdekinin aynı olduğunu göstermiştir. 1930’lu yıllarda nazal poliplerin

alerji sonucu oluřtuđu dűřűnűlműő, ancak yapılan çalıřmalar poliplerin atopik kiřilerde daha fazla gűrűlmediđini ortaya çıkarmıřtır ve 1970'lerden sonra alerji sonucu oluřtuđu fikri terk edilmiřtir. Bugűn nazal polipozis inflamatuvar bir sűre olarak kabul edilmektedir (5).

Nazal poliplerin toplumda gűrűlme sıklıđı %1-4 arasında deđiřmektedir (6). Alerjik olmayanlarda %5, alerjik olanlarda ise %1,5 oranında nazal polipozis gűrűlmektedir (6). Belirgin ırksal farklılık yoktur (7).

Burun tıkanıklıđının en űnemi nedenlerinden birisi olan nazal polipozisin etiyolojisi multifaktűriyeldir. Nazal poliplerin oluřması ile ilgili olarak bugűne kadar birçok teori ortaya atılmıřtır, ancak teorilerin hiçbirisi bugűnkű bilgilerimize gűre kesinlik kazanmamıřtır (8).

Nazal polipozis oluřumundaki temel olay mukozal űdem ve enflamasyondur. Tűm teoriler polipozis de gűrűlen mukozal űdemin ve enflamasyonunun nedenini açıklamaya çalıřır. Poliplerin esas olarak osteomeatal kompleksten kűken aldıđı dűřűnűlűrse, bu bűlgeyi daraltan konka bűlloza, paradoks konka gibi varyasyonlar polipe zemin hazırlamaktadır. Alerji, burun enflamasyonu, mukozal yűzeylerin teması, kronik enfeksiyonlar ve burun mukozasının vazomotor bozukluđu gibi patolojilerin de osteomeatal kompleksi daha da daraltarak, hatta tamamen tıkayarak orta meatusda sekresyon stazına ve kısır bir dűngűye yol açtıđı dűřűnűlebilir (9, 10).

Mukozadaki űdem ve enflamasyon arttıķa da orta meatusda daha çok staz ortaya çıkar, bunun sonucunda epitelde çok kűűk alanlarda nekroz ve defekt oluřabilir. Eđer, bu nekrotik alanlar granűlasyon dokusu ile onarılıp, űzerleri evre epitel ile tekrar epitelize olursa, yerçekimine bađlı olarak zamanla bu doku ařađıya dođru sarkabilir ve sonuçta da polip oluřabilir. Ancak hangi mukozal űdemin polipe dűnűseceđini sűylemek műmkűn deđildir (9, 10, 11)

Nazal poliplerde gűrűlen kronik enflamasyon ve űdemin geliřmesindeki faktűrler halen net açıđa çıkarılamamıř olup, çok çeřitli kimyasal mediatűrler űzerinde çalıřmalar sűrdűrűlmektedir. Bunlara űrnek olarak Interlűkin 1β (IL-1β), tűműr nekrotizan faktűr alfa (TNF-α), Interlűkin 3

(IL-3), Interlökin 5 (IL-5), Interlökin 8 (IL-8), Granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve eotaksin gibi sitokinler, indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (i-NOS), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) enzimler örnek olarak gösterilebilir (8, 12, 13).

Bu çalışmada kronik inflamasyonda görev alan ve sitokinleri salgılayan CD4 T_h hücrelerini etkileyerek T_h1 hücrelerinin çoğalmasını sağlayan *TBX21* geninin, NP etyopatogeneziindeki rolü araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nazal polipozis

Nazal polipler multifaktöriyel nedenli, nazal kavite içerisine doğru gelişen benign mukozal sarkmalardır. Burun ve paranazal sinüslerin kronik mukozal inflamasyonu ile karakterizedir.

Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülür. Toplumda görülme sıklığı %1-4 civarındadır (13). Nazal polip, genel olarak her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, görülme insidansı 40 ila 69 yaşları arasında en üst düzeye çıkar (14). Erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmekle birlikte, 20 yaş altında nadirdir (15).

Nazal polip etiyolojisinde alt ve üst solunum yollarının kronik hastalıkları, sistemik hastalıklar (astım, aspirin duyarlılığı, Kistik Fibrozis, primer siliyer diskinezi) veya lokal hastalıklar (nazal alerji, kronik rinosinüzit) gibi birden fazla faktör ve/veya hastalık rol oynar (15).

Nazal polipler, Samter Triadi'nin (Astım, aspirin intoleransı ve nazal polipozis) bir parçası olabileceği gibi Kistik Fibrozis, siliyer diskinezi, Young Sendromu, Churg Straus Sendromu gibi hastalıklarda eşlik edebilir. (16)

2.1.1 Nazal Polipozis epidemiyolojisi

NP, genel olarak her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, görülme insidansı 40 ila 69 yaşları arasında en üst düzeye çıkar (14). 2 yaşın altında hiç gözlenmez, çocuk yaş grubunda 10 yaşından sonra daha fazla görülür (7).

NP prevalansı yaşla birlikte artmakta olup; 10-39 yaş aralığında prevalansı %3,1, 40 yaş ve üzerinde ise %12 civarındadır. İzole olarak görülebildiği gibi diğer bazı hastalıklarla beraber de görülebilir (15). Farklı gruplardaki NP sıklığı Tablo 1'de belirtilmiştir (15).

Tablo 1. Farklı gruplardaki NP prevelansı (15).

HASTALIK	PREVELANS
Aspirin intoleransı	% 36 - 72
Yetişkinlerde astım	% 7
Ig E aracılı	% 5
Ig E aracısız	% 13
Yetişkinlerde kronik sinüzit	% 2
Ig E aracılı	% 1
Ig E aracısız	% 5
Çocuklarda astım/ sinüzit	% 0,1
Kistik Fibrozis	
Çocuklar	% 10
Yetişkinler	% 50
Allerjik fungal sinüzit	% 66- 100
Primer siliyer diskinezi	% 40

Ayrıca NP'in Peutz-Jeghers Sendromu, Tip-1 çıplak lenfosit sendromu, Kartagener Sendromu, Young Sendromu ve kalıtsal ya da edinsel diğer immün yetmezlik tabloları ile de beraber görülebileceği de bildirilmiştir (17).

Son yıllarda endoskopik muayenenin uygulanmaya başlanmasıyla birlikte NP insidansı daha da artmaya başlamıştır (18). Endoskopik muayene ile bu oran %42'ye kadar yükselmiştir (19).

2.1.2. Nazal Polipozis histopatolojisi

Poliplerdeki sık epitel tipi goblet hücreler ve silyalı hücreleri barındıran psödostratifiye kolumnar silindirik epiteldir. Fakat diğer epitel tipleride polip yüzeyinde bulunabilir. Epitel ve goblet hücre yoğunluğunun değişkenliği, nazal polipler arasında farklılıklar göstermektedir. Hava akımının yarattığı etki

ile epitelde transformasyon ve metaplazi olabilir (20). Ön yerleşimli poliplerde arka yerleşimli olanlara göre daha az goblet hücresi gözlenmektedir. Hücresel değişkenliği yaratan diğer faktörler ise, epitel yüzeyleri arasındaki temas, alerji veya enfeksiyon varlığı, büyüme hızı ve süresi, polip yüzeyinde oluşan hasar ve iyileşme olarak sıralanabilir (20).

Nazal polip dokusu içerisinde birçok enflamatuvar hücre ve aracılar tanımlanmıştır. Eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve bunların alt grupları, plazma hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar polip dokusu içerisinde gösterilmiştir. Bu hücreler genellikle subepitelyal, perivasküler ve periglandüler yerleşimlidir. Polip dokusunda bulunan inflamatuvar hücre ve araçların tipi nazal polip patogenezinde büyük önem taşımaktadır (21).

Karakteristik histolojik özelliklere dayanılarak polipler 4 gruba ayrılabilirler: Eozinofilik ödematöz tip (çok sayıda eozinofil içeren ödematöz stroma), kronik enflamatuvar veya fibrotik tip (özellikle lenfosit ve nötrofillerden, az sayıda eozinofilden oluşan çok sayıda enflamatuvar hücre), serömüsinöz gland tip ve atipik stromal tip. Dört histolojik tipten eozinofilik ödematöz tip ve kronik enflamatuvar tip klinik uygulamada en sık karşılaşılanlardır (22).

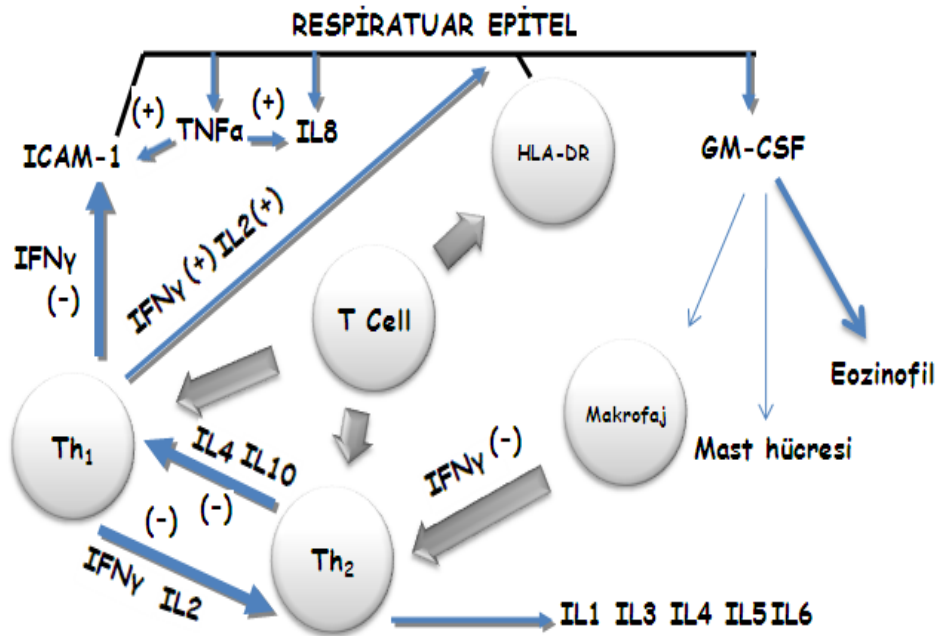
2.1.3 Nazal Polipozis etyopatogenezi

Nazal Polipozis etyopatogenezinde birçok neden suçlansa da en sık ve en değerlisi enflamatuvar mediatörlerin artmasıdır. Nazal poliplerle ilişkilendirilmiş sitokinler, kimyasal aracılar, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve kemokinler tablo 2 'de özetlenmiştir (23,24).

Tablo 2. NP patogenezinde önemli olduğu düşünülen sitokinler, kimyasal araçlar, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri

ETKENLER	TİPLERİ
SİTOKİNLER	IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-17 RANTES, IFN- γ
KİMYASAL ARACILAR	Vazoaktif aminler, Prostaglandinler, Lökotrienler Kininler, Esterazlar, Heparin, Histamin
ADEZYON MOLEKÜLLERİ	ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, E-SELEKTİN, P-SELEKTİN
BÜYÜME FAKTÖRLERİ	TNF- α , TNF- β , GM-CSF, PDGF, VEGF
KEMOKİNLER	RANTES, EOTAKSİN, FRACTALKİN

NP'i oluşturacak reaksiyon zincirlerinin başlangıcı, tetikleyici bir etken (bakteri, virus, mantar, allerjen vs) ile oluşan mukozal uyarıdır. Bu uyarıların birçoğu süperantijen olarak mukozadan ICAM-1, HLA-DR ve diğer sitokinlerin salınım artışı sağlayabilir. İnflamatuar hücrelerin mukozaya göçü, nazal epitelden salgılanan sitokin ve kemokinlerin bu hücreleri aktive edişi ve bu hücrelerin salgıları ile epitelde oluşan hasar ile bir dizi immün reaksiyon sonucudur. Bu reaksiyonlar şematize edildiğinde bir ağ şeklindedir (Şekil 1) (25).



Şekil 1. NP'i oluşturacak başlangıç reaksiyonlarının şematize edildiği ağ.

Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, diğer birçok sitokin ve enflamatuar proteinlerin üretimini tetikler. Mukozal uyarılmayı takiben epitelden salınan TNF- α ve IL-1 β aktivasyonda önemli moleküllerdir. Bu iki sitokin enflamatuar cevap ağının tetikleyicisidirler (22).

Bu iki molekül enflamatuar reaksiyonu oluşturacak hücrelerin damardan dokuya geçişini kontrol eden endotelial adezyon moleküllerinin düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır (25).

NP'de epitel hücresi enflamatuar olayları yöneten ve başlangıcını oluşturan merkez gibi davranır, daha sonrasında nazal polip oluşumunda basamaklar endotel hücresi ve eozinofiller ile devam eder. Kemokinlerden RANTES, MCP ve eotaksin, eozinofillerin nazal polip lamina propriasına doğru hareketinden sorumludur. Monosit, fibroblast ve makrofaj başta olmak üzere diğer hücrelerden de salınırlar. RANTES, eozinofil kemotaksisi, indüksiyonu ve transendotelial migrasyonda önemli rol oynar. ECP (eozinofilik katyonik protein) salınımını artırır (23). Eozinofiller, nazal polip dokusunda dominant enflamatuar hücrelerdir. Eozinofillerin nazal polip lamina propriasına doğru olan ekstrasvasyonu, potent proenflamatuar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β tarafından düzenlenir (22). NP'de vasküler endotel yüzeyde eozinofilin spesifik lokalizasyonundan VLA-4 ve VCAM-1 sorumludur. VCAM-1 endotelial yüzeydeki reseptördür ve eozinofil yüzeyindeki reseptör olan VLA-4 adlı integrin ile birleşir. TNF- α ve IL-1 β bu reseptörleri düzenlemektedir (25). TNF- α ve IL-1 β 'nın nazal polip fibroblastlarını stimüle ederek yüksek oranda RANTES üretimine neden olduğu da gösterilmiştir. RANTES eozinofillerin yanında memory T hücresi ve monositler içinde kemoatrankandır. Yine eozinofillerden salınan MBP (major basic protein)ve ECP epitel yapıda değişime sebep olur ve ayrıca dokunun apikal hücresinin içine ve dışına Na ve Cl'un geçişinden sorumludur. Epitel hücresinin içine Na akışını artırır bu da ödeme neden olur (23).

CD-4 T hücre aktivasyonuıla salınan IL-4 ve IL-13, VCAM-1 'i indükleyerek eozinofillerin ekstrasvasyonuna sebep olur ve bu hücrelerin dokuya göçünü hızlandırır. Mukozada oluşan irritasyon sonucu salınan eotaksinın üretimini ve insan fibroblastlarında hücre proliferasyonunu artırır

(25). IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofillerin aktivasyonu ve ömrünün uzamasından sorumludur (26). T lenfositler, makrofaj, mast hücreleri ve endotelial hücrelerce salınan GM-CSF glikoprotein yapıda bir sitokindir ve eozinofiller için kemotaktik faktördür. Myeloid öncü hücrelerin maturasyonunu ve proliferasyonunu uyarır. Steroidin GM-CSF salınımını inhibe ederek de polip oluşumunu engellediği saptanmıştır (27).

IL 8 nötrofiller için kemotaktik faktördür. Nötrofil infiltrasyonunu indüklediği ve nazal polip dokusunda da arttığı gösterilmiştir (27).

NP hücrelerinin gelişiminde PDGF, TGF- β , IGF-1, EGF, bFGF'inde görev aldığı vurgulanmıştır. VEGF nazal polipte anjiogenesis ve ödemden sorumlu diğer bir sitokindir (28).

Çalışma konusu olmuş başka bir kemokin ise, MIP (makrofaj inflamatuvar protein) proinflamatuvar özelliktedir. Esas kaynağı eozinofiller olup, lökosit göçü ve aktivasyonu, makrofajların proliferasyonu, sitotoksitesi ve sitokin sekresyonunu stimule eder. TNF α , IL1 β ve IL 6 salınımını artırır. Sitokinler ve kemokinlerin yanı sıra Histamin, Triptaz, ECP, IgA, IgG ve IgM'ninde nazal polip dokusunda ve nazal lavajlarda arttığı tespit edilmiştir. Tekrarlayan nazal polipozisde ECP ve Triptaz seviyeleride çok yüksek düzeylerde bulunmuştur (27).

MMP çinko bağımlı endopeptidaz ailesinden olup proteolitik aktiviteye sahiptir ve doku yenilenmesinde rolü bulunmaktadır. Ayrıca nazal fibroblastlarda arttığı gösterilmiştir. MMP-1 ve MMP- 9'un nazal polip dokusunda da arttığı saptanmıştır. MMP'in proteolitik aktivitesi bazı inhibitör faktörler tarafından sınırlandırılmaktadır. TIMP bu sınırlandırmayı yapan inhibitörlerdir ve çoğu doku ve vücut sıvısında bulunmaktadır. Bu sınırlama ile doku onarımında ekstraselüler matrikse yardımcı olmaktadır. Ayrıca TIMP bazı hücrelerin büyümelerinde, anjiogenezin engellenmesinde, gonadal steroidogeneizde ve bazı hücrelerin yaşamasında da etkileri bulunmaktadır. Bunların sonucunda MMP/TIMP oranındaki dengesizliğin, nazal polip gelişim teorisi olan epitelyal rüptürde etkisi olabileceğine ve nazal polipteki anjiogenezden sorumlu olabileceğine değinilmiştir. Bu etkilere sorumlu olarak özellikle MMP-9 söylenmektedir (29) .

Nazal Polip hücrelerinin immün sistem uyarımlı apoptozisde gelişimi sınırlandırdığı ve bununda immün hücreler tarafından salınan bazı aracı faktörler ile oluşturulduğu söylenmektedir. Bunlardan birisinin de metallothionein olup *Zn* bağımlı *Caspase-3* yolu ile apoptozise etki ettiği vurgulanmıştır. Ayrıca NP ortamında baskılanmış bir çevre oluşturmak içinde *RCAS1*'inde ortamda bulunduğu saptanmıştır (30).

NP oluşumunu açıklamak üzere 2 model üzerinde durulmaktadır. İlki sitokinlerin artmasına bağlı olarak eozinofil degranülasyonunun artmasıdır. Diğer ise alerjen, virüs veya travma nedeniyle *CFTR* proteininin hatalı yerleşmesidir. Daha sonrasında salınan aracılardan hasara uğrattığı yüzey epiteli, kadeh hücre hiperplazisi, skuamöz metaplazi veya bazal hücre hiperplazisi ile karakterli yeni bir epitel aracılığıyla rejenere olmaktadır. Değişime uğramış epitelde *Cl* sekresyonu için gerekli olan *CFTR* proteininin normal yerleşim yeri olan apikal bölgede bulunmadığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda da açık *Na* kanallarının sayısını artırarak *Na* emiliminde dengeye yol açar. Bu dengesizlik nedeniyle normalden daha fazla *Na* emilir ve bu da interstisyumda sıvı göllenmesine sebep olur. Sonuç olarak immünolojik aracılardan salınması ve sonucunda eozinofil ve degranülasyonunun artması hem de *CFTR*'nin hatalı yerleşimi, lateral nazal mukozayı oluşturan hücrelere doğru *Na* ve *Cl* akımına sebep olarak nazal poliplerdeki major patolojik bulgu olan ödemi meydana getirir (22, 25, 31).

Sonuç olarak, $TNF\ \alpha$ ve $IL\ 1\ \beta$ hücrelerdeki yüzey moleküllerinin ve nazal polip endotelial hücrelerindeki reseptörlerin ekspresyonunu ve takip eden basamakların düzenlenmesini sağlar. Bu durum yukarıda bahsedilen NP oluşumunda tetiği çeken en önemli neden olarak görülmektedir.

2.1.4. Nazal Polipozise eşlik eden hastalıklar

Nazal poliplere eşlik eden hastalıklar şunlardır:

2.1.4.1. Aspirin intoleransı ve SAMTER Triadı

Burunda polip olan hastaların %30 kadarında astım, aspirin intoleransı ve astımı olan hastaların % 36'sında burunda polip saptanmıştır, astım ve polip olan hastaların yaklaşık olarak % 10 kadarında aspirin intoleransı ortaya çıkmaktadır (32).

Samter triadı burun polipleri, aspirin intoleransı ve astım üçlüsünden oluşur (33).

2.1.4.2. Kistik Fibrozis

Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hücre membranında iyon transportu (Na-Cl) bozulmaktadır (34). Kistik Fibrozisli hastaların solunum yolu mukozasındaki *CFTR* proteinin işlevini tam olarak görmemesi sonucunda ter bezi ve mukoza yüzeyini örten epitel hücrelerinin apikal membranlarında klor iyonunun transportu bozulur. Bu genin bozukluğu yanında, artmış sodyum emilimine neden olan açık sodyum kanallarının sayısının fazla olması nedeni ile dokudan *lamina propria*'ya sodyum ve su kaçıışı olur (31). Sodyum, klorun ve suyun mukustan interstisyel mesafeye geçişinin sonucunda mukus dehidrate olur ve submukozada ödem meydana gelir, yerçekiminin etkisi ilede polipler meydana gelir (35).

Kistik Fibrozis deki poliplerin farklı histolojiye sahip olması etyolojisinin farklı olduğunu düşündürmüştür ancak Kistik Fibrozis olmayan kişilerdeki nazal poliposisinde *MBP'nin* klor iyonları üzerinden geliştiğinin belirtilmesi düşünceleri değiştirmektedir (25).

2.1.4.3. Primer Siliyer Diskinezi

Primer olarak Kartagener sendromunda görülür. Hastalığın oluşmasındaki ana neden mikrotübül yapısındaki *dynein* eksikliğine bağlı sililerin işlev bozukluğudur (36). Tüm vücuttaki siliyer sistem etkilendiğinden sinüzitin yanı sıra bu hastalar da bronşiektazi ve infertilitenin görülmesi tipiktir (9).

2.1.4.4. Churg-Strauss Sendromu

Granülomatoz vaskülit olarak sınıflandırılmaktadır. Atopi hikayesi, astım ve eozinofili ile birlikte sistemik nekrotizan vaskülitin bulunmasıyla karakterizedir (37). Hastaların % 50'sinde nazal polip mevcuttur (9).

2.1.4.5. Young Sendromu

Young tarafından 1970 yılında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, azospermi ve NP ile karakterize bir sendrom tanımlanmıştır (38). Mukus vizkozitesinde artış sonucunda belirtiler ortaya çıkar. Sinüzit, nazal polip, infertilite ve bronşiektazi de görülebilir (9). Hastalarda spermatogenez normaldir. Erkek infertilitesinin %7,4'ünün nedenidir (39).

2.1.5. Nazal Poliposis klinik sınıflandırması

Stammberger sınıflaması nazal poliposis'i beş kategoride inceler (13).

2.1.5.1 Antrokoanal polipler

Genelde tek taraflıdır ve maksiller sinüs arka duvarından kaynaklanır. Genelde maksiller sinüs içerisini tamamen doldurur. Saplı kısmı orta meaya,

nazofarinkse, yumuşak damağa hatta orofarenkse kadar ulaşabilir. Tedavisi cerrahidir ve oral ya da intravenöz kortikosteroid tedavisi etkisiz ya da etkisi çok azdır. Kistin tamamen çıkarılamaması durumunda nüks riski yüksektir (13).

2.1.5.2 Büyük izole polipler

Genellikle tek taraflıdırlar. Unsinat proses ile orta konka ya da unsinat proses ile etmoid bulla temas bölgesinden kaynaklanan izole büyük poliplerdir. Histolojik olarak eozinofiller nadir olarak bulunur ve glandüler yapılar bulunmaz. Topikal steroidler fazla etki göstermezler ve ameliyat sonrası kullanımı gerekli değildir. Tedavisi ideal olarak endoskopik yolla cerrahi olarak yapılmalıdır (13).

2.1.5.3. Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil dominansı olmayan polipler

Bu tip nazal polipozis genelde çift taraflıdır. Osteomeatal kompleks temas alanlarından gelişirler. Sinüsler etkilenmedikçe polip burada belirli bir büyüklüğe ulaşır. Topikal kortikosteroid tedavisi tam bir iyileşme sağlayamaz, tedavi kesildiği zaman kronik sinüzit devam eder ve semptomlar tekrar artış gösterir ve cerrahi tedavi kaçınılmaz hale gelir. Histolojik olarak eozinofiller mevcuttur ancak dominant değildirler (13).

2.1.5.4. Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil dominansı olan polipler

Bu tür poliplerde histolojik olarak yoğun eozinofil infiltrasyonu belirgindir. Sıklıkla alt solunum yolu hiperreaktivitesi, astım, aspirin hipersensitivitesi ve alerjik fungal rinosinüzitli diffüz polipozis bulunur. Polipler, septum ve alt konkadan köken almazlar ve bazı olgularda ise polipler bütün sinüsleri doldurup, nazal kaviteden dışarı çıkabilirler.

En efektif tedavi, topikal veya sistemik steroid tedavisine iyi yanıt verdiklerinden dolayı, medikal tedavi uygulandıktan sonra poliplerin endoskopik olarak çıkarılmasıdır. Endoskopik olarak yaklaşım, diğer polipozisli olgulara göre daha agresif olmalı, periferik mukozal yapılar korunmalı ve operasyon sonrası dönemde de medikal tedaviye devam edilmelidir. Ayrıca, alerjik fungal sinüzitle beraber olan vakalarda, fungal yapıların yanında görülen koyu mukoid sekresyon dikkatli bir şekilde temizlenmelidir (13).

2.1.5.5 Spesifik hastalıklarla beraber görülen polipler

Çeşitli hastalıklara nazal kavite polipozisi eşlik edebilir. En sık bilineni genetik bir hastalık olan Kistik Fibrozis'dir. Kistik Fibrozis'de görülen nazal polipozis, medikal ve cerrahi müdahalelere tam yanıt vermez. Ayrıca, alerjik olmayan fungal sinüzitlere nazal polipozis eşlik edebilir. Paranasal bölgenin tümörleri de hem polip ile karışabilirler hem de kendileri polipozise neden olabilirler. Tek taraflı sinüs patolojileri ve NP oluşumları endoskopik olarak incelenmelidir, ayırıcı tanıda bilgisayarlı tomografi, MR ve anjiyografi yapıp, biyopsi alınması gereklidir. Ayırıcı tanıda kordoma, kemodektoma, nörofibroma, anjiofibroma, inverted papillom, squamöz hücreli karsinom, sarkom, ensefalosel, meningosel ve estezionöroblastom dikkate alınmalıdır (13).

2.1.6. Nazal Polipozisde tanı

NP'de hastanın yakınması ile bulgular arasında belirgin bir uyumsuzluk görülebilir. Genel olarak nazal polipozisde görülen semptomlar; burun tıkanıklığı, rinore, koku alma bozukluğu, yüz ve baş ağrısı, epistaksis, hiponazal ses, yaşam kalitesi düşüklüğüdür (40). Nazal polipli hastalarda

mutlak suretle eşlik eden hastalıklar ile bronşiyal astım ve asetilsalisilik asit intoleransı sorgulanmalıdır (41).

NP'de anterior rinoskopide NP düzgün yüzeyli, gri, parlak, yumuşak, mobil, jelatinoz ve üzüm salkımı şeklinde görülmektedirler. Nazal mukoza ve konkalar soluk ve konjesyone olarak izlenmektedir. Anterior rinoskopiye ek olarak, endoskopik muayene şarttır (41). Endoskopik muayene skorlaması olarak Lanza-Kennedy skorlaması kullanılabilir. Bu skorlamada kullanılan parametreler: polip varlığı (0=yok, 1=orta meada, 2= orta meayı aşan), akıntı (0=yok, 1= az ve berrak, 2= yoğun ve pürülan), ödem (0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli), yapışıklık(0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli), kabuklanmadır(0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli). Her iki tarafın skorlarının toplamı hesaplanarak endoskopik skor belirlenir (42).

Nazal muayenede saptanamayan polipler radyolojik inceleme ile görüntülenebilir. Tanıda en değerli yöntem paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi incelemesidir. Hiçbir yakınması olmayan insanlarda bile bilgisayarlı tomografide patolojik değişiklikler saptanabildiği için, BT'nin her zaman klinik bulguları tamamlayıcı bir inceleme aracı olduğunu unutmamamız gereklidir. Hastaların BT skorlamasında Lund-Mackay evrelemesi ile yapılabilir (43). BT paranazal sinüsleri ve komşu dokuları anteriordan posteriora normal anatomik yapıları, anatomik varyasyonları ve sinüslerdeki patolojik değişimleri göstererek yardımcı olmaktadır. Semptom ve muayene bulguları ile tanı konulabilse de özellikle endoskopik cerrahi düşünülen hastalarda BT ile paranazal sinüslerin anatomisi ve hastalığın yaygınlığı araştırılmalıdır (40).

2.1.7. Nazal Polipozisde ayırıcı tanı

Ayrıcı tanıda, özellikle tek taraflı poliplerde nazal ve paranazal sinüslerin malign ve benign tümörlerini düşünmek gerekir. Çocuklarda meningosel ve meningomiyelosel, anjiofibrom ve tümörler ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Yetişkinlerde inverted papillom, epidermoid karsinom, sarkom ve spesifik enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. Antrokoanal polipler yaygın burun

poliplerinden her yönüyle ayrıdır. Agresif gidiş, kanama olması, radyolojik incelemelerde kemik destrüksiyonunun görülmesi, malignite lehinedir (40).

2.1.8. Nazal poliposis tedavisi

Nazal polipli hastaların tedavisindeki amaç, poliplerin temizlenmesi veya küçültülmesi, nazal hava açıklığının ve sinüs ventilasyonunun yeniden sağlanması, beraberinde görülen rinit semptomlarının düzeltilmesi, koku almanın sağlanması ve nüksün önlenmesi şeklinde sınıflandırılabilir. Nazal poliposis tedavisi, medikal ve cerrahi tedavi olarak kabaca ikiye ayrılabilir. Medikal tedavisi de sistemik ve topikal tedavi olarak ikiye ayrılır, ancak genelde kombine tedavi uygulanmaktadır.

2.1.8.1 Medikal Tedavi

NP'in tedavisi zordur ve çoğunlukla hayal kırıklığı yaratabilir. Hastalara çeşitli tedavi seçenekleri sunulabilir. Nazal poliposis tedavisinin amacı: polipleri küçültmek veya tamamen ortadan kaldırmak, nazal havayolunu normal solunuma açmak, semptomları ortadan kaldırmak, koku duyusunu yeniden sağlamak, poliplerin tekrar oluşmasını önlemek, sinüslerin normal ventilasyonunu ve drenajını sağlamaktır. Tedavideki en ideal amaç ciddi yan etkisi olmayan, rahat tolere edilebilen, normal burun anatomisinde ve nazal fonksiyonda değişikliğe neden olmayan, en uzun asemptomatik süreyi sağlayabilen bir tedavi yöntemi olmalıdır (44).

Bilinen bir gerçek vardır ki, altta yatan etiyolojik neden veya hastalık düzeltilmedikçe nazal polipler nüks edecektir. Nazal poliposisin etyopatogenezi hala tam olarak belirlenememiştir ve farklı polip türleri tanımlanmıştır. Ancak histopatolojik olarak hepsinde kronik enflamasyon söz konusudur ve bunun sonucunda da enflamasyonu baskılamak amaçlı kortikosteroidler gündeme gelmiştir. Kortikosteroidler lokal ya da sistemik

olarak kullanılabilmenin yanında kombine olarak da kullanılabilirler. Kortikosteroidlere yanıt alınan olgu oranı % 50-80'dir (40).

Nazal polipozis medikal tedavisinde, güvenilirlikleri ve yan etkiden oldukça uzak olmaları nedeniyle, en sık ve birinci basamak olarak lokal steroidler kullanılmaktadır. Lokal tedavi, hafif ve orta şiddetli hastalarda tek başına veya sistemik steroid tedavisinden sonra idame tedavisi olarak kullanılabileceği halde, masif polipozisli hastalarda ancak başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır. Çok çeşitli protokoller olmasına karşılık, ilk defa saptanan nazal polipli hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisine ek olarak ya da tek başına topikal olarak kortikosteroid kullanılmasında görüş birliği bulunmaktadır (40). Lokal steroidlerin nazal kavite poliple dolu iken ya da rinosinüzit gibi enfektif durumlarda nazal sprey şeklinde kullanılmasının homojen bir etki göstermeyeceği ve damla şeklinde kullanıldığında orta meatusa daha fazla etkili olacağı ileri sürülmektedir (45) Lokal steroidler damla formunda ise etmoidlere ulaşabilmesi açısından secde pozisyonunda yapılması önerilmektedir. Lokal steroidler operasyon sonrası dönemde nükslerin azaltılması amacıyla da kullanılmaktadırlar (40).

Steroidler, intrasitoplazmik glukokortikoid reseptörlere bağlanarak multifaktöriyel olarak etki eden antienflamatuar ajanlardır. Lokal steroidler, mast hücresi sayısını ve degranülasyonunu azaltırlar, total T hücresi (CD3), T helper hücre (CD4) ve T efektör hücreleri (CD8) sayısını azaltırlar. Ayrıca bu hücreler tarafından salgılanan sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF) sentezini inhibe ederler, eozinofil sayısını azaltıp, aktivasyonunu engellerler ve ayrıca, indirek olarak mikrovaskülerizasyonu da azaltıp, ödemin çözülmesine neden olurlar (13, 40).

Kullanılan lokal steroidli ajanlar intranazal polip dokusunda küçülmeye neden olurlar ancak etkisinin direk burun mukozasına mı yoksa polip dokusuna karşı mı olduğu tartışmalıdır. Uzun süreli lokal nazal steroid kullanımının septal perforasyona ve mukozal atrofiye neden olduğu bilinmektedir (13,40). Genel olarak kullanım süresi 3-6 aydır ve genellikle *mometazon furoat* ve *flutikazon propionat* etkinlik ve güvenlik açısından daha üstün olduğu vurgulanmaktadır, günlük kullanım dozu yetişkinlerde 200-400

mikrogram'dır, düzelme sağlandıktan sonra 50-100 mikrograma indirilebilir (45).

NP olgularında öncelikle lokal steroid tedavisine başlanır, kontrol edildiğinde tedaviden yanıt alınmışsa devam edilir, eğer yanıt yoksa veya başlangıçta eşlik eden hastalıklar mevcutsa ve kontraendikasyonu yoksa sistemik steroid tedavisi tedaviye eklenir (13,40).

Sistemik steroid olarak en sık kullanılan *deksametazon* ve *prednizolondur* (46). Sistemik steroid tedavisinde yan etkilerinin daha az olması nedeni ile *prednizolon* tercih edilmektedir. *Prednizolon* günde 1mg/kg dozunda başlanarak her gün 10-15 mg azaltılacak şekilde bir haftaya tamamlanır, ikinci hafta her gün 5 mg uygulanarak tedavi 2 hafta içinde sonlandırılır. Sistemik steroid tedavisinin kısıtlayıcı tarafı tedavinin 3 haftadan uzun süreli kullanılamamasıdır. Bu da erken dönemde elde edilen yüksek başarının zaman içinde kaybolmasına ve rekürrense yol açmaktadır. Yan etkiler açısından da dikkatli olmak gereklidir. Sistemik steroid tedavisinin, nazal polip hastalarında, hem polip dokusunu küçültmede hem de alerjik semptomların giderilmesindeki etkisi bilinmektedir. Ayrıca, koku duyusunun düzelmesindeki ve sinüzit semptomlarının giderilmesindeki etkisi de belirgindir (13, 40).

Endoskopik etmoidektomi gereken vakalarda operasyon öncesi steroid kullanımının polipleri küçülterek, enflamasyonu azalttığı ve böylece operasyonu kolaylaştırdığı açıktır (13, 40).

NP medikal tedavisinde kullanılan kortikosteroid dışı ilaçlar lökotrien antagonistleri, antihistaminikler, intranazal dekonjestanlar, antibiyotikler kullanılmaktadır (13). Antibiyotiklerden özellikle makrolid grubu antibiyotiklerin nazal polipteki fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği böylece poliplerin büyümesini önlediği saptanmıştır. Bu etkiyi oluşturabilmek için düşük dozda (400 mg/gün) ve en az 2-3 ay kullanmak gerekir (47).

2.1.8.2 Cerrahi Tedavi

NP'li hastaların lokal veya sistemik kortikosteroid tedavisinden yarar görmemeleri durumunda cerrahi tedavi ile müdahale uygulanabilir. Ancak tek taraflı polipozisi olan olgularda. İntrakraniyal ve septik komplikasyon geliştiği durumlarda veya maligniteden şüphelenilen olgularda direk cerrahi uygulamalara geçilir. Yalnız her opere edilecek hastanın ameliyat öncesi dönemde bilgisayarlı tomografi veya komplike vakalarda manyetik rezonans gibi görüntüleme tetkikleriyle değerlendirilmesi gereklidir (13).

Nazal polipoziste uygulanan cerrahi yaklaşımlar internal ve eksternal cerrahi yaklaşımlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. İntranazal cerrahi yaklaşımlar geçmiş yıllarda kullanılan sadece internal olarak poliplerin çıkarılmasından bugün kullanılan total sfenoetmoidektomiye kadar geniş spektrumlu bir cerrahiye içerir.

Eksternal yaklaşımların ise bugün kullanımı kısıtlıdır. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde tam olarak ulaşılamayan noktaların temizlenmesinde kullanılır.

İntranazal *snare* polipektomi, Orta Çağlardan beri kullanılan sadece semptomların giderilmesinde geçici yarar sağlayan eski bir yöntemdir.

Intranazal etmoidektomi ise ilk kez Mosher tarafından 1913 yılında anatomik çalışmalar sonucunda ortaya konulmuş bir tekniktir (48). 1929'da Mosher bu yöntemi hastayı öldürmenin en iyi yolu olarak nitelemiştir. 1970'li yıllarda Freedman ve Kern tarafından modifiye edilip, yüksek başarılar elde edilen bir yöntem haline getirilmiştir (13).

Transantral ethmoidektomi ve *Caldwell-Luc* tekniği ise kronik sinüzit hastalarında kullanılan bir yöntemdir ancak nazal poliplerin tedavisinde her ikiside yeterli yaklaşımı sağlayamamaktadır ve endoskopinin kullanılmaya başlanması ile kullanım alanları büyük ölçüde kalmamıştır (13). Ancak fonksiyonel endoskopik cerrahi yöntemle temizlenmesi mümkün olmayan masif polipozisli hastalar, alerjik fungal sinüzit ve antrokoanal polip hastalarında kullanılmaktadır. Endoskopik cerrahi tedavi ile birlikte

kullanılması, beraberinde görülen infraorbital sinir hasarı gibi komplikasyonları ortadan kaldırmıştır.

Eksternal frontoetmoidosfenoidektomi daha çok nüks nazal polipozis hastalarında kullanılan bir tekniktir ve günümüzde fazla tercih edilmemektedir (13).

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, NP tedavisinde, günümüzde tercih edilen cerrahi tedavidir. 1970'li yıllarda Messerklinger tarafından tanımlanmıştır. Cerrahi kronik sinüzitli ve polipli hastalarda ostiumları açıp, inflamatuvar eksudayı azaltıp, kısır döngüyü kırdığı için önem kazanır. Nazal poliplerin tedavisi birçok klinikte esas olarak cerrahiyle çözümlenmeye çalışılsa da, rekürrenslerin %5-10 arasında olması mutlaka yardımcı bir medikal tedavinin de uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Ameliyat öncesinde kullanılan antibiyotikler, kısa veya uzun süreli steroidler sistemik ve/veya lokal steroidler cerrahi girişimin uzanımının ve süresinin azalmasına yol açmaktadır. Operasyondan önce çekilen aksiyel ve koronal planda bilgisayarlı tomografi ameliyat sırasındaki komplikasyonları azaltmada en önemli tetkiktir. Günümüzde bu tür operasyonlar BT eşliğinde navigasyon tekniği kullanılarak da yapılmaktadır (40).

2.1.9 Nazal Polipozis gelişim teorileri

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

Nazal polip gelişimini açıklamaya yönelik pek çok teori ileri sürülmüştür.

2.1.9.1. Bernoulli Fenomeni

Bernoulli Fenomeni, havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasındaki düşük basıncın, mukozayı o bölgeye doğru emerek çekmesi ve polip oluşumuna bu şekilde neden olması prensibine dayanmaktadır.(40)

Nazal polipoziste ilk belirti genel olarak lokal mukoza ödemi ve kalınlaşmadır. Etiyolojik faktör devam ederse geniş tabanlı, az veya çok sınırlı, küresel mukoza ödemi alanı oluşur. Bu alan gözyaşı şeklindedir, çünkü yerçekimi etkisiyle içerdiği sıvı aşağı süzülür ve alt serbest kısım genişler. Bunlar genellikle etmoidlerin dar kanallarında oluşur ve en az dirençli tarafa ilerler, basınçtan kurtulan alt kısım genişler. Hapşırma ve nefes alma sırasında oluşan negatif basınç da buna etki eder. Tek bir polip geliştikten sonra etmoid ve meatuslar tıkanır ve yeni poliplerin oluşması için uygun bir ortam oluşur, diğer yarıklar ve sinüslerin de etkileneceği bir kısır döngü ortaya çıkar (49).

2.1.9.2. Polisakkarit molekül değişiklikleri

Polip oluşumu kollajen dokulardaki değişikliklerle açıklanmaya çalışılmış, ama analizlerde kollajen miktarının normal olduğu görülmüştür (40).

2.1.9.3. Enfeksiyon

Nazal poliplerde ortaya çıkan inflamasyonun nedeni belirsiz olabilir. Genellikle bir enfeksiyon vardır ve etkenler çoğunlukla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*'tur (50). NP'li hastalardan alınan musin örneklerinin %60'ında *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir. *Staphylococcus aureus* ekzotoksinleri, süperantijen etkisi göstererek immunoglobulin (Ig) E antikorlarını artırmaktadır. Oluşan T_h1 ve T_h2 lenfositlerin ürettiği sitokinler, nazal mukozada hasara yol açarak

inflamasyonu şiddetlendirmektedir (51, 52). Poliplerin bir kısmında eozinofillerden ziyade nötrofil infiltrasyonu olduğu görülür. Poliplerin büyük bir çoğunluğunda aerop bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır; ancak steril kalan olgularda çoktur (53). Viral etiyoloji tartışma konusu olmakla birlikte, Adenovirus, Epstein-Barr virüsü, Herpes simplex virüs ve Human papilloma virüsü ile yapılan çalışmalarda nazal polip etiyolojisinde bu virüslerin rol oynamadığı sonuçlarına varılmıştır (54). Son yıllarda, özellikle *Aspergillus Flavus* ve *Candida Albicans* mantarlarının NP'li hastalarda izole edilmeleriyle birlikte, alerjik fungal sinüzit ile NP arasında bir ilişki olduğuna dair görüşler artmaktadır (55).

2.1.9.4. Alerji

Nazal polipli hastalarda yapılan çalışmalarda, alerji prevalansı %10 ile %64 arasında değişmektedir. Alerjisi olan hastalarda ise NP insidansı % 5'ten azdır (56).

Nazal polipin esas kaynağı belli değildir. Nazal polip farklı elementler, kimyasal araçlar ve hücreler tarafından sürdürülen kronik, eozinofil aracılı inflamatuvar işlemdir. Eozinofiller alerji ile ilişkilendirilmiştir ve nazal polipteki esas hücre tipi olarak gösterilmiştir. Eozinofiller GM-CSF ve IL5'in etkisi sonucunda çoğu nazal polipli hastada artmış seviyelerde bulunmaktadır ve bunlar eozinofil fonksiyonunun sürekliliğini sağlamaktadır. Nazal poliplerin santrifüjü ve eritilmesi sonucunda elde edilen süpernatant'ın analizi sonucunda bulunan artmış Ig seviyesi genellikle IgE'dir. Histamin seviyeleri polip ve komşu mukozada artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca araşidonik asit ve LT C4 seviyelerindeki değişiklikte polip rekürrensi ile ilişkilendirilmiştir (57).

Adezyon moleküllerinin, kemokinlerin, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar araçların mevcudiyetinin, çeşitli alerjenlere spesifik IgE'nin ve eozinofillerin artmış olması nazal polip ile alerji arasında potansiyel bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır, benzer ilişki perenial rinit'te de bulunmaktadır. Bazı

çalışmalarda hastalardaki inflamatuvar mekanizmalarda çeşitli alerjenler ile oluşan sensitizasyonun potansiyel tetikleyici olabileceği belirtilmektedir (58).

Perennial rinit'in NP ile benzer klinik bulguları bulunmaktadır ve bir uyaran yolu ile semptomlarında ağırlaşma olmaktadır. Multiprick test pozitifliği nazal polip hastalarının % 55 'inde gözlenmişken, nazal polip hastalarının % 16-% 25'inde ve kontrol grubunun % 12,5'inde artmış alerjen spesifik IgE gözlenmiştir. Ek olarak, genel popölasyona göre alerjik rinitli hastalarda nazal polipozis gelişimi altı kat fazladır. Yapılan çalışmalarda atopik nazal polipli hastalar ve non-atopik nazal polipli hastalar arasında önemli farklılıklar görölmüştür. Bu farklılıklar inflamasyonun nazal polip etiyolojisinde esas faktör olduğunu ileri sürmektedir ve atopik ve non-atopik hastalarda inflamatuvar aracılardan farklı seviyelerini gözler önüne sermektedir (57).

Non-atopik ve atopik hastalar farklı immünolojik modellere sahiptirler. T_H1 nazal polip dokusunda ağır basmaktadır. Atopik polipliler non-atopiklilere göre daha fazla T_H2 ve eozinofile sahiptirler. NP'de eozinofillerin toplanması, muhtemelen T_H2 hücre infiltrasyonu ile ilişkilendirilmektedir (59).

Sonuç olarak NP'i olan hastalar genel popölasyona göre alerjenlere daha tepkiseldir, bu da hastalığın gelişiminde IgE aracılı hipersensitivitenin rol oynadığını ileri sürmektedir (57).

Günümüzde, nazal mukozada artmış olan IgE miktarının *S.aureus* enterotoksinin süperantijen gibi davranarak poliklonal IgE yapımına neden olduğuna da inanılmaktadır (56).

2.1.9.5. Süperantijenler

NP gelişimine sebep olan etkenlerin arasında süperantijenler de gösterilmektedir. Konakta yaygın ve toksik inflamatuvar yanıt oluşturan süperantijenler, gıda zehirlenmesi, doku nekrozu ve toksik şok gibi olayların başlıca sorumlularıdır (60).

Süperantijenler vücuttaki tüm lenfositlerin 1/3'ünü aktive edebilirken, klasik antijenler 10-100/1.000.000 lenfosit aktive edebilirler (20). Süperantijenler immün sistemi hedef alan mikrobiyal kaynaklı toksinler olup, masif poliklonal T hücre çoğalmasına neden olurlar. Bunlar çok güçlü T hücre mitojenleri olup 0,1 pg/mL'den küçük konsantrasyonlarda bile ani, kontrol edilemeyen bir şekilde proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olabilirler (61).

Staphylococcus aureus süperantijen olarak fonksiyon görebilecek 19 adet ekzotoksin salgılar. Bunlardan en çok bilinenleri stafilokok enterotoksini B ve toksik şok sendrom toksini-1 gibi toksinlerdir (62,63). Bu süperantijenlerin etkileriyle IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ üretiminde artış olduğu, böylece NP'de eozinofilik inflamasyona yol açtığı belirtilmiştir (62). Son çalışmalarda nazal polip örneklerinde *Staphylococcus aureus* üremesi ve % 60'lara varan oranlarda stafilokok toksinlerinin varlığının gösterilmesi, NP gelişiminde süperantijenlerin rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (51,63).

2.1.9.6. Mukozal temas

Polip oluşumunu uyaran etken enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı, toksin ve beraberinde basınç da olabilir. Bununla birlikte polipler sıklıkla temas noktalarından kaynaklanırlar. Etmoidlerin dar kanallarında karşılıklı mukozaların birbirleriyle teması, basit bir soğuk algınlığı sırasında oluşan ödemle bile ortaya çıkabilir ve polip oluşumunun önünü açabilir (40).

2.1.9.7. Vazomotor imbalans teorisi

Bu teori vazokonstrüktör uyarım eksikliği ve zayıf vaskülarizasyon gibi poliplerin stromasındaki hücre zayıflığına dayanır. Mast hücrelerinin ürettiği (histamin vs.) araçların neden olduğu detoksifikasyon nedeniyle vasküler

regölasyon bozulur ve vasküler geçirgenlik artar. Bu süreçte üretilenlerin etkisi ile özellikle polip kuyruğunda ve stromasında belirgin ödem gelişip venöz obstrüksiyonla bu durum daha da artar.

Ayrıca otonom sinir sistemindeki uyarımın olmaması glandlarda sekretuar aktivitenin düşmesine sebep olur. Bu da nazal mukoza ve nazal poliplerde vasküler geçirgenliği artırır. Böylece uyarılamayan glandlar kistik bir hal alır ve artmış vasküler geçirgenlik nazal poliplerde geri dönüşümsüz doku ödemine neden olur (64).

2.1.9.8. Epitelyal Rüptür Teorisi

Bu teori alerjik hastalık veya enfeksiyon gibi durumlarda nazal mukozada doku turgorunun artmasının neden olduğu epitelyal rüptürü destekler. Bu rüptür poliplerin oluşmasında gerekli lamina propria mukozasındaki prolapsusu gösterir. Polip oluşmasındaki defektler venöz drenaj obstrüksiyonu ve yerçekiminin etkisiyle genişlemedir. Bu teori Bernstein'ın teorisine benzerdir. Ancak Bernstein'ın bilgilerinin desteklediği sodyum değişimi bu teoride polip gelişiminin açıklanmasında daha az inandırıcı bulunur (65)

Ne Bernstein'ın teorisi ne de Epitelyal Rüptür teorisi inflamatuvar başlangıcı tam olarak tanımlayamamışlardır.

2.1.9.9. Mantar Enfeksiyonu Hipotezi

Alerjik etki yaratan sebeplerden biri olan mantarlarda da eozinofil aracılı enflamasyon işlemi görevlidir. NP ile birlikte olan kronik rinosinüzit gelişiminde mantarların, ya mantar kolonisine karşı gelişen immün cevap ile ya da doku hasarı ile rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. NP'li hastalarda mantar duyarlılığı olduğu, özellikle *candida albicans*'a karşı, gösterilmiştir.

Kronik rinosinüzitli hastalarda nazal sekresyon kültürlerinde %96 oranında mantar tespit edilmiş ve 40 farklı mantar saptanmıştır (66).

Alerjik fungal sinüzit ve NP'in aynı mekanizma ile oluşukları bu hipotezde ileri sürülmektedir. Alerjik fungal sinüzit (AFS), mantarların neden olduğu, tedaviye dirençli, invaziv olmayan ama destrüktif olabilen, klinik ve immünolojik olarak *Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis* (ABPA) benzeri bir hiperplastik rinosinüzit tablosudur ve son yıllarda saptanma sıklığında artış gözlenmektedir (67). AFS etiolojisinde fungal enfeksiyonun varlığı önemli olsa da hastalık nedeninin invazif fungal bir enfeksiyon değil, mukoza dışı yerleşimli mantara karşı alerjik, hipersensitif cevap olduğu sanılmaktadır (68).

2.1.9.10. Asetil salisilik asit intoleransı

NP' in, astım ve alerjik rinitin ortak özelliği eozinofiller ve mast hücrelerinin mukozal infiltrasyonu ile lokal IgE artışıdır. NP hastalarının %30'unda astım, aspirin intoleransı ve astımı olan hastaların ise %36'sında NP saptanmıştır. Astım ve NP hastalarının yaklaşık %10'unda aspirin intoleransı gözlenmektedir. Sadece NP olan hastaların %2'sinde aspirin intoleransı mevcuttur. Günümüzde hala aspirin intoleransı ile NP arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (69).

NP'li bir hastada aspirin duyarlılığının olması özellikle sürekli, tedaviye dirençli rinosinüzit ve genellikle buna eşlik eden astım varlığı ile birlikteliğinin sonucudur. Bu tabloya Samter Triadı denir (69).

Bu hastalarda astım ve rinit ataklarına COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe edebilen aspirin ve diğer NSAİ ilaçların alımı neden olur. Bu mekanizmada asıl önemli olan COX-1'in inhibisyonudur. COX-1 inhibisyonu, antienflamatuar olan PGE2'nin epitelyumdan spontane olarak salınmasında azalmaya neden olur. PGE2'deki azalma 5-lipoksijenaz aktivitesinde artışa yol açar. Bütün bunlara bağlı olarak lökotrienlerin yapımında aşırı bir artış olur ve aspirin alımı sonrasında hava yollarına salınarak nazal konjesyon,

rinore, bronkokonstrüksiyon gibi tipik semptomların ortaya çıkmasına ve eozinofiliye neden olur (69).

Aspirin intoleransı olan hastalarda bu artmış olan eozinofilinin etkisi ile rinosinüzit ve NP'de daha ciddi bir tablo olmasında rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu olgularda IL-5'in aşırı yapımı eozinofillerin yaşam süresini uzatmakta ve eozinofilik enflamasyondan sorumlu olan esas etken olduğu düşünülmektedir (70).

2.1.9.11. Genetik etkiler

Nazal polip gelişen hastaların bir kısmının soy geçmişinde de nazal polip öyküsü mevcuttur. Drake-Lee (1992) monozigot ikizlerde NP tespit etmiştir (71). Rugina ve arkadaşları 224 NP'li hastanın % 52'sinde pozitif aile hikayesi tespit etmiştir (72).

HLA sistemi hücre yüzeylerinde bulunan doku antijenleridir, ilk olarak MHC veya transplant antijeni olarak tanımlandırılmışlardır, genetik olarak gruplandırılmışlardır. Hücre yüzeylerindeki antijenler, T Lenfositlerin tanıyabilmesi için, MHC Sınıf I ve II ile ilişkili olmalıdır. T lenfositler intraselüler enfeksiyonları belirleyebilmesi için enfeksiyon oluşturan antijen hücre yüzeyinde MHC ile sunulmalıdır (73). Maloney ve Oliver (1980) astımlı ve aspirin intoleransı olan NP'de HLA-A1/B8 doku antijeninin insidansını yüksek olduğunu belirtmiştir (69). Ancak Luxenberger ve Posch (2000) HLA A1/B8 düzeyleri ile NP arasındaki ilişkide tutarsızlık olduğunu vurgulamış ve doğrulayamamışlardır, aksine bu hastalarda HLA A74 pozitif fenotipinin daha sık olduğunu vurgulamışlardır (73). HLA sınıf II DR, DQ, DP genleri ile 6. Kromozom kısa kolunda lokalizedir. NP gelişimine yatkınlık artışı ile HLA-DR7-DQA1*0201 ve DQB1*0202 haplotiplerinin ilişkisi ortaya konulmuştur (74).

Fenotipi bilinmemekle birlikte, 8. kromozomda gen defekti olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda G5810 mutasyon sıklığı beklenenden yüksek olarak bulunmuştur (69). Ayrıca Kistik Fibrozis olmayan ancak NP'i olan

hastaların 7. Kromozomunda G551D mutasyonu beklenen değerlerin üzerinde tespit edilmiştir (75).

Tablo 3. Nazal polipozisde immünopatogenez ve enflamasyon ile ilişkili ekspresyonu olan gen profilleri.

Patojenik Yol	Genler	Potansiyel immünolojik/ biyolojik fonksiyonlar
Fazla Salınım	IL17 ve IL17 reseptörü	Proinflamatuvar sitokin
	Lisofosfatidik asit reseptörü	İnflamatuvar ağ
	LL37	Antimikrobiyal peptit
	SOD3 ve SOD1	Artmış oksidatif stres
	Human beta defensin 2	Kalıtsal defans mekanizmasında anahtar rol
	COX1	Mukozal enflamasyon
	CD40	Enflamasyon regülasyonu
	IL1 β ,IL6,IL8 ve TGF β	NP patogenezi (non-alerjik)
	GM-CSF ve IL8	Lokal doku inflamasyonu
	TNF α	Eozinofile özel aktivite
	Tbox transkripsiyon faktörü (Tbet)	T hücre alt grupları transkripsiyon faktörü
	GATA3	T hücre alt grupları transkripsiyon faktörü
	Kompleman komponenti C1q	Kalıtsal immünite
	COX2	Mukozal enflamasyon
Az Salınım	Syk	Hemopoetik hücrelerde intraselüler sinyal iletimi
	FOXP3	T hücre alt grupları transkripsiyon faktörü
	Toll-like reseptör 9	Mukozal kalıtsal immünite
	Human beta-defensin 2	Mukozal kalıtsal immünite
	Surfaktan protein A	Mukozal kalıtsal immünite
	B-raf ve Raf kinaz inhibitör protein	MAPK yolunun endojen inhibitörü
	Toll-like reseptör 9	Bozulmuş kalıtsal immünite

Otozomal resesif geçiş gösteren Kistik Fibrozis de ve primer siliyer diskinezi ile birlikte görülen nazal poliplerin oluşumundan genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kistik fibrozisli olguların %2-29'unda nazal polip vardır ve bunlar çoğunlukla 4-12 yaş arası çocuklardır; polipler normal hastaların poliplerinden farklılık göstermez. Bir araştırmada nazal polipozisli 46 çocuğun %22'sinde Kistik Fibrozis saptanmıştır, %80'inde astım ve sadece %10'unda alerji saptanmıştır. Kistik Fibrozis orta yaşlarda kendini nazal poliple gösterebilir (40). NP'deki inflamasyonun gelişimi ve devamlılığı ile ilişkili birçok gen ve potansiyel SNP'ler bildirilmiştir. Tablo 3'de NP'deki immünopatogenez ve enflamasyon ile ilişkili olan genler mevcuttur (76).

Tablo 4. Nazal Polipozis deki inflamatuvar hücrelerin biyolojik fonksiyonu ile ilişkili ekspresyonu olan gen profilleri.

Patojenik Yol	Genler	Potansiyel immünolojik/ biyolojik fonksiyonlar
Fazla Salınım	Normal T hücre ekspresyonu ve sekresyonu	Eosinofil salınımı
	IL5	Eozinofil biyolojik fonksiyonu
	Aquaporin1	Eozinofil ömrünün uzaması
	Protein Kinaz C	Eozinofil apoptoz inhibisyonu
	Eotaksin	Eozinofil amplifikasyonunu artırmak
	Growth-related oncogen α	Nötrofil salınımı ve aktivasyonu
	SCF	Büyüme ve yaşam ana hcreci
	C-C Chemokine ligand 2	Macrofaj salınımı
	G-protein salınımı regülasyonu 1	Hücre sinyal iletimi
	IL8	İnflamatuvar faktör salınımı
	Survivin	Hücre apoptozu

Alerjik rinitle ilişkilendirilmiş NP hastalarında, CCL kemokinlerini salgılayan mRNA ve proteinlerin arttığı tespit edilmiştir. Bunlardan *CCL20*

geni'de kemotaktik etkili sitokin grubunu oluşturmaktadır, dendritik hücrelerin mukoza yüzeyine çıkmasını sağlamaktadır, *CCR6* reseptörüne bağlanıp bu fonksiyonu oluşturmada tektir. Nazal polip dokusunda *CCL20'nin* ikiye katlanarak arttığı tespit edilmiş olup NP gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (77). Tablo 4'de NP'deki inflamatuvar hücrelerin biyolojik fonksiyonu ile ilişkili, ekspresyonu olan genler gösterilmektedir (76).

Polip dokusunda yapılan bir çalışmada en çok artan genlerin "*statherin*" (48 kat), "*prolactin-induced protein*" (24,9 kat), "*deleted in malignant brain tumor1*" (30,3 kat), "*laktoferrin*" (26,6 kat); en fazla azalan genin ise "*Clara cell 10-kd protein*" (-20,1 kat az) olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada son yıllarda geliştirilmiş olan "*DNA microarray*" teknolojisi kullanılmıştır. Bu teknoloji sayesinde pek çok gen hücre düzeyinde ölçülebilmektedir. Bu yöntemin kullanılması ileride NP'in araştırılmasında büyük kolaylıklar sağlayacaktır (78). Tablo 5'de Nazal Polipozis de fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış dikkate değer genler mevcuttur (76).

Tablo 5. Nazal Polipozis de fonksiyonu tam olarak anlaşılamamış dikkate değer genler.

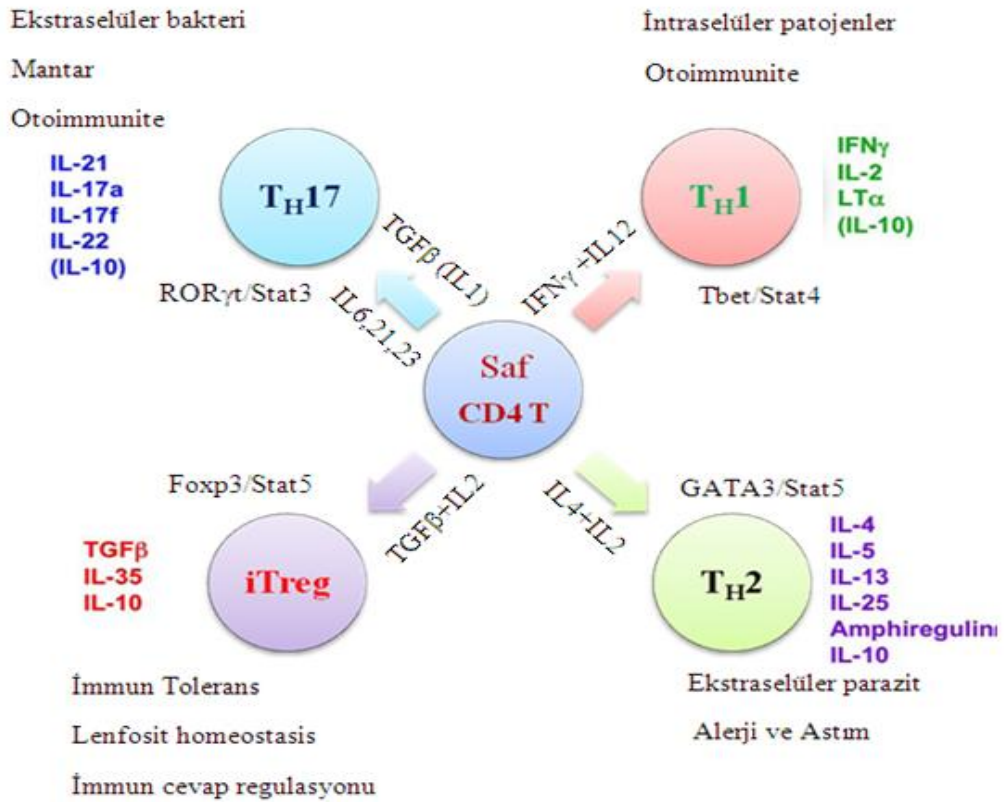
Patojenik Yol	Genler	Potansiyel immünolojik/ biyolojik fonksiyonlar
Ekspresyonu Fazla olan	Statherin, Laktoferrin	Saptanmalı
	Mammaglobin	Polip büyümesi (onaylanmalı)
	MET	Aspirin hassasiyeti
	Protein fosfataz 1 altunites 9B	Aspirin hassasiyeti
	K- ve H- ras	Tumorigenez
	Clara cell 10-kd protein	Saptanılmalı
Ekspresyonu az olan	Human glukokortikoid reseptör α	Glukokortikoid tedavisinden ve enflamasyondan sorumlu
	Prolaktin ilişkili protein	Aspirin hassasiyeti
	Zinc-alpha2 glikoprotein	Aspirin hassasiyeti
	H-ras	Tumorigenez

Tüm bu bulgular, birçok basamakta genetik faktörlerin NP etiyolojisinde rolü olduğunu düşündürmekte ve bu konuda henüz tatmin edici sonuçlar alınamadığından, gelecekte yapılacak çalışmalar ile NP gelişimi ile ilgili daha açıklayıcı genlerin belirlenmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir (76).



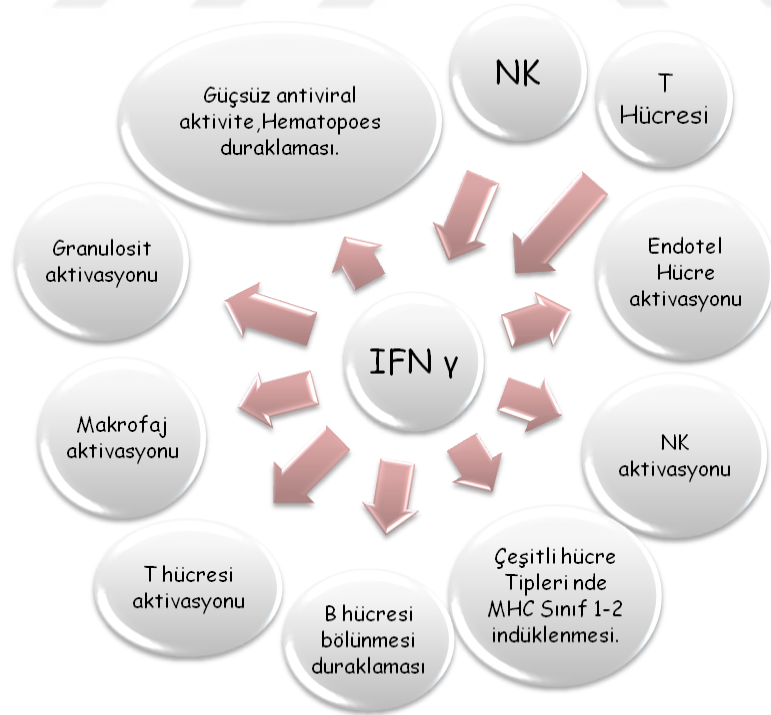
2.2. TBX21 Geni

TBX21 *Tbox* gen ailesinin bir üyesidir. *TBX21* geni 17q21.32 kromozomunda lokalizedir. *TBX21* geni transkripsiyon faktörü olan *Tbet*'i kodlamaktadır. İlk olarak Szabo ve ark., *Tbet*'in saf CD4 T_h'nin transkripsiyon faktörü olarak T_h1'e dönüşümünde rol oynadığını açıklamışlardır (79, 80). Saf CD4 T_h'si ile alakalı dört tip transkripsiyon faktörü belirlenmiştir. Transkripsiyon faktörleri ile Saf CD4 T_h hücresi dört alt tipe farklılaşmaktadır. Bunlar T_h1, T_h2, *Treg*, T_h17'dir. T hücreleri farklılaşırken herbirinin kendine özgü olan sitokin profilleri; T_h1 için IFN- γ , T_h2 için IL4 ve IL5, *Treg* için IL-10 ve TGF- β , T_h17 için ise IL-17'dir. Transkripsiyon faktörleri ise T_h1 için *Tbet*, T_h2 için *GATA-3*, T_h17 için *ROR- γ t*, *Treg* için ise *Foxp3*'dür. Literatürde özellikle NP'de *Tbet* ve *GATA-3* seviyeleri artmış olarak ve *Foxp3* seviyeleri azalmış olarak saptanmıştır. *ROR- γ t* de seviyelerinde ise çok az değişiklik olduğu söylenmektedir (81). Saf CD4 T_h'si değişimi Şekil 2'de gösterilmektedir (82).



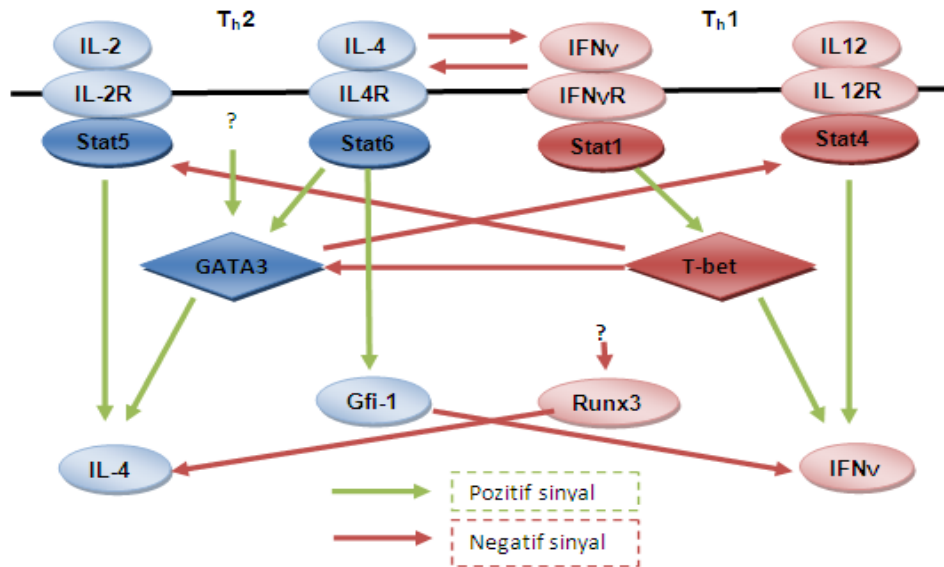
Şekil 2. Saf CD4 T hücresinin dört alt gruba farklılaşması ve bu hücrelerin fonksiyonlarının özeti.

T_h1 hücreleri intraselüler patojenlere karşı olan immünitede aracıdır. *Mycobacterial* enfeksiyonlara rezistansda önemli rolü vardır. Ayrıca bazı otoimmün hastalıkların indüklenmesinden de sorumlu tutulmaktadır. IFN- γ , *lymphotoxin α (LT α)*, IL-2'nin salınmasından sorumludur. T_h1'den salınan IFN- γ makrofajları aktive eder ve mikrobisidal aktivitesinde artırır. IL-2 ise CD4 T hafıza hücreleri ve CD8 hücrelerin uyarımı için önemlidir (82). *Tbet* T_h1 hücrelerinden, antijen sunucu hücreler, naturel killer hücreler ve dendritik hücrelerde de IFN γ üretimini indükler (83). Ayrıca dendritik hücrelerden salınan IL-12'nin T_h1 çoğalmasında etkisi vardır. Göze çarpan diğer birşey ise IFN- γ 'nın etkisiz hale getirilmesi T_h1 hücrelerinin farklılaşmasını azaltır. Bunun üzerine ortama salınan IL-12 bir miktar IFN- γ 'nın üretimini indükler ve IFN- γ 'da *Tbet* transkripsiyon faktörünün tekrar aktive eder ve buda daha çok IFN- γ 'nın üretimine neden olur. Buda bize T_h1 hücrelerindeki pozitif feedback mekanizmasını gösterir (82). *Tbet* T_h1 hücrelerinden IFN γ üretimini indüklemesinin yanında, IL4 ve IL5 üretimini baskılamaktadır (79). Çoğu immünolojist otoimmün hastalıklardan T_h1 hücrelerinin sorumlu olduğunu düşünmektedir (82). IFN- γ 'nın etkileri şekil 3'de gösterilmektedir.



Şekil 3. IFN- γ 'nın etkileri.

T_H2 hücresi helmintler dahil olmak üzere ekstraselüler parazitler karşı olan immün defansdaki önemli araçtır. Astım ve diğer allerjik hastalıkların oluşumu ve indüklenmesi açısından önemlidir. T_H2 IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25, ve *amphiregulin*'i ortama salmaktadır. IL-4'ün T_H2 farklılaşmasında pozitif feedback etkisi vardır ve B hücrelerinde Ig E oluşumunda büyük etkisi vardır. IL-5'in eozinofilleri toplama etkisi vardır. IL-9 ise allerjik reaksiyon sürecinde epiteyal hücrelerden mûsin üretilmesinden sorumludur. T_H2 'den salınan IL-10 ise T_H1 çoğalmasını ve Dendritik hücre fonksiyonunu baskılamaktadır. Ayrıca T_H1 ve T_H17 tarafından salgılanan IL-10 ise bu hücrelerin kendi aktivitelerini kısıtlamalarına yol açmaktadır. IL-13 helmintlerin etkisiz hale getirilmesinde ve havayolu hipersensitivitesinde sorumludur. *Amphiregulin* ise EGF ailesindendir ve epitelial hücre çoğalmasını etkilemektedir. Ayrıca havayolu hipersensitivitesinde uyarmaktadır. IL-25 lenfositten ayrı olarak diğer hcrelerden IL-4, IL-5 ve IL-13 salınımını uyarmaktadır. İlginç olarak akciğer epitelial hücrelerinde allerjik etkiden sorumludur. Ayrıca RANTES ve eotaksin üretimini uyarmaktadır (82). T_H1 ve T_H2 arasındaki çarpraz ilişki ve transkripsiyon faktörleri ve sitokinler arası ilişki şekil 4'dedir (82).



Şekil 4. T_H1 ve T_H2 arasındaki çarpraz ilişki ve transkripsiyon faktörleri ve sitokinler arası ilişki.

T_h17 hücresi ise ekstraselüler bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı olan immüniteden sorumludur. Ayrıca çoğu organdaki otoimmün hastalıklardan da sorumludur. T_h17 hücresi *GATA-3* ve *Tbet*'i az miktarda eksprese ederken, IL-4 ve IFN- γ ise T_h17 hücresinin farklılaşmasını baskılamaktadır (82).

Treg hücreleri immün cevapta kişinin toleransının en iyi şekilde devam etmesinden sorumludur. *Treg*'in sayısının artması otoimmün hastalıkların iyileşmesinde ve allograft reaksiyonu önlemede faydalıdır. *Treg* hücrelerinin gelişimi için gereken sitokinlerin yokluğunda TGF- β saf CD4 T hücrelerini uyararak *Treg* oluşumunu sağlamaktadır (82).

T_h1 hücrelerinden salınan IFN- γ ICAM-1'i upregüle eder, Th₂'yi ise olumsuz yönde etkilemektedir. Mukozal uyarılmayı takiben salınan TNF- α ve IL-1 β 'da ICAM-1 ve VCAM-1 endotelial adezyon moleküllerini upregüle etmektedir. Adezyon moleküllerinin etkisi ile dolaşan kandaki Lökositler (nötrofil, eozinofil vs.) damar duvarına tutunur ve endotel hücrelerin arasındaki bağlar gevşeyerek doku içerisine geçişleri olur (56).

Literatürde özellikle NP'de *Tbet* ve *GATA-3* seviyeleri artmış olarak ve *Foxp3* seviyeleri azalmış olarak saptanmıştır. *ROR- γ t* de seviyelerinde ise çok az değişiklik olduğu söylenmektedir. Çeşitli otoimmün hastalık ve alerjik hastalık gelişim sürecine *Treg* deki yetersizlik ve T_h1/ T_h2 ağındaki dengesizlik karışmaktadır (81). Bu veriler bize *Tbet* gen bölgesinde olabilecek değişikliklerin nazal polipozis üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Populasyonda genlerin dağılımı

Bir toplum genlerin dağılımı yani farklı gen lokuslarındaki allel frekansları ile karakterize edilebilir. Populasyon genetiği bir populasyondaki farklı genotiplerin frekansları ile ilgilenir. Belirli bir populasyonda, belli bir gen lokusunda, bir allelin bulunma sıklığına allel frekansı veya gen frekansı denir. Allel frekansı kavramı, direkt olarak bireysel genotiplerin frekansı değil, tamamen populasyondaki allel frekansını tanımlar. A ve a şeklindeki iki olası

allele sahip bir gen lokusu için yegane olası genotipler AA, Aa veya aa'dır. İki allelin birlikte frekansı (A'nın frekansı p ve a'nın frekansı q) %100 (1,0) olmalıdır. Eğer iki allel aynı derecede sık ise (her biri 0,5) A alleli için $p=0,5$ ve a alleli içinde $q=0,5$ frekansına sahiptirler, yani $p+q=1$ dir. Bir populasyonda iki allelin sıklık dağılımı basit bir binominal ilişkisi gösterir: $(p+q)^2=1$. buna göre populasyondaki genotip dağılımı $p^2+2pq+q^2=1$ 'e uyar. p^2 sembol genotip frekansını, $2pq$ Aa heterozigotların frekansını ve q^2 de homozigot aa fekansını belirler. Tablo 6 bir populasyondaki allel dağılımı ve frekanslarını göstermektedir. Bir allelin sıklığı bilindiği taktir de genotip'inin populasyondaki sıklığı saptanabilir (84,85).

Tablo 6. Populasyondaki allel dağılımı ve frekansları

GENOTİP	AA	Aa	aa
FENOTİP	p^2	$2pq$	q^2

2.4. HARDY-WEİNBERG Eşitliği

Bir allel homozigot durumunda veya bazen heterozigot şiddeti nedeniyle ya da ortaya çıkış zamanı nedeniyle bireyin üremesini engelleyen hastalığa yol açarsa bu birey için seçici bir olumsuzluk oluşturur. 1910 yılında İngiliz matematikçisi Hardy ve Alman fizikçisi Weinberg tarafından ortaya konmuş olan prensiplere ve koşullara göre her jenerasyonda genotip frekans dengesi oluşur. Homozigot durumunda şiddetli bir hastalığa neden olan bir allel, populasyonda genellikle saptanmayan heterozigot durumunda bulunur. Hastalık nedeniyle sadece homozigotlar dikkat çeker. Bir jenerasyonda hastalık sonucu yok olan homozigot allelin yerine yeni mutasyonlar alır. Hastalıkla eliminasyon ve mutasyon sıklığı arasında bir dengeye ulaşır. İlgili allelin frekansındaki değişiklik mutasyon frekansındaki değişmeye eşlik eder.

Hardy-Weinberg kuralının en önemli tıbbi kullanım alanı popülasyondaki bir hastalığın frekansı biliniyorsa allel frekansının ve heterozigot taşıyıcı frekansını bulabilmektedir (84, 85).

Hardy-Weinberg eşitlik kuralı sadece belli koşullar altında geçerlidir. Her şeyden önce popülasyon yeterince geniş ve eşlenme gelişi güzel olması gereklidir. Seçim, mutasyon ve göç olmamalıdır. Bir toplumda nadir görülen veya hiç bulunmayan bir allel göç ile gelebilir ve topluluk büyüdükçe yayılabilir (84).

2.5. Fenotip ve Genotip

Gözlenen bir özelliğe fenotip denir. Bu bir hastalık, bir protein çeşidi ya da gözlem ile belirlenebilen herhangi bir diğer nitelik olabilir. Fenotip büyük ölçüde gözlem yöntemine ve doğruluğuna bağlıdır. Genotip terimi fenotipin temelindeki genetik bilgiyi tanımlar. Genotip ve fenotip tanımları belirli bir gen lokusundaki genetik bilgiye ilişkindir.

Gen lokusu kromozom üzerinde belirli bir karaktere ait genetik bilginin yer aldığı bölgedir. Bir gen lokusundaki genetik bilginin farklı formları allel olarak adlandırılır. Diploid organizmalarda örneğin tüm hayvanlarda herhangi bir lokusta iki allel bulunması durumunda üç genotip olasılığı vardır. Bir allel için homozigotluk, iki farklı allel için heterozigotluk, diğer allel için homozigotluk. Alleller heterozigot durumunda görülebilmelerine veya homozigot durumunda gözlenebilmelerine göre ayırt edilirler. Alleller heterozigot durumunda fark edilebiliyorsa dominant olarak nitelenirler. Eğer sadece homozigot durumunda görülebiliyorsa resesif olarak nitelenirler. Heterozigot durumunda iki allelde görülebiliyorsa bunlara kodominant denir (84, 85).

2.6. Polimorfizm

Doğada aynı türde organizmalar genellikle bazı görünüşleri ile farklıdır. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Birçok gen lokusunda iki ya da daha fazla allel yer alabilir ve buna genetik polimorfizm adı verilir. Genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Eğer bir lokustaki allel frekansı en az 0.01 ise ve bu alleli taşıyan heterozigotların frekansı %2'den büyükse bu gen lokusuna polimorfik denebilir. Proteinleri kodlayan insan gen lokuslarının en az 1/3'ünün polimorfik olduğu saptanmıştır. Polimorfizm, tüm birey düzeyinde (fenotip), proteinlerin ve kan grubu bileşikliklerinin varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm), veya DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizm) şeklinde görülebilir (84, 85).

2.6.1. Fenotip Polimorfizmi

Eğer belli bir allelin varlığı ya da yokluğu herhangi bir avantaj ya da dezavantaj sağlamıyorsa, polimorfizm doğal olarak kabul edilir. Bir polimorfizm popülasyon için yarar belirtebilir. Polimorfik bir popülasyonda genetik tek tip popülasyona kıyasla belirli çevre şartlarına ve değişikliklere daha iyi hazırlanmış bireylerin bulunma şansı vardır (85).

2.6.2. Genotipik Polimorfizm

Genellikle polimorfizm fenotipten anlaşılmaz. Daha çok laboratuvar yöntemleri ile saptanır. DNA'nın nükleotid baz dizilerindeki bireysel farklılık belirlenebilir. Eğer dizedeki bir değişiklik kodonda da bir değişikliğe neden oluyorsa, ilgili

bölgeye farklı bir amino asit katılacaktır. Bu, gen ürünü incelenmesiyle gösterilebilir (84, 85).

2.6.3. Polimorfizmin Jel Elektroforezi ile Tanımlanması

Bir proteinin (gen ürünü) polimorfizmi, varyant formun diğerinden farkının farklı elektrik yüklü bir amino asit olması halinde jel elektroforezi ile gösterilebilir. Bu durumda gen ürününün allelik formları elektriksel bir alanda göç hızlarının farklılığı ile ayırt edilebilir (elektroforez). Elektriksel yük değişikliğine neden olmayan bir polimorfizm bu şekilde belirlenemez (86).

2.7. DNA amplifikasyonu (Polimeraz Zincir Reaksiyonu, PZR)

Su, gıda maddeleri, kan, saç ve klinik numunelerde bulunan DNA ne kadar az olursa olsun bu gen veya genlerin kısa bir zamanda birçok kopyası yapılarak varlıkları tespit edilebilir. Moleküler biyolojinin gelişmesiyle ortaya çıkan bu çok güçlü laboratuvar tekniğine Polimeraz Zincir Reaksiyonu(Polymerase Chain Reaction, PZR) adı verilir.

İlk olarak 1985 de tanımlanan bu metot ile in vitro koşullarda belirli bir DNA segmenti tek bir orjinal kopyadan milyonlarca kez çoğaltılabilir ve böylece örneğin bir mutasyon belirlenmesi gibi araştırmalar için yeterli miktar sağlanabilir. Bu teknikle, bakteri gibi canlı bir hücreye gereksinimi olmayan ardışık bir DNA sentez sistemi kullanılarak amplifikasyon yoluyla bir DNA segmentinin birçok kopyası oluşturulabilir. Bu yöntemin Polimeraz Zincir Reaksiyonu diye adlandırılmasının sebebi de bir dizi DNA polimeraz reaksiyonları içermesidir. Her duplikasyon döngüsü kesin zamanlamalı, her biri diğerine bağlı ve farklı sıcaklıklar gerektiren üç ardışık reaksiyondan oluşur (87).

PCR'nin üç temel basamağı vardır. İlk basamak hedef DNA'nın termal denatürasyonu'dur ($\approx 94^{\circ}\text{C}$ ve civarı). Bu basamakta önce amplifiye

edilecek DNA parçası tek zincirlere ayrılır yani denature edilir. Bunlar yeni sentezlenecek DNA için kalıp işlevi görürler.

İkinci basamak 17-35 nükleotidden oluşan özgün sentetik oligonükleotid primerlerin hedef bölgeye bağlanmasıdır. Kullanılan primerlerin nükleotid sekuansı çoğaltılması istenilen gen bölgesine komplementerdir. Bu basamakta primerleri oluşturan bazlar esas alınarak bulunan T_m değerine göre bağlanma ısı belirlenir. Isıtılarak denature edilmiş DNA soğutularak oligonükleotidler ile hibridize edilir ve bu basamağa primer bağlanması adı verilir.

Üçüncü basamak termostabil bir DNA polimeraz tarafından hedef bölgeye bağlanan primerlere uygun nükleotidlerin takılması (sentez $\approx 72^\circ\text{C}$) işlemidir. Yeni DNA'nın oluşabilmesi yani DNA sentezi için DNA polimeraz ve dört deoksiribonükleotid trifosfat ile inkübe edilir. DNA polimeraz, nükleotidleri polimerlere ekleyerek komplementer bir DNA zincir oluşturur.

Bu üç basamağın bitiminde bir döngü tamamlanır. Reaksiyona giren primer, dNTP, MgCl_2 konsantrasyonu ve DNA miktarı reaksiyonun etkinliğini ve doğruluğunu direkt etkiler (88).

Polimeraz Zincir Reaksiyonunun her devirinde önceki devir sonrası oluşmuş tüm DNA'lar kalıp olarak işlev görür. Bu şekilde her devirde DNA iki katına çıkar. Bir sonraki devir yeniden tek zincirler oluşturmak üzere ısıtılarak başlar. Sonra primerleri bağlamak için soğutulur. Bunu yeni DNA'nın sentezi izler.

Otomasyon ile otuz devri birkaç saatte tamamlamak ve eksponansiyel sayıda (2, 4, 8, 16, 32, gibi) kopya üretmek mümkündür. Normal şartlarda bu tekniğin 20-35 döngü arasında uygulandığını düşünecek olursak bir DNA parçasından milyonlarca kopya elde etmek mümkündür. PCR yöntemi çok az miktarlardaki materyalin analizine olanak vermesi nedeniyle tıbbi genetik ve moleküler genetikte en önemli işlemlerden biri haline gelmiştir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta grubu

Bu çalışmaya Haziran 2010 – Kasım 2010 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi II. KBB kliniğimize başvuran, daha önce nazal polipozis nedeniyle cerrahi veya medikal tedavi görmüş, ve tedavilerden sonra geçen takip süresi en az 2 ay olan, nazal polipozisi halen mevcut olan 32 kişilik 'hasta (çalışma) grubu' ve herhangi bir nazal patolojisi olmayan ve multiprick allerji testi sonucu negatif olan 50 kişilik 'kontrol grubu' olmak üzere toplam 82 kişi dahil edildi. Kontrol grubu ve hasta grubu yaş grubu 18-83 yaş arası idi. Hastalara çalışmanın konusu anlatılarak yapılacak işlemler ile ilgili onamları alındı.

82 olgu (32 hasta ve 50 kontrol) üzerinde TBX21 promoter bölgesindeki -1993 T→C polimorfizminin NP ile ilişkisini inceledik.

Hastaların genotip analizleri HNH Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, moleküler genetik laboratuvarında çalışılmıştır.

Hastalara nazal polipozis tanısı öykü, nazal anterior rinoskopik muayene, nazal endoskopik muayene ve paranazal sinüs BT ile konuldu. Endoskopik muayene için 4 mm'lik 0 derecelik endoskoplar kullanıldı ve Lanza-Kennedy endoskopik skorlamasına göre skorları belirlendi.

Hasta ve kontrol gruplarının allerji incelemesi multiprick deri allerji testleri ile incelenerek ortaya kondu.

3.2. Multiprick Test

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan metoddur. Uygun bir dezenfeksiyondan sonra test uygulanacak yerler bir kalemle işaretlenir. Uygulama ön kolun iç yüzüne yapılır. Her hasta için ayrı steril multiprick test

aplikatörü kullanılır. Testte bir negatif kontrol (gliserin veya serum fizyolojik), bir de pozitif kontrol (histamin) ilave edilmelidir. Oluşan reaksiyonlar 20 dk. sonra okunur.

Multiprick testinin okunup raporlanmasında halen tek bir metod yoktur. Bir yöntemine göre (scherman sınıflaması) 3mm' den küçük olan kabarıklık (endurasyon) negatif kabul edilirken, 3 ile 5 mm arası (+), 5 ile 7 mm arası (++), 7- 10 mm arası (+++) ve 10 mm'den büyük olan kabartılar da (++++) olarak değerlendirilmektedir. İkinci bir yol olan karşılaştırma yönteminde ise, reaksiyon histamin yanıtına eşit ise (+++), salin reaksiyonuna eşitse negatif kabul edilir. Histamin reaksiyonunun yarısı kadar ise (++), negatif kontrolden büyük ise(+) olarak değerlendirilir.

Uygulama ön kol derisi üzerine dirsek çukuru ile bilek arasındaki damarsız ve kılsız bir alan alkolle temizlendikten sonra allerjen yerleştirilmiş aplikatör bu alana bastırılarak yapıldı. Hastanın kolları sabit bir şekilde 20 dakika tutulduktan sonra değerlendirildi. Sonuçlar; pozitif (Histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller ile karşılaştırılarak 0 ile 4+ arasında skorlandı. Multiprick testinde hem dairenin hem kabarıklığın boyutu ölçüldü ve kayıt edildi. Multi test sonucunun derecelendirilmesi Tablo 7'da gösterilmektedir.

Tablo 7. Multi test sonucunun derecelendirilmesi

Derece	Daire (kabarıklık) boyutu	Eritem boyutu
0	<3 mm	0-5 mm
1	+ 3-5 mm	0-10 mm
2	+ 5-10 mm	5-10 mm
3	+ 10-15 mm	10-20 mm
4	+ >15 mm veya psödopodlar	>20mm

Multitest sonuçları 3 pozitif ve üzerindeki reaksiyonlar anlamlı kabul edildi. Test değerlendirmesi bittikten sonra test alanına olası bir reaksiyon ilerlemesini durdurmak için hydrocortisone krem uygulandı. Anafilaktik reaksiyon için gerekli ilaç ve ekipman oluşabilecek herhangi bir probleme karşı hazır bulunduruldu.

Cilt testleriyle allerji varlığı araştırılan allerjenler Tablo 8’de verilmektedir.

Tablo 8. Çalışmaya alınan olgularda uygulanan cilt testleriyle allerji varlığı araştırılan allerjenler.

GRUP	ALLERJEN
Akarlar	Dermatophagoides Pteronyssinus, Dermatophagoides Farinea
C-1 Grubu	Bermuda Çimeni (Bermuda Grass) Tatlı İlkbahar Otu (Sweet Vernal) Mısır (Corn Pollen) Delice Otu (Rye grass, perenneial) Çayır Kelp Kuyruğu (Timothy) Domuz Ayırığı (Orchard Grass) Çayır Salkım Otu (June Grass) Çayır Yumağı (Meadow Fescue)
Çimen Karışımı	
D- Grubu	Huş Ağacı (A. Birch) Zeytin Ağacı (Olive Tree) Kavak (W.Poplar) Fındık (Hazelnut) Meşe (W.Oak) Karaağaç (A.Elm) Dişbudak (W.Ash) Kızılağaç (Alder)
Ağaç Karışımı	
A-2 Grubu	Söğüt (B.Willow) Kayın (A.Beech) Akçaağaç (S.Mable) Ihlamur (Linden) Kara Dut (Red Mulberry) Mürver (Elderbery) Çam (Pine)
Ağaç Karışımı	
B-1 Grubu	Hamamböceği
B-2 Grubu	Alternaria Alternata Aspergillus Fumigatus PenicillumNotatum Cladosporium Sph. Mocor Pimbeus Candida Albicans Rhizopus Nigricans Botrytis Cinerea
Mantar karışımı	
C-2 Grubu (Epidermal) Hayvan Tüyü Karışımı	Tavuk, ördek ve kaz tüyü karışımı
D-2 Grubu	Pelin (Mugwort) Sinirli Ot (English Quartes) Akkazayağı (Lamb's Quartes) Yakup Otu (Short Ragweed) Yapışkan Otu (Wall Pellitory)
Yabani Ot Karışımı	

3.3. Kan örneklerinin alınması

DNA izolasyonu için kan örnekleri steril *EDTA*'lı tüplere 2cc'lik alınmış ve en geç bir gün içinde çalışılmak üzere +4C'de saklanmıştır.

3.4. Tez Çalışmasında Kullanılan Mevcut Olanaklar

- Agaroze Jel Elektroforez Düzeneği, Midicell PrimoEC330 (A.B.D)
- Buzdolabı, Indesit (Türkiye)
- Derin Dondurucu -20⁰C, Arçelik (Türkiye)
- Hassas Terazı, Precisa XB 220 A (İsviçre)
- Isısal Döngü Cihazı, Tprofessional (Almanya)
- Isısal Döngü Cihazı, Techne Flexigene (İngiltere)
- Fotoğraf Makinesi, Kodak (Çin)
- Steril Akımlı Kabin, Thermo Scientific (Almanya)
- Manyetik Karıştırıcı, Labart SH-5 (Türkiye)
- Mikrosantrifüj, Gerofuge 16M (Almanya)
- Otomatik Mikropipetler, Gilson (Fransa)
- pH Metre, WTW (Almanya)
- Soğutmalı Satrifüj IEC, MP4R (A.B.D.)
- UV Kaynağı, Vilber Lourmat (Fransa)
- Vorteks, İKA MS2 (A.B.D.)

3.5. Çözeltiler Ve Solusyonlar;

10XTBE (500 ml)

0,89 M Tris

0,89 M Borik Asit

0,02 M EDTA(pH 8,0)

6X Yükleme Çözeltisi

% 0,25 Bromofenol mavisi

% 0,25 Ksilen siyanol

% 30 Gliserol

10 mM dNTP Ara Stok (100 µl)

25 mM dATP,

25 mM dCTP,

25 mM dGTP,

25 mM dTTP'den eşit miktarlarda
karıştırılarak

10 mM ara Stok hazırlandı.

Ethidium Bromide

0,01 µg/µl Sigma

Primer Solusyonlar (10 pmol µl) IDT Primer

Kesim Enzimi

Hha I (Fermentas, Lithianua)

3.6. DNA izolasyonu

Her bir hemogram tüpünden 200'er µl kan örneği kullanıldı. Bu miktardaki örneğe öncelikle 200 µl bağlayıcı tampon (binding buffer), 40 µl proteinaz K eklenerek hemen karıştırıldı ve 70 C derecede 10 dakika süre ile inkübe edildi. Daha sonra 100 µl isopropanol eklenerek iyice karıştırıldı. Bu karışım yüksek saflıktaki filtre tüpüne (High Pure Fitler Tube) eklenerek 8000*g hızında 1 dakika boyunca santrifuj edildi. Sonrasında üzerine 500 µl inhibitör ayırıcı tampon (Inhibitor Removal Buffer) eklenerek santrifuj, aynı hızda tekrarlandı. Üzerine 500 µl yıkayıcı tampon (Wash Buffer) eklendi ve tekrar santrifuj edildi. Bu işlem bir kez daha yapıldı. Daha sonra 13.000*g hızında 10 saniyelik santrifuj işlemi uygulandı. Üzerine 200 µl elüsyon tampon (Elution Buffer) eklenerek son karışım 8000*g hızında 1 dakika boyunca santrifuj edildi ve DNA izolasyonu tamamlanmış oldu.

3.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bu çalışmada PZR yöntemi ile *TBX21* gen bölgesinin amplifikasyonu amaçlandı. Bunun için 23 µl 'lik PZR reaksiyonu karışımı hazırlandı. Bu karışımın içinde:

ddH ₂ O	15.5 µl
Buffer	2.5 µl
F primer	1,25 µl
R primer	1,25 µl
dNTP	0,5 µl
MgCl ₂	2 µl

1 ünite *Taq* polimeraz enzimi içermektedir

Eppendorf tüplerine dağıtılan bu karışıma 2µl DNA eklendi.

Tüplerde bulunan reaksiyon karışımı PZR yapılmak üzere PZR cihazına yerleştirildi ve belirlenen program uygulandı.

PZR döngü programı olarak :

94 °C de 3 dakika denaturasyon

94 °C de 30 saniye	(denatürasyon)	}	36 döngü
56 °C de 30 saniye	(eşleşme)		
72 °C de 2 dakika	(sentez)		

72 °C de 7 dakika

uygulandı.

3.8. Agaroz Jel Elektroforezi

DNA parçalarının ayrılması, tanımlanması ve saflaştırılması için standart bir metot olarak agaroz jel elektroforezi kullanılmaktadır. Agaroz jel elektroforezi DNA molekülünde bulunan negatif yüklü fosfat gruplarının elektrik alanda anoda doğru hareket etmesi ilkesine dayanmaktadır. Nükleik asitlerin geçebileceği uygun elek aralığı büyüklüğü sağlandığında 10 bazçiftten oluşan miktarların bile ayrıştırılarak tanımlanmasını sağlar.

Bu çalışmada PZR ile çoğaltılan DNA dizilerinin doğruluğunun ve kalitesinin belirlenmesi için agaroz jel elektroforezi uygulandı. PZR ürünlerinin tanımlanabilmesi için %4'lük jel kullanıldı. Kullanılan elektroforez düzeneğine uygun olarak jel 100 ml'lik 1XTBE çözeltisinde toz halindeki agarozun kaynatılarak çözülmesi ile oluşturuldu. Ardından kaynamış çözelti 55-60 dereceye soğutulduktan sonra 0,01 µg/µl olacak şekilde EtBr ilave edildi. 6X yükleme boyası ile örnekler 5/1 oranında karıştırılarak yüklendi. Uygulanan akım 5-10 V/cm olacak şekilde elektrik alanda yürütülen PZR ürünleri UV ışık kaynağı üzerinde incelenerek görüntülendi.

3.9. Restriksiyon Enzim Kesimi

Uygun bant kalitesinde olduğu saptanan amplifikasyon ürünleri 10 µl, Hha I enzimi 1 µl, enzim tamponu 2 µl ve 18 µl distile su ile 31 µl hacime tamamlanarak 37 °C de gece boyu etüvde enkübe edilerek kesim işlemi gerçekleştirildi. Hazırlanan kesim ürünleri ertesi gün % 4 lük Agaroz jelde elektroforez işlemine maruz bırakıldı. UV altında değerlendirilen ürünlerde kesim homozigot normal (TT) gerçekleşti ise 456 bç'lik tek bant, homozigot mutant (CC) gerçekleşti ise 153 bç'lik ve 303 bç'lik bantlar ve heterozigot mutant (CT) olarak gerçekleştiyse her 3 bant elde edildi.

3.10 İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR:

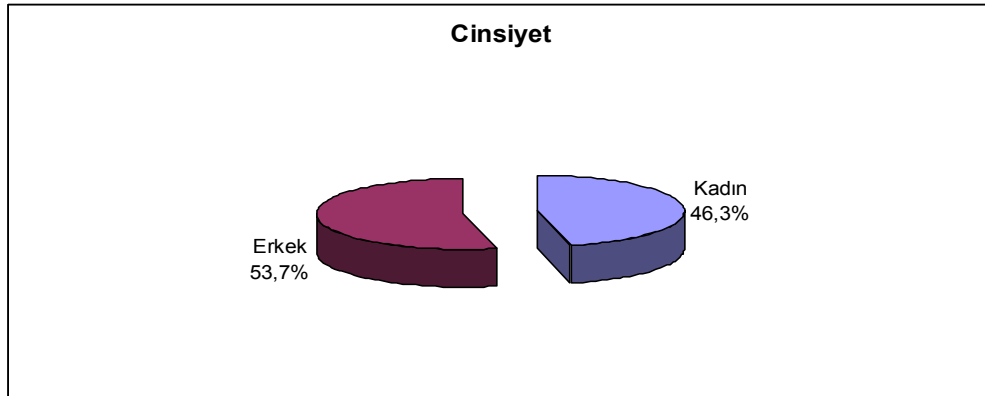
Çalışma Haziran 2010 – Kasım 2010 tarihlerinde Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. KBB Kliniğinde toplam 82 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 32'si (%39) Çalışma (hasta) grubu, 50'si (%61) Kontrol grubu olmak üzere iki grup altında incelenmiştir.

Tablo 9. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

		Min-Max	Ort±SS
Yaş		18-83	36,52±12,99
		N	%
Cinsiyet	Kadın	38	46,3
	Erkek	44	53,7
Sigara	Var	21	25,6
	Yok	61	74,4
Kullanılan ilaç	Var	3	9,4
	Yok	29	90,6

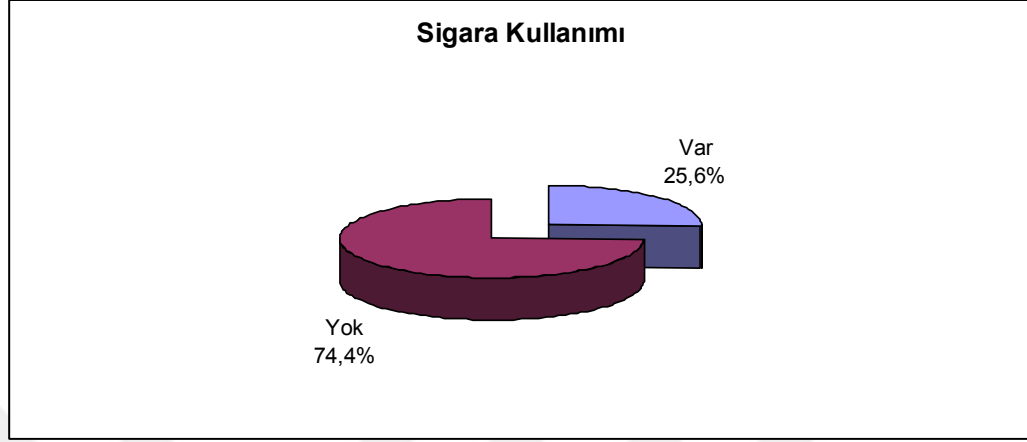
Olguların yaşları 18 ile 83 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 36,52±12,99 yıldır.

Olguların %46,3'ü (n=38) kadın, %53,7'si (n=44) erkektir.



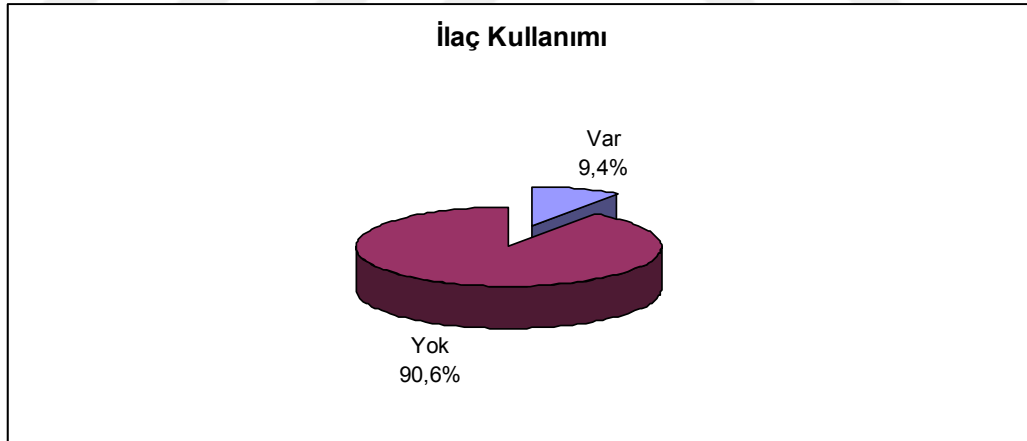
Şekil 5. Cinsiyet dağılımı

Olguların %25,6'sı (n=21) sigara kullanmakta iken, %74,4'ü (n=61) kullanmamaktadır.



Şekil 6. Sigara kullanım durumu dağılımı

Olguların %9,4'ü (n=3) ilaç kullanmakta olup, %90,6'sı (n=29) kullanmamaktadır.

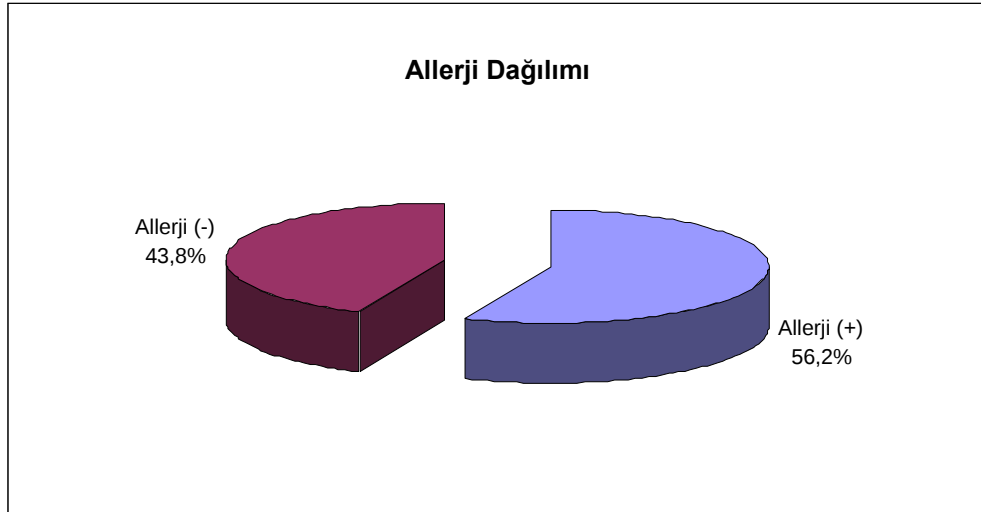


Şekil 7. İlaç kullanım durumu dağılımı

Tablo 10. Çalışma Grubunda Alerji ve Alerji Etkeni Dağılımı

		N	%
Alerji	Negatif	14	43,8
	Pozitif	18	56,2
Alerji Etkeni (n=18)	Mite	16	88,9
	Epidermal	6	33,3
	Mantar	2	11,1
	Ot	7	38,8
	Hamam böceği	5	27,7
	Ağaç	4	22,2
	Çimen	7	38,8

Olguların %43,8'inde (n=14) alerji görülmemekte iken, %56,2'sinde (n=18) görülmektedir. Alerji görülen 18 olgunun etken mite durumları incelendiğinde; 6'sında Epidermal, 2'sinde Mantar, 7'sinde ot; 5'inde hamam böceği; 4'ünde Ağaç; 7'sinde de çimen olduğu görülmektedir.

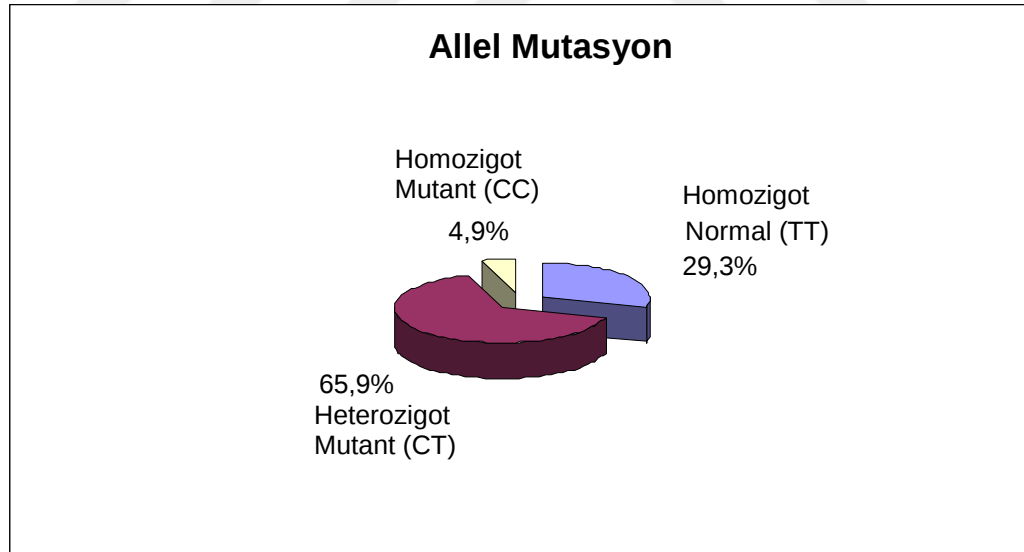


Şekil 8. Alerji dağılımı

Tablo 11. *TBX21* Allel Mutasyon Dağılımı

Allel Mutasyon	n	%
Homozigot Normal (TT)	24	29,3
Heterozigot Mutant (CT)	54	65,9
Homozigot Mutant (CC)	4	4,9

Olguların %29,3'ünde (n=24) Homozigot normal (TT) (kesim gerçekleşmemiş), %65,9'unda (n=54) Heterozigot mutant (CT) ; %4,9'unda (n=4) Homozigot mutant (CC) allel mutasyon görülmektedir.

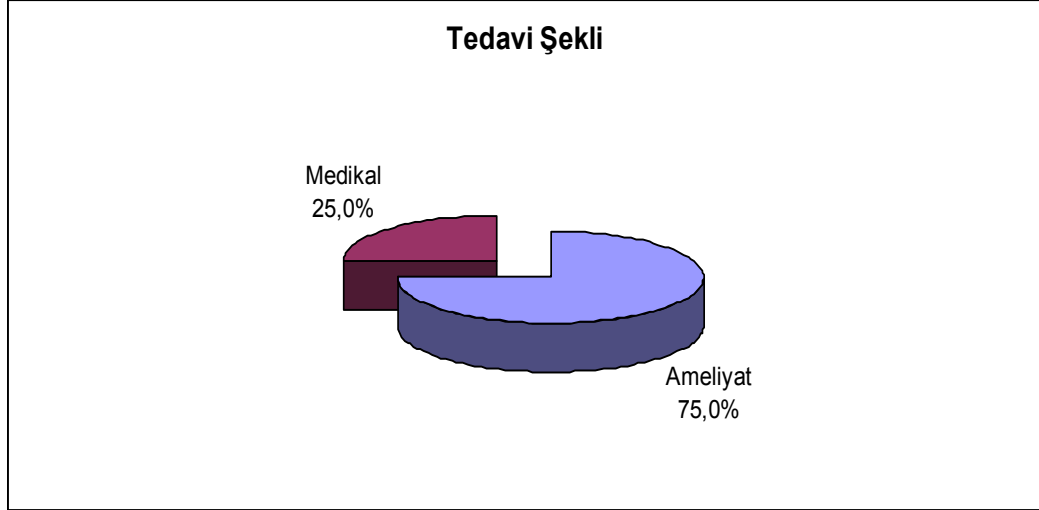


Şekil 9. *TBX21* Allel mutasyon dağılımı

Tablo 12. Çalışma Grubunda Tedaviye İlişkin Parametrelerin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SS (medyan)
Ameliyattan Sonra Takip Süresi (ay) (n=32)	2-30	11,71±8,61 (9,5)
Lanza Kennedy Endoskopi Skorlaması (n=32)	4-11	7,81±2,23 (8)
	n	%
Tedavi Şekli	Ameliyat	24
	Medikal	8
		75
		25

Çalışma grubu olguların %75'i (n=24) ameliyat olmuşken, %25'i (n=8) medikal tedavi almıştır. Ameliyattan sonra geçen takip süreleri 2 ile 30 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 11,71±8,61 ay; medyanı 9,5 aydır.



Şekil 10. Tedavi şekli dağılımı

Lanza Kennedy Endoskopi skorları da 4 ile 11 arasında değişmekte olup, ortalaması 7,81±2,23; medyanı 8'dir.

Tablo 13. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirmesi

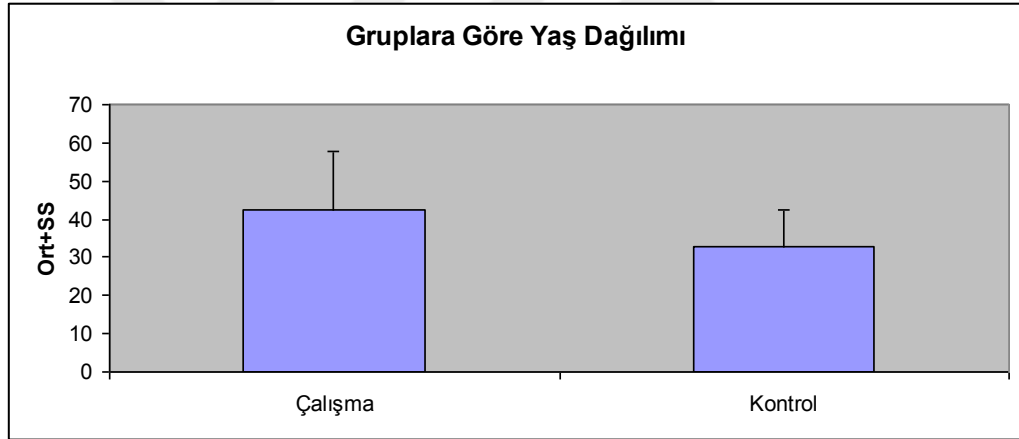
		Çalışma	Kontrol	<i>p</i>
		Ort±SS	Ort±SS	
+Yaş		42,53±15,01	32,68±9,88	0,002**
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	9 (%28,1)	29 (%58)	0,008**
	Erkek	23 (%71,9)	21 (%42)	
Sigara	Var	6 (%18,8)	15 (%30)	0,255
	Yok	26 (%81,3)	35 (%70)	

Ki-Kare test kullanıldı

+Student t test

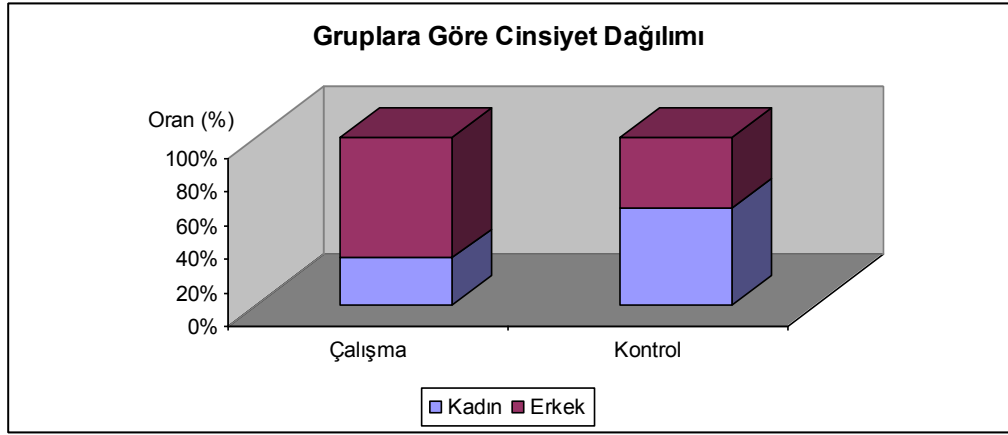
**p<0,01

Çalışma grubunun yaş ortalaması Kontrol grubunun yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,01).



Şekil 11. Gruplara göre yaş dağılımı

Gruplara göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,01); Çalışma grubunda erkek olguların oranı yüksektir.



Şekil 12. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Gruplara göre sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

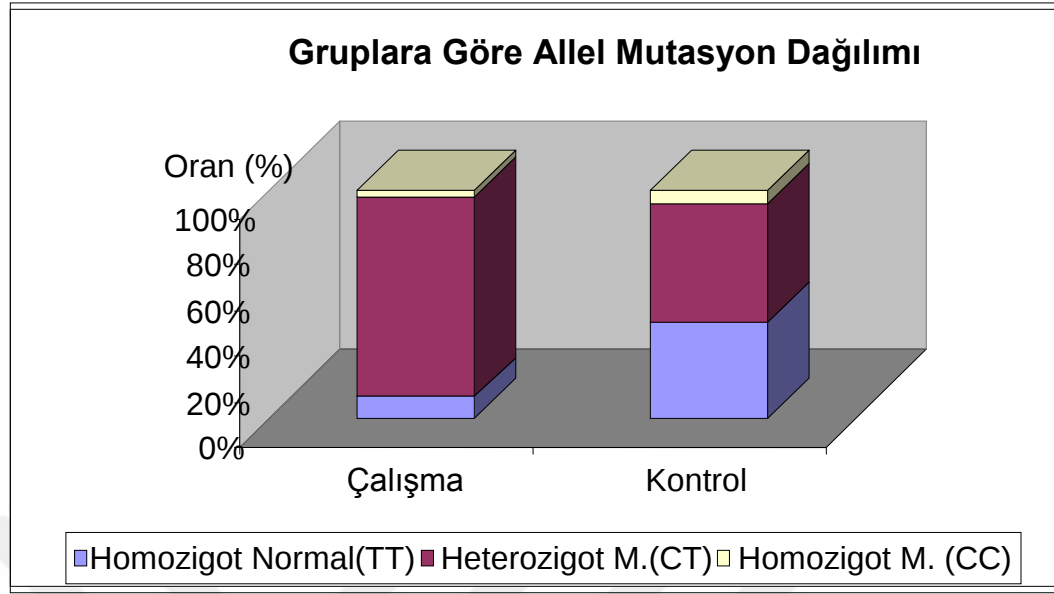
Tablo 14. Gruplara Göre *TBX21* Allel Mutasyon Değerlendirmesi

Allel Mutasyon	Çalışma	Kontrol	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Homozigot Normal (TT)	3 (%9,4)	21 (%42)	0,004**
Heterozigot Mutant (CT)	28 (%87,5)	26 (%52)	
Homozigot Mutant (CC)	1 (%3,1)	3 (%6)	

Ki-Kare test kullanıldı

**** $p<0,01$**

Gruplara göre allel mutasyon görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$); Çalışma grubunda heterozigot mutasyon oranı yüksekken; Kontrol grubunda kesim gerçekleşmeyen olguların oranı yüksektir.



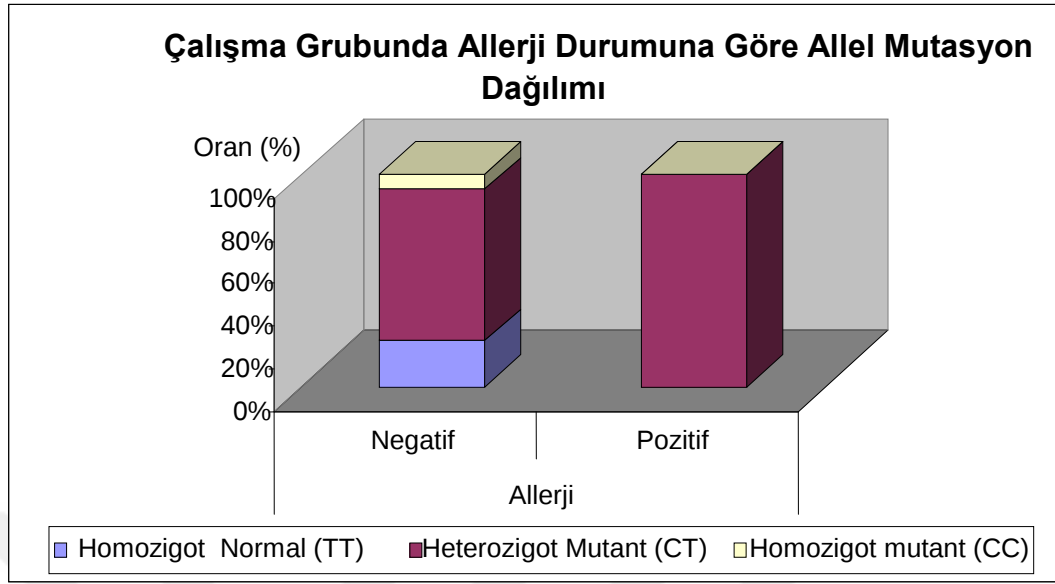
Şekil 13. Gruplara göre TBX21 allel mutasyon dağılımı

Tablo 15: Çalışma Grubunda Alerjiye Göre TBX21 Allel Mutasyon Değerlendirmesi

Allel Mutasyon	Alerji		<i>p</i>
	Negatif	Pozitif	
	n (%)	n (%)	
Homozigot Normal (TT)	3 (%21,4)	0 (%0)	0,048*
Heterozigot Mutant (CT)	10 (%71,4)	18 (%100)	
Homozigot Mutant (CC)	1 (%7,1)	0 (%0)	

Ki-Kare test kullanıldı **p*<0,05

Çalışma grubunda alerji görülme durumuna göre allel mutasyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$); Alerji görülmeyen grupta Homozigot normal olguların oranı yüksekken; alerji görülen grupta Heterozigot mutant olguların oranı yüksektir.



Şekil 14: Çalışma grubunda alerji durumuna göre allel mutasyon dağılımı

5.TARTIŞMA

Nazal polipozis, proinflamatuvar sitokinlerin rol aldığı burun ve paranasal sinüslerin mukoz membranlarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır.

Bizim çalışmamızdaki olguların yaşları 18 ile 83 yıl arasında değişmekte olup çalışma (hasta) grubunda yaş ortalaması 42,35 ($\pm 15,01$), kontrol grubunda yaş ortalaması 32,68'dir ($\pm 9,88$). Çalışmamızdaki 32 hastanın 23'ü (%71,9) erkek, 9'u (%28,1) kadındı. Literatürde NP'de erkek oranının kadınlara göre ağırlıklı olduğu söylenmektedir (90). Cinsiyet dağılımı ve yaş yönünden hasta grubumuzda literatürle benzer sonuçlarımız bulunmaktadır.

NP'li hastalarda atopinin görülme sıklığı çalışmanın yapıldığı kitlenin büyüklüğüne göre değişebilmektedir. Literatürde Caplin ve ark. 3000 atopik hastanın ancak %0,5'inde nazal polip olduğunu tespit etmişlerdir (91). Delaney, polipektomi yaptığı 100 hastada atopi oranını polibi olmayan populasyon ile aynı oranda tespit etmiştir (92). Busuttill ve ark. 54 nazal polipli hastanın 30'unda (%55) deri testlerini pozitif saptamışlardır (93). Diğer bir çalışmada Holopainen ve ark. nazal polipli 109 hastanın yalnızca 18'inde (%17) deri testini pozitif bulmuşlardır (94).

Pepys ve Duveen nazal polipli hastaların büyük bir kısmında deri testlerini negatif bulurken, nazal polipli çocuklarda bu oranı %17,5–22 arasında tespit etmişlerdir (95). Sin ve ark.'nın nazal polipli 95 hastalık çalışmalarında %45,2'sinde allerjik deri testleri ve özgül IgE antikor düzeyleri pozitif saptanmıştır (96).

Asero ve Bottazi nazal polipli 68 nazal polipli hasta ve kontrol grubu olarak 36 kronik sinüzitli hastayı inhalan alerji açısından prick test ile değerlendirmişler, Polipli hastaların 43'ünde (%63) ve kronik sinüzitli hastaların 6'sında (%16,6) prick testine pozitif sonuç almışlardır. Nasal polipli hastaların %44 ünde candida albicansa, %28 inde ev tozlarına karşı hipersensitivite saptamışlar, mantar alerjisinin topluma göre çok yüksek çıkmasını normal rutin araştırmalarda kullanılmayan çok geniş bir havayolu paneli kullanmalarına bağlamışlardır (97).

Günümüzde yapılan başka bir çalışmada ise perenial rinit'in NP ile benzer klinik paterni bulunabileceğini ve bir irritan yolu ile semptomlarında ağırlaşma olabileceğini gözlemiştir. Multiprick test pozitifliği nazal polip hastalarının %55 'inde gözlenmişken, nazal polip hastalarının %16-%25'inde ve kontrol grubunun %12.5'inde artmış allerjen spesifik IgE gözlenmiştir. Ek olarak, genel popülasyona göre allerjik rinitli hastalarda nazal polipozis gelişimi altı kat fazladır. Yapılan çalışmalarda atopik nazal polipli hastalar ve nonatopik nazal polipli hastalar arasında önemli farklılıklar görülmüştür. Bu farklılıklar inflamasyonun nazal polip etyolojisinde esas faktör olduğunu ileri sürmektedir ve atopik ve nonatopik hastalarda inflamatuvar aracılardan farklı seviyelerinin önemini gözler önüne sermektedir (57).

Bizim çalışmamızda yapılan multiprick alerji testi sonucunda 32 nazal polipli hastadan 18 (%56,2) olguda multitest alerji testi pozitif olarak değerlendirildi. Alerjik olarak kabul ettiğimiz 16 hastada (%88,9) akarlara karşı olup, ek olarak 7 olguda (%38,8) çimen karışımına karşı, 7 olguda (%38,8) yabani ot karışımına karşı, 6 olguda (%33,3) hayvan tüyü karışımına karşı, 4 olguda (%22,2) ağaç karışımlarına karşı, 2 olguda (%11,1) mantar karışımına karşı alerji saptadık. 18 hastadan 5'inde de (%27,7) hamamböceğine karşı alerji saptadık. Literatürde nazal polipli hastalarda deri testleri pozitif olanlar değerlendirildiğinde, NP'li hastalarda yapılan çalışmalarda, alerji prevalansı %10 ile %64 arasında değişmektedir. Alerjisi olan hastalarda ise NP insidansı % 5'ten azdır (57). Çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar bulunmuştur.

NP'de altta yatan nedenler konusunda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlardan bir tanesi de genetik predispozisyonudur. Genetik predispozisyona ilave olarak lokal mukozal ve çevresel faktörler de önemlidir. Nitekim, artmış inflamatuvar aracılardan varlığı nazal poliplerde göze çarpan genel bir faktördür. Bu da kronik persistan inflamasyonun etyolojide dikkat edilmesi gereken bir faktör olduğunu göstermektedir (22).

Enflamatuvar cevapda T lenfositin ürettiği inflamatuvar aracılardan ve makrofajdan elde edilen sitokinler inflamasyon kaskadının başından sonuna kadar bulunmaktadır. Bu aracılardan aşırı salınımı, veya antagonist

reseptörlerin etkisiz hale gelmesi, veya antagonist özellikteki proteinlerin bağlanmasındaki yetersizlik, immün sistemin koruyucu rolünü zarar verici bir hale değiştirerek normal dokuda hasar oluşturabilir (90).

Epitelyal hücreler, T hücreleri ve mast hücreleri gibi değişik hücreler IL-1, TNF alfa, IL-8, GM-CSF, IL-5, RANTES, eotaxin ve TARC gibi sitokin ve kemokinlerin gerçekten potent kaynaklarıdır ve böylece polip dokusuna eozinofil/nötrofil ve Th2 hücre migrasyonunu yönlendirebilirler (28, 29).

Atopik olmayan ve atopik hastalar farklı immünolojik modellere sahiptirler. T_h1 nazal polip dokusunda ağır basmaktadır. Atopik polipliler atopik olmayanlara göre daha fazla T_h2 ve eozinofile sahiptirler. Nazal polipde eozinofillerin toplanması, muhtemelen T_h2 hücre infiltrasyonu ile ilişkilendirilmektedir (59).

Zamanla yeni stratejiler geliştirmek ve hastalık gelişim mekanizmasını anlamak için bu sitokinlerin ve araçların genetik kontrolünü araştırmak hedeflenmiştir (90).

Gendeki dizilim değişiklikleri polimorfizm olarak adlandırılırlar ve doğumsaldırlar. Genotipik polimorfizm, bir popülasyonda, anlamlı frekanslarda bir veya daha fazla sekans değişikliği olması olarak tanımlanabilir. Yaygın örnek olarak SNP (*Single nükleotid polymorphism*) gösterilebilir. SNP'leri tek nükleotid olup, allel sekansları içeren diğer nükleotidler yerine görevini yapmaktadır. Bazı hastalıklarda ilgili genin *promoter* bölgesinde olan polimorfizmler kesin olarak o hastalıklardaki kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (90).

Günümüzde de birçok çalışma yapılmakta olup, NP ile proinflamatuvar sitokin genlerindeki SNP'ler arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu araştırmalar NP'de tek veya iki SNP'leri olabileceği şüphesini uyandırmıştır (90).

Pascual ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 194 NP'li hastada NOS2A (*nitrik oksit sentetaz*) geninin *promoter* bölgesinde NOS2A'nın (CCTTT)n polimorfizm saptamışlardır (98).

Özcan C. ve ark.'nın 75 nazal polipli hastada (22'sinde ek olarak astım mevcutmuş) yaptıkları çalışmada, GST (*glutathione s-transferaz*) geninde polimorfizm varlığında NP ve astım geliştiğini bildirmişlerdir (99).

Wang L.F. ve ark.'nın 203 NP'li hastada yaptıkları çalışmada MMP-9 gen polimorfizm ile NP arasında ilişki saptamışlardır (100).

Batıkhani H. ve ark., 97 NP'li hastada yaptıkları çalışmada ise TNF- α geninde olabilecek SNP'in NP patogenezi ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir (101).

Cheng W. ve ark.'nın 32 NP'li (16 kişi atopik, 16 kişi atopik değil) hastada yaptığı çalışmada, flowsitometri ile T_h1 ve T_h2'nin tüm NP'li hastalarda saptandığını ancak atopik olmayanlarda daha çok T_h1'in, atopik olanlarda ise ağırlıklı olarak T_h2'nin görüldüğünü belirtmişlerdir (102).

İlk olarak Szabo ve ark., *Tbet*'in saf CD4 T_h'nin transkripsiyon faktörü olarak T_h1'e dönüşümünde rol oynadığını açıklamışlardır (79, 80). Saf CD4 T_h'si ile alakalı dört tip transkripsiyon faktörü belirlenmiştir. Transkripsiyon faktörleri ile Saf CD4 T_h hücresi dört alt tipe farklılaşmaktadır. Bunlar T_h1, T_h2, Treg, T_h17'dir. T hücreleri farklılaşırken herbirinin kendine özgü olan sitokin profilleri; T_h1 için IFN- γ , T_h2 için IL-4 ve IL-5, Treg için IL-10 ve TGF- β , T_h17 için ise IL-17'dir. Transkripsiyon faktörleri ise T_h1 için *Tbet*, T_h2 için *GATA-3*, T_h17 için *ROR- γ t*, Treg için ise *Foxp3*'dür. Literatürde özellikle NP'de *Tbet* ve *GATA-3* seviyeleri artmış olarak ve *Foxp3* seviyeleri azalmış olarak saptanmıştır. *ROR- γ t* de seviyelerinde ise çok az değişiklik olduğu söylenmektedir. Çeşitli otoimmün hastalık ve alerjik hastalık gelişim sürecine Treg'deki yetersizlik ve T_h1/ T_h2 ağındaki dengesizlik karışmaktadır (81).

TBX21 geni 17q21.32 kromozomunda lokalize olup, sekansında oluşan değişiklikler deri testleri ve astım ile ilişkilendirilmiştir. Akahoshi M. ve ark.'nın 361 astımlı çocuk, 313 astımlı erişkin ve 88 astımı olmayan erişkin üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmada 42 astımlı olguda (yaş aralığı 23-75 yaş olup ort. 54 yaşıdır. % 73 'ünde atopi mevcutmuş.) ek olarak nazal polipozis saptanmıştır. Çalışmada *TBX21* geni promoter bölgesinde artmış transkripsiyonel aktivitenin aspirin kaynaklı astıma yol açabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca nazal polipozisli vakalarında da *TBX21* gen polimorfizmi saptamışlar ve kronik enflamatuvar bir hastalık olan NP'nin astım ile beraber görülebilmesinin ortak bir patofizyolojiye sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir. *TBX21* promoter bölgesindeki -1993 T→C polimorfizminin *Tbet*

ekspresyonunu artırdığı ve bunun sonucunda T_h1 oluşumunun tetiklendiğini varsaymışlardır. Ayrıca NP'de T_h1/ T_h2 sitokinlerinin beraberce eksprese edildiğini gösteren çalışmalar olduğunu belirtmişler ve bunların astım yol açabileceğini belirtmişlerdir (103).

Bu veriler bize Tbet gen bölgesinde olabilecek değişikliklerin nazal polipozis üzerine etkisi olabileceğini düşündürdü. 82 olgu (32 hasta ve 50 kontrol) üzerinde TBX21 promoter bölgesindeki -1993 T→C polimorfizminin NP ile ilişkisini inceledik.

82 olgunun incelemesinde, olguların %29,3'ünde (n=24) Homozigot normal (TT) (kesim gerçekleşmemiş), %65,9'unda (n=54) Heterozigot mutant (CT), %4,9'unda (n=4) Homozigot mutant (CC) allel mutasyon görülmektedir.

Gruplara göre allel mutasyon görülme oranları çalışma grubunda Homozigot normal (TT) 3 (%9,4) olgu, Heterozigot mutant (CT) 28 (%87,5) olgu, Homozigot mutant (CC) 1 olgu (%3,1) iken kontrol grubunda Homozigot normal (TT) 21 (%42) olgu, Heterozigot mutant (CT) 26 (%52) olgu, Homozigot mutant (CC) 3 olgu (%6)'dur.

Gruplara göre allel mutasyon görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$); Çalışma grubunda heterozigot mutasyon oranı yüksekken; Kontrol grubunda Homozigot normal (TT) olguların oranı yüksektir. Ayrıca çalışma grubunda alerji görülme durumuna göre allel mutasyon durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$); Alerji görülmeyen grupta Homozigot normal (TT) olguların oranı yüksekken; alerji görülen grupta Heterozigot olguların (CT) oranı yüksek olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak çıkmıştır.

6. SONUÇ

Nazal polipozis multifaktöriyel nedenli, nazal kavite içerisine doğru gelişen benign mukozal uzantılardır. Burun ve paranasal sinüslerin kronik mukozal enflamasyonu ile karakterizedir.

Biz bu çalışmamızda kronik enflamasyonda görev alan ve sitokinleri salgılayan CD4 T_h hücrelerini etkileyerek T_h1 hücrelerinin çoğalmasını sağlayan *TBX21* geninin, NP etyopatogeneziindeki rolünü araştırdık.

TBX21 geni 17q21.32 kromozomunda lokalizedir. *TBX21* promoter bölgesindeki -1993 T→C polimorfizmin *Tbet* ekspresyonunu artırmakta ve bunun sonucunda T_h1 farklılaşmasını tetiklemektedir.

Bu çalışma ülkemiz literatüründe ilk kez yapılmış olup çalışmamızın sonucunda nazal polipozisli olgularımızda *TBX21* Heterozigot mutasyon oranı yüksek ve gruplarda polimorfizmin dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir. Ayrıca alerjisi bulunan nazal polipozisli olgularımızda da *TBX21* Heterozigot mutasyon (CT) oranı anlamlı olarak yüksektir. Hasta grubumuzda alerji görülme durumuna göre allel mutasyon oranında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Çalışmamızdaki minör allel (homozigot mutant (CC)) frekansımız %3,1 dir. Akahoshi M. ve ark.'nın 1062 astımlı (42'sinde NP saptanmış) hastada yaptığı çalışmada ise minör allel frekansı %8,3 olarak bulunmuştur (103). Bu durum bizim çalışma grubundaki hasta sayımızın az olması ve populasyonlar arasındaki allel dağılım farklılığından ortaya çıkmış olabilir.

Sonuçlar bize NP etyopatogeneziinde rol oynayan faktörler arasında TBX21 genindeki -1993 T→C polimorfizminin rolü olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar -1993 T→C polimorfizminin hastalık etiyolojisine etkisini aydınlatacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Vancil ME. A Historical survey of treatment of nasal polyposis. Laryngoscope 1969; 79: 435-45
2. Lascaratatos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109: 871-6.
3. Pahor A.L., Kimura A., History of removal of nasal polyps, A Folha Medica, 1991; 102: 183-6.
4. Koç A., Erginoğlu U., Karaaslan O., Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia, Ann Otol Rhinol Laryngol, 2004; 113: 414-17.
5. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis and structure. In: Kennedy W, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management. Hamilton: B.C. Decker. 2001; 57-68.
6. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: A review. Otolaryngol Head Neck Surg 1995 ; 113: 724-32.
7. Bilkhazi Nb. Contemporary management of nasal polyps. Otolaryngol Clin North Am 2004; 37: 327-37.
8. Kenedy DW, Bolger WE, Zinrach SS. Sinus hastalıkları. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.
9. Önerci M., Endoskopik sinüs cerrahisi, Kuran Ofset, 1999.
10. Önerci M., Allerjik Rinosinüzitler, Ankara, 2002.
11. K.J. Lee, Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery, Seventh Edition, London, 1999.
12. Allen JS, Eismar, Leonard G., Kreutzer D. Interleukin 3, Interleukin 5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor expression in nasal polyps. Am J Otolaryngology 1997; 18: 239-46.
13. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş- Boyun Cerrahisi. Ankara Güneş Yayınevi. 2004; 609-24.
14. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta otolaryngol 2002; 122: 179-89.

- 15.** Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M.(eds). Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997: 17-24.
- 16.** Batra P.S., Kern R.C., Tripathi A., Conley D.B., Ditto A.M., Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis and asthma, *Laryngoscope*, 113: 1703-1706, 2003.
- 17.** Batra, P.S., Kern, R.C., Tripathi, A., Conley, D.B., Ditto, A.M., Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis and asthma, *Laryngoscope*, 2003; 113: 1703-06.
- 18.** Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: The Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-629.
- 19.** Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996;10:21-216.
- 20.** Larsen PL and Tos M. Origin and structure of nasal polyps In: Mygind N, Lildholdt T. Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment. Copenhagen: Munksgaard; 1997. p.17-30.
- 21.** Bolger WE. Nazal polipler: Orijin, etyoloji, patogenez ve yapı. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. Sinüs hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; sf. 57-68.
- 22.** Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;3(1):1-6.
- 23.** Danielsen, A., Tynning, T., Brokstad, K.A., Interleukin 5, IL6, IL12, IFNgamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck Surgery*, 2004; 89: 176-85.
- 24.** Molet, M.S., Hamid, A.Q., Hamilos, D.L., IL 11 and IL-17 expression in nasal polyps: Relation to collagen deposition and suppression by intranasal fluticasone propionate, *Laryngoscope*, 2003; 113: 1803-12.
- 25.** Bernstein JM, Update on the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38: 1243-55.

26. Bachert C, Gevaert P, Holtapples g et al. Nasal polyposis: from cytokies to growth. *Am J Rhinol* 2000; 5: 279-90.
27. Batıkhani H, Dursun G, Nazal polipozisde immunolojik faktörler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2006; 2(23): 16-19.
28. Zaravinos A., Soufla G., Expression analysis of VEGFA, FGF2, TGF- β , EGF and IGF-1 in human nasal polyposis. *Oncology reports*, 2008; 19: 385-91.
29. Kahveci O. K., Dereköy F. S., The role of MMP-9 ve TIMP-1 in nasal polyp formation. *Swiss med wklly*, 2008; 138 (45-46): 648-88.
30. Dutsch-Wicherek M., Tomaszewska R., et al. The evaluation of metallothionein expression in nasal polyps with respect to immune cell presence and activity. *Bmc immunology*, 2010; 11: 10.
31. Peckham D, Hollland E, Range S, et al. NA + /K + ATPase in lower airway epithelium from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 464-8.
32. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, Natural history of aspirin – induced Asthma. *Eur Respir J* 2000 ;432-6.
33. Widal, M.F., Abrami, P., Lermoyez, J., Anaphylaxie et idiosyncrasie, *Presse Med*, 1922; 30: 189–93.
34. Mitchell I, Nakielna E, Tullis, Adair C. Cystic fibrosis: End-stage care in Canada. *Chest* 2000; 118: 80-4.
35. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 993-6.
36. Pedersen, M., Mygind, N., Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia), *Clin Otolaryngol*, 1982; 7: 373–80.
37. Olsen, K.D., Neel, H.B III., DeRemee, R.A., Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome), *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1980; 88: 85–9.
38. Young, D., Surgical treatment of male infertility, *Reprod Fertil*, 1970; 23: 541– 42.

39. Settipane G.A., Epidemiology of nasal polyps, Allergy Asthma Proc, 1996; 17: 231–36.
40. Çelik O. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 2007; 511-20.
- 41.32. European Academy of All. Clin. Imm. EPOS Rhinol. Suppl. 2005; 18: 1-87.
42. Toros S.Z., et al. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007; 264: 1003-8.
43. Hopkins C., et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict?. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2007; 137: 555-61.
44. Bernstein, J.M., Nasal polyps: finding the cause, determining treatment, J Respir Dis 1997; 18: 847-856.
45. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. J Laryngol Otol 2003; 117: 1-9.
46. Mladina R, Clement P, Lopatin A, et al. International consensus on nasal polyposis 2002-2004. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262: 519-21.
47. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. Am J Rhinol 2000; 14: 143-8.
48. Mosher HP. The applied anatomy and intranasal surgery of the ethmoidal labyrinth. Laryngoscope 1913; 23: 881-901.
49. Caye Thomasen P, Hermansson A, Tos M, Prellner K, Polyp Pathogenesis –a histopathological study in experimental otitis media. Acta otolaryngology 1995; 115: 76-82.
50. Stierna PL. Nasal polyps: Relationship to infection and inflammation. Allergy Asthma Proc 1996; 17: 251-7.
51. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. Otol Head and Neck Surgery 2005; 13: 39-43.

52. Geavert P, Holtappels G. Organisation of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to staphylococcal enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005; 60: 71-79.
53. Stierna PL. Nasal polyps: Relationship to infection and inflammation. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 251-7.
54. Kozak FK, Mahony JB, Chermesky MA, et al. Nasal polyposis in search of viral etiology using DNA hybridization. *J Otolaryngol* 1991; 20: 404-7.
55. Pitzurra L, Bellocchio S, Neocenti A. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immunol* 2004; 72: 7275-81.
56. Onerci M. Burun poliplerinin patogenezi. in *Nazal polipozis*. Metin Onerci (Ed). Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006; s7-14.
57. Munoz del castillo F., Jurado-Ramos A., et al. Allergic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009; 19(2): 110-6.
58. Asero R, Botazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: A clinical study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:186-8.
59. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G.T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007: Vol. 17: 297-301.
60. Schubert, M.S., Allergic fungal sinusitis, *Otolaryngol Clin N Am*, 2004; 37: 301-326.
61. Seiberling, K.A., Gramer, L., Kern, R.C., Chronic Rhinosinusitis and superantigens, *Otolaryngol Clin N Am*, 2005; 38: 1215-36.
62. Pofst, T., Fraser, J.D., Bacterial superantigens., *Clin Exp Immunol*, 2003; 133: 299-306.
63. Tripathi, A., Conley, D.B., Gramer, L.C., Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis, *Laryngoscope*, 2004; 114: 1822-26.
64. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C, Nazal Polipler. *Van Tıp Dergisi* 2005 ; 12: 212-22.
65. Tos M. Early stage of polyp formation. In: Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). *Nasal Polyps : Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Rode Island: Ocean side Publication; 1997. p.70.

66. Munoz del castillo F., Jurado-Ramos A., et al. Fungal sensitization in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009; 19(1): 6-12.
67. Schubert, M.S., Allergic fungal sinusitis, *Otolaryngol Clin N Am*, 2004; 37: 301-26.
68. Marple B.F. Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies, *Laryngoscope*, 2001; 111: 1006–19.
69. Önerci M. Nazal Polipozis. Ankara :Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi;2006.s.74-96.
70. Kowalski ML, Gregorczyk J, Pauliczak R, et al. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 493-500.
71. Drake-Lee, A.B., Nasal polyps in identical twins, *J Laryngol Otol*, 1992; 106: 1084–5.
72. Rugina M, Serrano E, et al, Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France: the ORLI group experience, *Rhinology*, 2002; 40(2): 75-9.
73. Luxenberger W., Posch U., HLA patterns in patients with nasal polyposis, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000; 257: 137-9.
74. Molnar-Gabor, E., Endfrey, E., Rozassi, A., HLA-DRB1, -DQA1, and –DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis, *Laryngoscope*, 2000; 110: 422–25.
75. Drake-Lee A: The pathogenesis of Nasal Polyps. eds Settupane GA, Lund VJ, Berntein JM, Tos M: OceanSide Publication, Rhode Island, 1997, pp.57–64.
76. Wang D.Y. Significance of susceptible gene expression profiles in nasal polyposis. *Clinical and experimental Otorhinolaryngology*, 2008; 1(4): 177-83.
77. Wu J., Bing L. Gene expression profiles of nazal polyps associated with allergic rhinitis. *American Journal of otolaryngology-Head and neck medicine an surgery*, 2009 ;30: 24-32.

78. Liu, Z., Kim, J., Sypek, J.P., Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 783-90.
79. Kelan G. Tantisira, et al. TBX21: A functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *PNAS*, 2004; 101(52): 18099-104.
80. Szabo S.J., et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000 Mar 17; 100(6): 655-69.
81. Shi j, Fan Y, et al. Characterizing T-cell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients. *J investig allergol immunol*, 2009; 19(4): 276-82.
82. Zhu J., Paul W.E., CD4 t cells: fates, functions and faults. *Blood journal*, 2008; 112(5): 1557-69.
83. Raby B. A., Hwang E. T-bet polymorphisms are associated with Asthma and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173: 64-70.
84. Başaran N., Tıbbi genetik, Bilim Teknik Yayınevi 4. Baskı , 1986.
85. Passarge M. Passarge E.: *Color Atlas of Genetics*. TMP, New YORK, 1995.
86. Andrews AT.: *Electrophoresis*, 2nd ed. Clarendon press, Oxford, UK, 1986.
87. Bottema CD., Sommer SS.: PCR amplification of specific alleles: rapid detection of known mutation and polymorphisms. *Mutat. Res.* 1993; 288:93-102.
88. Nelson DL.: Applications of polymerase chain reaction methods in genome mapping. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1991; 1: 62-68.
89. Dennis Lo Y.M., *Clinical Applications of PCR*. s. 3-10, Humana Press Inc., 1998.
90. Bernstein JM, Anon JB, Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis, *Laryngoscope*, 2009; 119(7): 1258-64.
91. Caplin I, Haynes TJ, Sphahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*, 1971; 29: 63.

- 92.** Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. Clin Otolaryngol, 1976; 1: 27.
- 93.** Busuttil A, Chandrachud H, Kerr AIC. Simple nasal polyps and allergic manifestations. Laryngol Otol, 1978; 92: 477.
- 94.** Holopainen E, Makinen J, Paavolainen E. Nasal polyposis: Relationships to allergy and acetylsalicylic acid intolerance. Acta Otolaryngol, 1979,87:330.
- 95.** Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, et al. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. J Investig Allergol Clin Immunol, 1997; 7: 234.
- 96.** Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. in: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management. Hamilton: B.C.Decker. 2001: 57-68
- 97.** Riccardo Asero, Gianna Bottazzi. Nasal polyposis: A study of its association with airborne allergen hypersensitivity. Annals of Allergy, Asthma, and Immunology; Mar 2001; 86,3 pg.283.
- 98.** Pascual M., Sanz C., et al. (CCTTT)n Polymorphism of NOS2A in Nasal Polyposis and asthma: A case-control study. J investig allergol clin Immunol, 2008: 18(4); 239-44.
- 99.** Özcan C., et al. The glutathione s-transferase gene polymorphisms (Gstt-1, Gstm1, ve Gstp1) in patients with non-allergic nasal polyposis. Eur Arc Otorhinolaryngol, 2010; 267: 227-32.
- 100.** Wang L.F., Chien C.Y. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. BMC medical genetics, 2010; 11: 85.
- 101.** Batıkhani H., et al. Association of the tumor necrosis alpha-308 G/A polymorphism with nasal polyposis. Eur Arc Otorhinolaryngol, 2010; 267: 903-8.
- 102.** Cheng W., Zheng C. T hepler cell population and Eosinophilia in Nasal Polyps. J investig allergol clin immunol, 2007; 17(5): 297-301.
- 103.** Akakoshi M., Obara K. Functional promoter polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma. Hum Genet, 2005; 117: 16-26.