

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**NAZAL POLİPOZİSTE LRRC32, CLEC16A VE IL13 GEN
EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EYLÜL CEREN GÜL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET DÜZLÜ**

**ANKARA
MART 2025**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**NAZAL POLİPOZİSTE LRRC32, CLEC16A VE IL13 GEN
EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EYLÜL CEREN GÜL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET DÜZLÜ**

**ANKARA
MART 2025**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr. Kemal Uygur'a, Prof. Dr. Sabri Uslu'ya, Prof. Dr. Metin Yılmaz'a, Prof. Dr. Alper Ceylan'a, Prof. Dr. Mehmet Birol Uğur'a, Prof. Dr. Yusuf Kızıl'a, Prof. Dr. Utku Aydil'e, Prof. Dr. Ayşe İriz'e, Prof. Dr. Hakan Tutar'a, Doç. Dr. Recep Karamert'e, Doç. Dr. Muammer Melih Şahin'e, Doç. Dr. Süleyman Cebeci'ye, Dr. Öğr. Üyesi Tijen Ceylan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ekrem Zorlu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezi oluşturmamda büyük katkısı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Düzlü'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin moleküler biyolojik yöntemleri konusunda çok büyük yardımı olan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Ergün'e teşekkür ederim. Tezimin istatistik analiz kısmında bana çok yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Hakan TÜZÜN'e ve Dr. Rabia Aygür'e teşekkür ederim. Tezimi TTU-2024-9273 proje kodu ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber mesai harcadığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tüm KBB hemşire ve personeline ve Odyoloji Bölümü'ne çok teşekkür ederim.

Beş yıllık asistanlığım boyunca eğitimimde bana her zaman destek olan sevgili eşim Dr. Mehmet Mahsum Tekin'e teşekkür ederim.

Son olarak; beni yetiştiren, bu günlere gelmemde çok büyük pay sahibi olan, her zaman yanımda olan annem Fatma Gül'e, babam Gürbüz Ziya Gül'e ve ablam Sezen Gül'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	v
GRAFIKLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Anatomi.....	4
2.1.1. Nazal Kavite Anatomisi	4
2.1.2. Nazal kavite kanlanması ve innervasyonu	8
2.1.3. Paranasal sinüs anatomisi.....	11
2.1.3.1. Etmoid Sinüs Anatomisi, Kanlanması ve İnnervasyonu	11
2.1.3.2. Maksiller Sinüs Anatomisi, Kanlanması ve İnnervasyonu.....	13
2.1.3.3. Frontal Sinüs Anatomisi , Kanlanması ve İnnervasyonu	14
2.1.3.4. Sfenoid Sinüs Anatomisi, Kanlanması ve İnnervasyonu	16
2.1.4. Nazal Kavite Fizyolojisi.....	17
2.2. Rinosinüzitler	19
2.3. Nazal Polipozis.....	20
2.3.1. Epidemiyoloji ve Predispozan Faktörler	21
2.3.2. Patofizyoloji	24
2.3.2.1. Mikrobiyal Kolonizasyonun Potansiyel Rolü.....	24

2.3.2.2. Hava Yolu Epitel Hücresindeki Bağışıklık Fonksiyonlarındaki Kusurlar.....	25
2.3.2.3. NP'de Sitokin ve Kemokinlerin Değişmiş Ekspresyonu	27
2.3.2.4. Doğal Bağışıklık Efektör Hücreleri	29
2.3.2.5. Kazanılmış Bağışıklık	31
2.3.2.6. Doku Yeniden Modellenmesi	33
2.3.3. KRS-NP'de inflamasyon.....	34
2.3.4. Tanı ve Evreleme	36
2.3.5. Tedavi.....	40
2.3.5.1. Medikal Tedavi	40
2.3.5.1.1. Kortikosteroidler	40
2.3.5.1.2. Antibiyotik Tedavisi	43
2.3.5.1.3. Antihistaminikler	43
2.3.5.1.4. Aspirin Duyarsızlaştırma Tedavisi	44
2.3.5.1.5. Salin nazal lavaj	44
2.3.5.1.6. Diğer medikal tedaviler	45
2.3.5.2. Cerrahi Tedavi	46
2.3.6. LRRC32, CLEC16A, IL13 Genleri ile Astım ve Allerjik Rinit	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Cihaz Listesi.....	52
3.2. Sarf Malzeme Listesi	52
3.3. Kimyasal Listesi	53
3.4. Yöntemler.....	54

3.4.1. Dokudan RNA İzolasyonu	54
3.4.2. Real-Time PCR reaksiyonu	55
3.4.2.1. IL-13 bölgesinde her örnek için;	57
3.4.2.2. B-AKTIN bölgesinde her örnek için;	57
3.4.2.3. LRRC32 bölgesinde her örnek için;	58
3.4.2.4. CLEC16A bölgesinde her örnek için;	58
3.4.2.5. PCR Programı	59
3.4.3. Sonuçların Değerlendirilmesi	59
3.5. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	60
4. BULGULAR	61
4.1. Gen İfade Düzeylerinin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi	63
4.1.1. Hasta ve Kontrol Dokular Arasındaki İfade Düzeylerinin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi	67
5. TARTIŞMA	85
6. ÖZET	96
7. ABSTRACT	100
8. KAYNAKLAR	104
9. EKLER	Error! Bookmark not defined.
9.1. Etik Kurul Formu	Error! Bookmark not defined.
10. ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.

TABLÖLAR

Tablo 1. Meltzer ve ark. tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi	37
Tablo 2. Lund Mackay radyolojik evreleme sistemi	39
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (*sıra yüzdesi)	61
Tablo 4. Nazal polipozisli hasta grubunda yer alan olguların tanımlayıcı özellikleri (1: sıra yüzdesi, 2: endoskopik sinüs cerrahisi)	63
Tablo 5. Hasta grubundan alınan polip örneklerinde CLEC16A, IL13 ve LRRC32 genlerinin normalize edilmiş ekspresyon değerleri	64
Tablo 6. Kontrol grubundan alınan konka örneklerinde CLEC16A, IL13 ve LRRC32 genlerinin normalize edilmiş ekspresyon değerleri	65
Tablo 7. Nazal polipozisli hasta grubundan alınan polip ve kontrol grubundan alınan konka örneklerinde CLEC16A gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması	68
Tablo 8. Nazal polipozisli hasta grubundan alınan polip ve kontrol grubundan alınan konka örneklerinde IL13 gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması	69
Tablo 9. Nazal polipozisli hasta grubundan alınan polip ve kontrol grubundan alınan konka örneklerinde LRRC32 gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması	70
Tablo 10. Astımı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve astımın birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	71

Tablo 11. Astımı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve astımın birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	72
Tablo 12. Allerjik riniti olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve alerjik rinitin birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin CLEC16A ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	73
Tablo 13. Allerjik riniti olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve alerjik rinitin birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	74
Tablo 14. NSAİİ duyarlılığı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve NSAİİ duyarlılığı birlikte görülen hastalardan alınan polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	75
Tablo 15. NSAİİ duyarlılığı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve NSAİİ duyarlılığı birlikte görülen hastalardan alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	76
Tablo 16. Primer ESC geçiren nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile revizyon ESC geçiren nazal polipozis hastalarından alınan polip örneklerinin CLEC16A ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	77
Tablo 17. Primer ESC geçiren nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile revizyon ESC geçiren nazal polipozis hastalarından alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	78

Tablo 18. Primer ESC geçiren nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile revizyon ESC geçiren nazal polipozis hastalarından alınan polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	79
Tablo 19. Sigara kullanan NP hastaları ile sigara kullanmayan NP hastalarının polip dokularında CLEC16A gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi.....	79
Tablo 20. Sigara kullanan NP hastaları ile sigara kullanmayan NP hastalarının polip dokularında IL13 gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi.....	80
Tablo 21. Sigara kullanan NP hastaları ile sigara kullanmayan NP hastalarının polip dokularında LRRC32 gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi	81
Tablo 22. Lund-Mackay evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilen polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	82
Tablo 23. Lund-Mackay evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilen polip örneklerinin CLEC16A ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	83
Tablo 24. Lund-Mackay evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilen polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	84

GRAFİKLER

Grafik 1. Sonuçların değerlendirilmesi	59
Grafik 2. CLEC16A gen ekspresyonu görülen örnek.	66
Grafik 3. CLEC16A gen ekspresyonu görülmeyen örnek.....	66
Grafik 4. IL13 gen ekspresyonu görülen örnek.	66
Grafik 5. IL13 gen ekspresyonu görülmeyen örnek.....	67
Grafik 6. LRRC32 gen ekspresyonu görülen örnek.....	67

KISALTMALAR

AFRS	:Alerjik fungal rinosinüzit
AR	:Alerjik rinit
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
Cq	:Cycle quantification
CXCL	:The chemokine ligand
DC	:Dentritic cells
DNA	:Deoksiribonükleik asit
cDNA	:Kompleman DNA
EPOS	:European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ESS	:Endoskopik sinüs cerrahisi
EB12	:Ebstein Barr virüs kaynaklı protein
GWAS	:Genome-wide association study
FESS	:Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
HLA	:Human leukocyte antigen
ILC	:İnnate lenfoid cells
İg	:İmmünoglobulin
İL	:İnterlökin
İFN	:İnterferon
MHC	:Major histocompatibility complex
MRI	:Manyetik Rezonans

NERD	:Nonsteroid antiinflamatuvar ile alevlenen solunum yolu hastalığı
NET	:Neutrophil extracellular traps
NP	:Nazal polipozis
NSAİİ	:Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OSM	:Onkostatin M
PAMP	:Pathogen-associated molecular pattern molecules
PAR	:Proteaz aktive edici reseptör
PARC	:Pulmoner aktivasyon ile ilişkili kemokin
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PNS	:Paranasal sinüs
rhCC10	:Rekombinant insan CC10'u
RNA	:Ribonukleik asit
ROS	:Reactive oxygen species
SA	:Staf. Aureus
SNP	:Single nucleotide polymorphisms
STAT	:Signal transducer and activator of transcription
Th	:T helper
TLR	:Toll like receptor
tPA	:Doku plazminojen aktivatörü
TSLP	:Timik stromal lenfopoetin
V1,V2,V3	:5.sinirin 1,2,3.dalları

1. GİRİŞ

Kronik rinosinüzitler, paranazal sinüslerin ve nazal mukozanın 12 haftadan daha uzun süren inflamasyonu ile karakterize hastalıktır. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüzde ağrı ve basınç, koku almada azalma veya kayıp gibi semptomlara neden olur. Sık görülen bir sağlık problemi olup toplumun %5-12'lik kısmını etkilemektedir (1)

Kronik rinosinüzit semptomlarının yanında endoskopik incelemede nazal poliplerin bulunmasına göre , polipli KRS ve polipsiz KRS olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1). Bu iki türün farklı klinik ve morfolojik özellikleri vardır. KRS-NP tip-2 inflamasyon ile karakterizedir, genellikle şiddetlidir ve tekrarlar. N-ERD (NSAID-alevlenmiş solunum yolu hastalığı) ,astım ve alerjik rinit gibi komorbiditelerle kendini gösterir (2).

Nazal polipozis, kronik inflamasyonun nazal kavite ve paranazal sinüs mukozasında sebep olduğu ödem ve epitelyal hiperplazi sonucunda gelişen benign mukozal şişliklerle karakterizedir. Tekrarlayan cerrahi işlemler gerektiren bir hastalıktır. Etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Sinonazal epitel hücre bariyerindeki kusurların, patojenik ve kolonize bakterilere maruz kalmanın ve konakçı bağışıklık sisteminin düzensizliğinin hastalık patogenezinde önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Nazal poliplerin klinik ve patofizyolojik özelliklerini daha fazla araştırmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır, böylece biyobelirteçler tanımlanabilir ve bu hastalığın tedavisini ve yönetimini iyileştirmek için yeni ilerlemeler yapılabilir (3).

Hastaya ait genetik ve çevresel faktörler hastalığın oluşmasına neden olmaktadır. Geçmiş yıllarda primer antijenik uyarının esas olarak enfeksiyöz nedenler olduğu görüşü ön plandayken son yıllarda bu patojenlerin sadece inflamasyon ve ödem gelişmesine katkıları olup esas olarak hastalığı şekillendirici etkileri olduğu düşünülmektedir. Genetik altyapının nazal polipozis etyopatogenezinde etkili olduğu bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (1).

Kistik fibrozis, Churg-Strauss sendromu, Samter triadı ve primer siliyer diskinezi nazal polipozis ile ilişkisi gösterilen temel genetik sendromlardır. Ayrıca nazal polipozisin, astım ve alerjik rinit ile ilişkisi de son yıllarda üzerinde çalışılan konulardan biridir. Tek havayolu tek hastalık hipotezinde, astım ve rinitin havayolu mukozasındaki aynı kronik inflamatuvar hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Astım, rinit ve nazal polipoziste görülen inflamatuvar hücreler ve mediatörler benzerdir, bu da hipotezi destekler niteliktedir (4).

Bu çalışmada etyopatogenezi araştırmak ve tedaviye yeni bir yaklaşım kazandırmak amacıyla NP'nin genetik temeli oraya konmaya çalışılmıştır. Nazal polipozisin, alerjik rinit ve astımla olan ilişkisi göz önünde bulundurularak bu hastalıklar ile bağlantısı, yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuş genler tespit edilip bu genler nazal polipozis hastalarında araştırılmıştır. Alerjik rinitte yapılan çalışmalarda CLEC16A varyantlarının, Çin popülasyonunda AR riskini azalttığı bulunmuştur (5) LRCC32 varyantları, Çin popülasyonunda çocukluk çağı astımı riski ile ilişkili bulunmuş. LRCC32-C11orf30, toplam serum IgE seviyesinin düzenlenmesini içeren biyolojik yollar yoluyla astımda rol oynayabileceği tespit

edilmiş (6). İnterlökın-13, İgE sentezi, mukus hipersekresyonu, hava yolu hiperyanıt ve fibrozda merkezi bir düzenleyici olarak yer alır. Umut verici araştırmalar, interlökın-13 yolunun farklı astım fenotiplerinin tedavisinde önemli bir hedef olabileceğini göstermektedir (7)

Bu çalışmada,astım ve alerjik rinit hastalıklarının gelişimindeki rolü olan genler nazal polipozis hastalarında çalışılmıştır. CLEC16A, LRCC32 ve İL-13 genlerinin ekspresyon seviyeleri incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Nazal Kavite Anatomisi

Nazal kavite solunum yolunun en sefalik kısmını oluşturur (8). Yüzün ortasında, üstte frontal sinüs, altta oral boşluk ve yanlarda orbita ve maksiller sinüsler arasında yer alır. Önde naresler ile dış ortama, arkada koana ile nazofarenkse açılır (9).

Nazal kavite piramit şeklinde bir osseo-kartilaginoz çerçeve ile çevrilidir ve nazal septum ile iki eşit kaviteye ayrılır. Osseöz parça superiorda frontal kemiğin nazal processisi ile, lateralde maksilla ile eklemleşen iki adet nazal kemikten oluşur. Kartilaginöz parça üst ve alt lateral kartilajlardan oluşur. Üst lateral kartilajlar kabaca üçgen şeklindedir. Superior kenarı incedir ve yoğun bağ dokusu aracılığıyla nazal kemik ve maksilla ile birleşir. Inferior kenarı da incedir ve alt lateral kartilajın altına yerleşir. Medial kenarı kalındır ve septal kartilaj ile devamlıdır. Üst lateral kartilaj ve septum arası açığı, alt konka üst sınırı ve nazal taban ile sınırlanan bölge internal nazal valvi oluşturur. Bu bölge solunum sırasında önemlidir ve açının skar dokusu veya travma nedeniyle tıkanması burun tıkanıklığı semptomlarına neden olur. Her biri medial ve lateral krusa sahip iki alt lateral kartilaj, burun ucunun şeklini oluşturur ve nostril açıklığını korur. Lateralde içinde birkaç küçük alar kartilaj bulunduran kalın fibröz membran ile maksilla ile birleşir. Eksternal nazal

valv, alt lateral kıvrıdıkların büyüklüğüne, şekline ve gücüne bağlı olarak değişken bir alandır (9)

Her kavite taban, çatı, lateral duvar ve medial duvardan oluşur; nazal kavite çatısını anteriorda frontal kemik nazal spini ve nazal kemik, posteriorda etmoid kemik kribriform plakası ve sfenoid kemik gövdesi oluşturur. Kribriform plaka kısmında delikler bulunur, nervus olfactorius liflerinin geçişine izin verir. Bu açıklıkların önünde a. v. n. ethmoidalis anterior için ayrı bir foramen ile tavan delinir.

Nazal kavite tabanını anteriorda maksillanın palatin process'i, posteriorda palatin kemiğin horizontal process'i oluşturur. Tabanda, santral kesici dişin arkasında ve septumunun lateralinde insisive kanal bulunur. Bu yapı nazopalatin siniri oral kaviteye ve büyük palatin arteri nazal kaviteye iletir.

Nazal septum orta hatta kemik ve kartilaginöz yapılardan oluşur. Kemik yapılar; vomer ve etmoid kemik perpendiküler laminası; kartilajinöz yapı ise septum kuadrangüler kıvrıdağı tarafından oluşturulur (8)

Nazal kavite lateral duvarında konka adı verilen kıvrık şekilli üç kemik çıkıntı mevcuttur. Üst ve orta konkalar etmoid kemiğin bir parçasıdır, oysa alt konka tamamen ayrı bir kemiktir. Bu konkalar, mukoza ile kaplandığında, turbinatlar olarak adlandırılır. Turbinatlar, havayı nemlendirme, ısıtma ve nemlendirme işlevlerine yardımcı olmak için burun boşluğunun yüzey alanını artırır. Bu konkalar nazal kavitede dört hava kanalı oluşturur. Bu kanallar aşağıdan

yukarıya doğru meatus nasi inferior, meatus nasi medius, meatus nasi superior ve recessus spheno-ethmoidalis olarak adlandırılır. Ductus nasolacrimalis ve paranasal sinüslerin çoğunun açıklıkları da nazal kavite dış yan yüzeyinde bulunur. Nazolakrimal kanal inferior meatusun ön üçte birinde açılır. Bu açıklık Hasner valfi olarak bilinen bir mukozal valv ile kaplıdır (9)

Lateral duvarda bulunan kemik yapılar; etmoid kemik, palatin kemiğin perpendiküler laminası, maksiller kemik ve lakrimal kemiğin medial yüzleri, sfenoid kemiğin pterygoid processı ve inferior konkadır (8)

Orta meatus, paranasal sinüslerle önemli bir anatomik ilişkiye sahiptir ve meatusların en karmaşık olanıdır. Anterior ve posterior grup paranasal sinüslerin ana drenaj alanıdır. Anterior grup sinüsler frontal, maksiller ve anterior etmoid sinüslerdir. Anterior sinüsler, ön grup sinüslerden gelen tüm salgıların havuzu görevi gören hiatus semilunaris adı verilen orta meatusun lateral duvarı boyunca uzanan kavisli bir yarığa boşalır. Hiatus semilunaris, altta etmoidin unsinat çıkıntısının ince ve keskin kenarıyla, üstte ise bulla etmoidalis olarak bilinen bir yükseltiyle sınırlanmıştır. Etmoid bulla, ön etmoid kompleksinin en büyük ve en sabit hava hücresidir. Hiatus semilunarisin anterosuperiora doğru eğriliği takip edilirse, infundibulum adı verilen başka bir eğri geçite ulaşılır. Infundibulum daha sonra yukarı doğru kıvrılarak ön etmoid hücreler içerisinden geçerek ductus frontonasalis adını alır ve sinüs frontalise açılır (9)

Unsinat çıkıntı, etmoidin konkav kanat şeklindeki bir çıkıntısıdır ve orta meatusun ilk lamelini oluşturur. Önde lakrimal kemiğin arka kenarına ve aşağıda alt

konkanın üst kenarına tutunur. Üst tutunma oldukça değişkendir; lamina papyracea'ya, etmoid sinüsün çatısına veya orta konkaya tutunabilir. İnfundibulumun konfigürasyonu ve frontal recess'le olan ilişkisi büyük ölçüde unsinat çıkıntının üst tutunmasına bağlıdır (9)

Orta konkanın bazal lamellası ön ve arka etmoid hücreleri ayırır. Bazal lamel, ön sistemden ayrı drenaj sistemlerine sahip olan arka etmoidal sistemin önemli bir anatomik işaretidir (9)

Nazal kaviteler 3 bölgeden oluşur; nazal vestibül, pars respiratoria, pars olfactoria.

Nazal vestibül: Ön burun deliklerinden arkaya doğru hareket ettiğinizde karşılaştığımız ilk alandır. Eksternal nazal valv olarak bilinir. Girişin ilk yarısı, vibrissae adı verilen kaba tüyler içeren keratinize skuamöz epitel bir örtüye sahiptir. Bu tüyler solunan parçacıkları filtreler. Girişin ikinci yarısının örtüsü solunum epiteli olan psödostratifiye silyalı epitel ile kaplıdır (8).

Pars respiratoria: Havayı ısıtma, nemlendirme ve filtreleme görevleri vardır. Hava burun boşluğundan geçerken vücut sıcaklığına ısınır ve neredeyse yüzde yüz neme ulaşır. Bu bölgenin nörovasküler beslenmesi buna yardımcı olur. Alt konka ve ön septumdaki erektıl dokudaki kan hacmini kontrol ederek burun hava akışını düzenler. Silyalı ve müköz salgı yapan hücreler içeren yalancı çok katlı solunum epiteli ile kaplıdır. Burada tutulan partiküller nazofarenkse doğru yönlendirilir (8)

Pars olfactoria: Olfaktör reseptörleri içeren olfaktör epitel ile döşeli olan nazal kavitelerin tepesinde bulunan kısımdır (8)

2.1.2. Nazal kavite kanlanması ve innervasyonu

Burun boşluğu, solunan havayı ısıtma ve nemlendirme işlevlerine yardımcı olmak için bol miktarda vasküler ağa sahiptir. Sempatik innervasyonun etkisi altında mukozanın genişlemesine ve küçülmesine izin verir. Burun ve burun boşluğunu besleyen arteriyel kan, internal ve eksternal karotid arterlerden kaynaklanır (8)

İnternal karotis arterden çıkan burun boşluğunu besleyen birincil dal oftalmik arterdir. Oftalmik arterden çıkanlar ön ve arka etmoid arterler ve dorsal nazal arterdir. Ön etmoid arter, lateral nazal duvarı ve nazal septumu besler. Arka etmoid arter, üst konka ve nazal septumu besler. Dorsal nazal arter, burnun dış dorsal yönünü besler (8)

Eksternal karotis arterin maksiller ve fasiyal dalları burun kanlanmasında önemlidir. Maksiller arter, pterigopalatin fossadan palatin kanala doğru ilerleyen ve daha sonra büyük ve küçük palatin arterlerine dallanan descending palatin artere dallanır. Daha sonra büyük palatin arter damağın arka yüzündeki büyük palatin foramenine girer ve ardından kesici kanaldan burun boşluğuna girmek için damağı önden geçer. Septum ve burun boşluğunun tabanını besler (8)

Sfenopalatin arter de maksiller arterin bir dalıdır. Pterigopalatin fossanın yakınında maksiller arterden ayrılır ve daha sonra orta konkanın hemen arkasında

bulunan sfenopalatin foramen yoluyla burun boşluğunun lateral duvarına girer. Sfenopalatin arter daha sonra posterior lateral nazal ve posterior septal dala dallanır. Posterior lateral dal orta ve alt konkaları beslerken, posterior septal dal posterior septumu besler (8)

Facial arter, superior labial arter, lateral nazal arter ve angular arter dallarını verir. Superior labial arter, adlarıyla aynı yapıları besleyen bir alar dal ve bir septal dal verir. Lateral nazal arter, alar kıkırdağı ve nazal vestibülü besler. Angular arter, nazal tip, dorsum ve lateral duvarı besler (8)

Kiesselbach pleksusu, anterior etmoid arter, superior labial arter, büyük palatin arter ve sfenopalatin arterin posterior septal dalının terminal dalı arasında vasküler bir anastomozdur. Bu vasküler pleksus, anterior nazal septumda yer alır ve epistaksisin en yaygın bölgesidir.

Woodruff pleksusu, sfenopalatin arter ile asendan faringeal arter arasındaki vasküler bir anastomozdur. Nazal boşluğun lateral duvarında, orta ve alt konkaların posterior bölgesinde yer alır.

Burun ve nazal kavitenin venöz drenajı, eşleştikleri arterlerin adlarını takip eder. Maksiller dallar, kavernöz sinüse veya pterigoid pleksusa boşalır. Nazal kavitenin venleri, facial vene boşalır.

Nazal kavitenin anterior kısmı lenfatikleri yüzün anterior tarafına boşalır ve daha sonra IB seviyesindeki submandibular lenf düğümlerine doğru yol alır. Nazal

kavite posterior kısmının ve paranasal sinüslerin lenfatikleri üst servikal lenf düğümlerine ve retrofarengeal lenf düğümlerine boşalır (8)

Trigeminal sinir, burnun içine ve dışına duysal innervasyon sağlar. Dallar oftalmik (V1), maksiller (V2) ve mandibular (V3)'dür. Sempatik ve parasempatik lifler, hedef dokularına ulaşmak için bu dallarla birlikte taşınır. Oftalmik ve maksiller dallar nazal kavitenin iç ve dış yüzünü innerve eder.

Oftalmik Dallar (V1): Oftalmik sinir dallanmaya başladığında, ön ve arka etmoid sinirleri sağlayan bir nazosiliyer dal verir. Ön etmoid, nazal tipi innerve eden bir dış dal, anterosuperior burun boşluğunun innervasyonunu sağlayan bir iç dal ve ön-üst burun septumu innerve eden bir septal dal verir. Arka etmoid, posterosuperior burun boşluğunun innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinirin oftalmik dalının diğer iki dalı, nazal dorsumu besleyen supratroklear ve infratroklear sinirlerdir.

Maksiller Dallar (V2): Pterigopalatin fossa içinde veya yakınında dallanır ve daha sonra burun boşluğuna girer. Malar bölgeyi ve lateral burnu innerve eden infraorbital daldır. Nazopalatin sinir, insisive kanala girmek için nazal septum üzerinde posteriordan anteriora ve aşağıya doğru hareket eder. Posterior ve inferior nazal septumu ve kesici dişlerin hemen arkasındaki mukozayı innerve eder. Büyük palatin sinir, palatin kanaldan aşağı doğru inerek nazal kavitenin posterior lateral duvarını innerve eden posterior inferior lateral nazal sinirleri verir. Maksiller daldan (V2) üç sinir daha çıkar. Bunlardan ikisi, sırasıyla nazal kavitenin lateral ve medial duvarlarını beslemek için sfenopalatin forameninden geçen posterior superior lateral

nazal sinir ve posterior superior medial nazal sinirdir. Üst alveolar sinir, V2'nin son dalıdır ve ön septumu ve nazal vestibüle yakın bölgeyi innerve eder (8)

2.1.3. Paranasal sinüs anatomisi

2.1.3.1. Etmoid Sinüs Anatomisi, Kanlanması ve İnnervasyonu

Etmoid sinüs, fetal yaşamın üçüncü ila dördüncü ayında lateral burun duvarının evaginasyonları olarak oluşmaya başlar. Doğumda ön etmoid hücreler havalanırken, arka etmoid hücreler sıvıyla doludur. Arka etmoid hava hücreleri ilerleyen yaşla birlikte pnömatize olur ve hava bu hücrelerdeki sıvının yerini alır. Oluşumu tamamlanan son hava hücreleri agger nasi ve bulla hücreleridir (9).

Labirentin içinde, psödostratifiye silyalı kolumnar epitelyumla kaplı etmoid hava hücreleri bulunur. Etmoid hava hücreleri medial olarak nazal kavite, lateral olarak lamina papyracea ve superiorda fovea etmoidalis ile sınırlanmıştır. Orta konkanın bazal laminası etmoid hücreleri ön ve arka bölümlere ayırır. Ön hücreler orta meatusa boşalır ve arka hücreler üst meatusa boşalır. Etmoid hücre sayıları kişiden kişiye değişir; ancak, genellikle yedi küçük ön hücre ve dört büyük arka hücre bulunur (9).

Karmaşık etmoidal labirent, embriyolojik öncüllere dayalı bir dizi lamel haline getirilebilir. Bu lameller eğik olarak yerleşmiştir ve birbirlerine paralel uzanırlar. İlk lamella, unsinat çıkıntısıdır. İkinci lamella, etmoid bullaya karşılık gelir. Üçüncü lamella, orta konkanın bazal lamellası olarak da bilinir. Dördüncü lamella, üst konkadır.

Agger nasi hücresi, ön etmoid hücrelerin en anteriorunda kalan hücredir ve neredeyse tüm hastalarda saptanmasıyla anatomik olarak değişmez hücrelerden biridir. Orta konkanın lateral duvara tutunmasının anterosuperiorunda bulunur. Agger nasi hücresinin arka duvarı, frontal recessin ön duvarını oluşturur bu nedenle frontal sinüs cerrahilerinde önemli bir hücredir (10)

Etmoid bulla, infundibulumun üzerindeki ön etmoid hücrelerin en büyüğüdür. Anterior etmoid arter, bu hücrenin çatısı üzerinde seyreder.

Bazı etmoid hücreler komşu sinüslere doğru pnömotize olur ve onların drenajını etkileyebilir. Örnek olarak ; maksiller sinüs içerisine infraorbital/Haller hücresi, sfenoid sinüs içerisine sfenoetmoid/Onodi hücresi, frontal recess içerisine supraorbital hücre verilebilir.

Etmoid çatının yüksekliği hastalar arasında ve aynı hastada her iki taraf arasında değişebilir. Bir hastada etmoid çatı yüksekliği asimimetrik olduğunda, FESS sırasında intrakraniyal penetrasyon riski daha yüksektir, cerrahi sırasında dikkat etmek gerekir (10).

Etmoid hava hücrelerinin kanlanması, oftalmik arterden dallanan etmoidal arterler aracılığıyla sağlanır. Ön etmoidal arter, anterior lacrimal krestin 24 mm arkasındaki ön etmoid foramene girer ve ön etmoid hava hücrelerini besler. Arka etmoidal arter, anterior lacrimal krestin 36 mm arkasındaki arka etmoid foramene girer ve arka etmoid hava hücrelerini besler. Venöz drenaj, arterlere eşlik eden ve aynı adlandırılmış venler aracılığıyla üst oftalmik vene veya pterigopalatin pleksusa

gider. Ön etmoid hücrelerin lenfatik drenajı, submandibular nodlara; arka etmoid hücreler ise retrofaringeal nodlara drene olur. İnnervasyon; oftalmik sinirin (V1) ön ve arka etmoid dalları ve maksiller sinirin (V2) arka nazal dalı aracılığıyla gerçekleşir (9).

2.1.3.2. Maksiller Sinüs Anatomisi, Kanlanması ve İnnervasyonu

Maksiller sinüs, gebeliğin üçüncü haftasında gelişmeye başlar. Gebeliğin on ikinci haftasında, middle meatal groovedan ektodermal bir invaginasyon olarak oluşur ve doğumda yaklaşık 7x4x4 mm boyuta ve 6 ila 8 mL hacme sahiptir. Maksiller sinüs uterus içerisindeyken sıvıyla doludur; ancak, doğumdan sonra, yaşamın ilk 3 yılında ve daha sonra 7 ila 12 yaşları arasında bifazik hızlı büyümeyle uyumlu olarak pnömatize olur. 12 yaşına gelindiğinde, sinüs burun boşluğunun tabanı ile aynı hizaya gelir; ancak, yetişkinlikte daha fazla pnömatizasyon meydana geldikçe, yetişkin azı dişlerinin sürmesiyle, sinüsün tabanı burun boşluğunun tabanından yaklaşık 1 cm aşağıya iner (9).

Maksiller sinüs, maksiller kemikte bulunan piramidal pnömatik bir boşluktur. Maksiller sinüsün yetişkinlerde boyutu yaklaşık 15 mL'dir ve bu onu en büyük paranasal sinüs yapar. Ön duvarı, maksiller kemiğin facial yüzeyine karşılık gelir ve 3 nirengi noktası vardır; canine fossa, infraorbital foramen ve oluk. İnfraorbital foramen, orbitanın alt kenarının orta noktasından 5 ila 8 mm aşağıda bulunur. Arka duvar, pterigopalatin fossanın da ön yüzeyini oluşturan maksiller tüberositedir. Posterior duvar, pterigopalatin fossanın içeriğiyle yakından ilişkilidir

ve buna pterigopalatin ganglion ve maksiller arter, ven ve sinirin çeşitli dalları dahildir.

Orbita tabanı, maksiller sinüsün çatısını oluşturur. İnfraorbital arter ve sinir bu duvardan geçer ve infraorbital oluğa girer. Medial duvar maksiller sinüsü nazal kaviteden ayırır. Medial duvarın alt kısmında maksiller sinüsün ostiumu bulunur. Sinüs tabanı olarak bilinen inferior duvar, yalnızca ince bir kompakt kemik tabakasıyla ayrıldığı posterior diş apeksleriyle yakından ilişkilidir (10).

Maksiller sinüs zengin anastomozlara sahiptir ve arteriyel beslenmesini infraorbital, sfenopalatin, posterior lateral nazal, fasiyal, büyük palatin ve posterior superior alveolar arterlerden alır. Maksiller sinüsten venöz dönüş ön tarafta facial ven , arkada ise pterigoid pleksus ve internal juguler vene drene olan kavernöz pleksus aracılığıyla gerçekleşir. Maksiller sinüsün innervasyonunu sağlayan sinirler ; anterior superior, middle superior ve posterior superior alveolar sinirlerdir. Lenfatik drenaj infraorbital foramen aracılığıyla submandibular lenf sistemine gerçekleşir (9).

2.1.3.3. Frontal Sinüs Anatomisi , Kanlanması ve İnnervasyonu

Frontal sinüs, gelişimi en geç başlayan ve doğumda var olmayan sinüstdür. Yaşamın ilk yılında frontal kemiğin primer pnömotizasyonu oldukça yavaş seyreder. Sekonder pnömotizasyonun başladığı iki yaştan, adolesan çağa kadar hızlı bir pnömotizasyon başlar ve yaklaşık üç yaşından sonra frontal sinüsler BT’de görünür hale gelirler. Sekiz yaşında net seçilebilir hale gelen frontal sinüslerin pnömotizasyonu yaklaşık 18-20 yaşına kadar devam eder (11,12).

Frontal sinüs, orbitanın üstünde ve frontal kemiğin içinde bulunan oldukça değişken, hava dolu bir anatomik yapıdır. Şekli ve boyutu iklime ve etnik kökene bağlıdır ancak yetişkinlerde çoğunlukla piramidaldir ve hacmi 4 ila 7 mL'dir. Frontal sinüs, frontal septum tarafından 2 boşluğa bölünür.

Frontal recess, frontal sinüsün drene olduğu boşluktur ve frontal beak'ın (frontal kemiğin nazal procesi) arkasında bulunur. Sınırlarını önde agger nasi hücresinin posterioru, lateralde lamina papyracea ve medialde orta konka oluşturur. Frontal recess, bireylerin yarısından fazlasında orta meatusa ; geri kalanında etmoid infundibulumuna açılır.

Frontal infundibulum, frontal sinüs ile frontal recess arası geçiş bölgesidir. Frontal sinüsün tabanında konik olarak daralan alandır, agger nasi hücrelerinin üstündedir ve frontal recess'e boşalır. En dar alanı ostium olarak bilinir.

Frontal sinüs drenaj yolağı sıklıkla bu yolağı daraltan, *frontal recess hücreleri* olarak adlandırılan çeşitli anterior etmoid hücreler tarafından engellenebilmektedir. Frontal hücreler recess anteriorunda agger nasi üzerinde yerleşik iken suprabullar, supraorbital ve frontobullar hücreler recess posteriorunda yerleşiktir. Bunlarla ilgili patolojilerde frontal sinüs drenaj yolağı tıkanıp sinüs drenajında sorun yaşanabilir (10).

Oftalmik arterden ayrılan supraorbital ve supratroklear arterler, frontal sinüsün arteriyel beslenmesini oluşturur. Üst oftalmik ven, venöz drenajını sağlar. Supraorbital ve supratroklear sinirler (V1) tarafından innerve edilir (9).

2.1.3.4. Sfenoid Sinüs Anatomisi, Kanlanması ve İnnervasyonu

Sfenoid sinüs, gebeliğin üçüncü ayında gelişir. Bu süre zarfında, burun mukozası kıkırdaklı burun kapsülünün arka kısmına doğru invaginasyona uğrayarak kese benzeri bir boşluk oluşturur. Bu kıkırdağı çevreleyen duvar, fetal gelişimin sonraki aylarında kemikleşir. Daha sonra, yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında, kıkırdak rezorbe olur ve boşluk sfenoidin gövdesine bağlanır. 2 yaşından itibaren radyografilerde tanımlanabilir. Yaşamın altıncı veya yedinci yılında, sfenoid sinüsün pnömatizasyonu ilerler. On iki yaşına gelindiğinde, pnömatizasyon, ön klinoitlerin ve pterigoid çıkıntının pnömatizasyonu ile tamamlanır.

Sfenoid sinüs en posteriorda ve merkezde sfenoid kemik içinde yerleşmiş olan paranasal sinüstür. Posterior ve süperiorda sella turcica ile ilişkidir. Yetişkinlerdeki hacmi 0,5 ila 8 mL arasındadır.

İnternal karotid arter ve optik sinir dahil olmak üzere birkaç önemli yapı sfenoid sinüsle yakından ilişkilidir. Karotid arter, sinüsün lateral duvarına bitişik olarak yer alır ve hastaların %25'inde bu alanda dehisandır. Optik sinir anteroposterior doğrultuda sfenoid sinüs çatısında girinti oluşturarak ilerler ve %4 hastada bu alanda dehisans izlenir. Sfenoid sinüs ayrıca kavernöz sinüse ve hipofiz bezine bitişiktir.

Sfenoid sinüs pnömatizasyonu , sella turcica ile konumuna bağlı olarak konkal, pre-sellar ,sellar ve post-sellar olarak sınıflandırılmıştır (10).

Ostiumu sfenoetmoid recess'e drene olur . Bu açıklık sfenoid sinüs anterior duvarında, yükseklik olarak değişken olmakla birlikte ortalama duvarın orta seviyesi ile $\frac{2}{3}$ 'lük kısmı arasında, üst konka posteromedialinde bulunur. Ostiumun seviyesi her zaman maksiller sinüs çatısının seviyesinden daha alt seviyededir (13).

Arteriyel beslenmesini sfenopalatine arter oluşturur ; venöz drenaj ise maksiller ven aracılığı ile yapılır. Sfenopalatin sinir, sfenoid sinüsün innervasyonunu sağlar (10).

2.1.4. Nazal Kavite Fizyolojisi

Nazal kavite, burun septumunun her iki tarafında bulunan 2 hava dolu boşluktan oluşur. Üç konka, kavitenin her iki tarafını böler. Konkalar bez açısından zengindir ve bol miktarda kan teminine sahiptir. Nazal kavitenin temel işlevleri; solunuma yardımcı olmak, dış parçacıklara ve alerjenlere karşı savunma yapmak ve koku almayı sağlamaktır.

Nazal kavitenin geniş, nemli yüzey alanı, akciğerlerdeki oksijen değişiminden önce solunan havanın kalitesini ayarlamak için ideal bir yerdir. Nazal mukus ve epitel hücrelerin siliaları özellikle inflamasyon zamanlarında dış partiküllerin tutulmasını sağlar. Nazal döngü, konjesyon ve dekonjesyondaki değişikliklerin yarattığı iki nazal hava yolu arasındaki fizyolojik bir direnç değişimidir ve solunum savunmasına yardımcı olabilir (14).

Solunum özelliği; hava solunduğunda, nazal kavite havayı oksijen değişimi için hazırlayarak solunuma yardımcı olur. Kavitenin dar yapısı nedeniyle, solunan

hava hızla zengin kan kaynağına sahip geniş bir mukozal yüzey alanına doğru girer. Bu süreç, solunan havanın akciğerler için daha uygun sıcaklığa hızla alışmasını kolaylaştırır. Nemlendirme, hassas solunum için ve koku epitelinin korunması için gereklidir (14).

Havanın nazal kaviteden geçişi oluşturulan basınç farkı tarafından belirlenir. İnspirasyon ile oluşan intranazal negatif basınç ile hava akımı dış ortamdan nazal kaviteye doğru gerçekleşir. İnspire edilen havanın büyük bir kısmı inferior konkanın üzerinden orta meatustan geçerek ilerler. En yüksek hava yolu direnci internal nazal valv bölgesinde karşımıza çıkar(15).

Savunma özelliği; Mukus salgıları, solunum sırasında nazal kaviteye taşınan parçacıkları ve antijenleri hapseder. Patojenler bu salgılarda, patojenlerin konak epiteline yapışmasını önleyen ve böylece invazyonu engelleyen salgısal IgA dimerleri tarafından bağlanırlar. Mukus ayrıca alerjik cevapta rol oynayan ve tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabilen IgE de içerebilir. Nazal mukoza epitelindeki siller, mukusta hapsolmuş patojenleri akciğerlerden uzaklaştırmak amacıyla vücuttan atar. Burun mukozasındaki normal bakteri florası, istilacı bakterilerle alan ve besin için rekabet ederek invazyona karşı koruma sağlar (14).

Olfaksiyon özelliği; Hava nazal kaviteye girdiğinde, konkalar hava akışının bir kısmını kavitenin daha yüksek bölgelerine yönlendirir. Olfaktör kleft, kavitenin çatısında, kribriform plakanın yanındadır. Burada bulunan koku alma reseptörleri, inhalasyon sırasında buruna taşınan koku maddelerine bağlanır ve olfaktör kortekse ve diğer beyin bölgelerine sinyaller gönderir. Koku alma duyusu, yakındaki

tehlikeyi veya besin kaynaklarını belirlemeye yardımcı olur ve ruh halini ve cinselliği etkiler .

2.2. Rinosinüzitler

Rinosinüzitler, burun ve paranasal sinüs mukozasının inflamasyonu ile karakterize geniş bir hastalık grubudur. Sonuncusu 2020’de yayınlanan Rinosinüzit ve Nazal Polipler üzerine Avrupa Durum Raporu’nda (EPOS 2020) rinosinüzit tanı kriterleri belirlenmiştir. Buna göre yetişkinlerde rinosinüzit tanısı koymak için; en az biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior veya posterior nazal akıntı) olmak üzere, yüz ağrısı, yüzde basınç hissi ve koku almada azalma veya kayıp belirtilerinden iki veya daha fazlası olmalıdır. Ayrıca inflamasyon, endoskopik muayene bulguları veya görüntüleme bulguları ile gösterilmelidir. Endoskopik muayenede nazal poliplerin görülmesi, başlıca orta meatustan kaynaklanan mukopürülan akıntı görülmesi, başlıca orta meatusta ödem ve mukozal obstrüksiyon tespit edilmesi rinosinüzit tanısını desteklemektedir. Bilgisayarlı tomografide ise, osteomeatal kompleks ve/veya sinüslerde mukozal değişikliklerin görülmesi gerekmektedir. Çocuklarda, yetişkinlerden farklı olarak rinosinüzit tanı kriterleri arasında hipozmi ve anozminin yerine öksürük yer almaktadır (1)

Rinosinüzitler, belirti süresinin uzunluğuna göre akut ve kronik rinosinüzit olmak üzere temelde iki gruba ayrılır. Belirtilerin 12 haftadan kısa sürmesi halinde hastalık akut rinosinüzit olarak adlandırılır. Belirtilerin 12 haftadan uzun sürmesi halinde hastalık kronik rinosinüzit olarak tanımlanır. KRS, polipli ve polipsiz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Polipli kronik rinosinüzit tanısı koyabilmek

için, KRS tanı kriterlerinin yanı sıra endoskopik muayenede nazal poliplerin varlığı izlenmelidir(1).

Paranasal sinüslerin sağlıklı işleyişini sürdürebilmesi için ostiumların açık olması, mukosiliyer temizleme mekanizmasının düzgün çalışması ve sekresyon yoğunluğunun normal seviyede bulunması gerekmektedir. Bu üç unsurdan herhangi birinin bozulması, sinüs fonksiyonlarının aksamasına yol açarak ostiumların tıkanmasına, sekresyonların birikmesine ve inflamasyonun gelişmesine sebep olur. Sinüs ostiumları tıkanıldığında, bakterilerin çoğalması için elverişli bir ortam oluşur. Bunun sonucunda sinüs içinde oksijen miktarı azalır ve negatif basınçlı bir alan meydana gelir. Bağışıklık sistemi, bu duruma tepki vererek inflamatuvar mekanizmaları devreye sokar ve bölgedeki konjesyon artar. Sinüs ortamında düşük pH'lı ve anaerob bir yapı gelişir. Bu süreç mukozal hasara, siliyer fonksiyon kaybına ve mukosiliyer temizleme mekanizmasının daha da bozulmasına neden olur. Zamanla bu durum, sekresyon birikimine, mukoza kalınlaşmasına, ödem gelişimine ve kronik hastalık sürecine zemin hazırlar (16).

2.3. Nazal Polipozis

Nazal polipozis, nazal kavite ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamasyonu sonucunda gelişen çoğunlukla bilateral ve etmoid sinüsten kaynaklı kavite lümenine doğru gelişen benign mukozal lezyonlar ile karakterize kronik sinüzit çeşididir.

2.3.1. Epidemiyoloji ve Predispozan Faktörler

Nazal polipozisli kronik rinosinüzit (KRS-NP), önemli morbidite ile ilişkili kronik bir inflamatuvar durumdur. KRS-NP'nin genel popülasyonun %1-4'ünü ve kronik rinosinüzitli (KRS) hastaların %25-30'unu etkilediği tahmin edilmektedir. KRS-NP, belirgin burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, koku kaybı ve akıntı gibi uzun vadeli semptomlara neden olabilir ve bunların hepsi hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Genellikle orta yaşta görülen bir durum olan ve ortalama başlangıç yaşı 42 olan KRS-NP tipik olarak 40-60 yaşlarında teşhis edilir (17).

Nazal polipozun (NP) kesin nedeni bilinmemektedir, ancak alerji, astım, enfeksiyon ve aspirin duyarlılığı yetişkinlerde bu karmaşık refrakter hastalıkla ilişkilendirilmiştir. NP gelişiminde rol oynayabilecek inflamatuvar mediatörler arasında IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri, CCL24 ve CCL26 kemokinleri bulunur. Ayrıca, mikrobiyal kolonizasyon, Alternaria türleri ve Staphylococcus aureus dahil olmak üzere NP gelişimine katkıda bulunur. NP, kistik fibrozis gibi alerjik olmayan bozukluklardan da kaynaklanabilir. KRS-NP, NP'si olmayan hastalara göre daha şiddetli semptomlarla ilişkilidir (17).

Nazal polipozis ve kronik rinosinüzit hastalarında yapılan çalışmaların sistematik literatür taramasını yapan bir çalışmada, genel popülasyonda KRS-NP prevalansı altı çalışmada bildirilmiş. Güney Kore'de prevalans genel popülasyonun %2,5-2,6'sı olarak bildirilmiş(18–20) ve bu oran Birleşik Devletler için bildirilen orandan (%1,1) daha fazla olarak bulunmuş (21). KRS-NP erkeklerde (%3,2-3,7)

kadınlara (%2,0-3,3) göre daha yaygın olarak görülmüş ve en yüksek prevalans 60-69 yaş grubunda gözlenmiş (18,22). NP prevalansının Birleşik Devletler'de KRS'li popülasyonun %6,1-31'i ve Danimarka'da KRS'li popülasyonun %24'ü olduğu bildirilmiştir(17,23,24).

KRS-NP insidansını araştırmak için yapılan çalışmada,Pensilvanya'daki 31 ilçeli bir bölgedeki toplum uygulama klinikleri ve hastanelerinde 2007 ile 2009 yılları arasında, bölgede bildirilen ortalama 100.000 kişi-yıl 83 vaka olarak tespit edilmiştir(25).

Nazal polipozis risk faktörleri için yapılan araştırmalarda; astım, gen polimorfizmleri ve yaşlanma, KRS-NP geliştirmesinde en sık bildirilen risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyeti, sigara kullanımı, alerji, tütün kullanımı, kronik bronşit, aspirin intoleransı, meslek (örn. itfaiyeci), yüksek serum sitokin IL-5 veya IL-13 konsantrasyonları, düşük eğitim seviyeleri, obezite, düşük S100A8/9 (kalprotektin) protein konsantrasyonları, KRS-NP'li birinci veya ikinci derece akrabalar, daha yüksek Lund-Mackay skoru (LMS) ve yüksek doku ve kan eozinofil sayıları yer aldı (17).

Pete S. Batra'nın refrakter kronik rinosinüzitte komorbiditelerin ve objektif parametrelerin analizini yaptığı çalışmada, polipozisli KRS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek astım,inhalan alerjisi ve ASA duyarlılığı olasılığı tespit etti (26). Başka bir çalışmada nazal polipozisli hastalarda astım görülme sıklığı Larsen ve ark tarafından yapılan bir metanalizde ortalama %30 bulunmuştur (27). Yine aynı çalışmada NP'li kadınların astım olma sıklıkları daha yüksek

izlenmiştir. Astım ve NP birlikte görülen hastaların %69'unda önce astım ortaya çıkmaktadır. Kalan hastaların %10'unda astım ve NP eş zamanlı olarak tanı alırken, geri kalan hastalarda öncelikle NP ortaya çıkmaktadır (27).

Allerjik ve nonallerjik rinitin astım ve nazal polipozis ile ilişkisini araştıran araştırmada alerjik olmayan rinit ve nazal polipozis aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulundu, ancak alerjik rinit de dahil edildiğinde bu ilişki artık mevcut değildi. Astım, alerjik ve alerjik olmayan rinitte eşit sıklıkta idi, ancak polipozisli hastalarda daha sıklıkla. Aspirin duyarlılığı, rinitin alerjik veya alerjik olmayan doğasından bağımsız olarak nazal polipoziste daha sıklıkla. Nazal polipozis, astım ve astım aile öyküsünün pozitif olmasıyla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir, rinitin alerjik etiolojisinden kısmen bağımsız olarak bulunmuştur (28).

Nazal polipozis, aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaç duyarlılığı olan hastalarda görülebilir. Bu durum ilk olarak 1922'de Widal ve ark. tarafından tanımlanmıştır (29). Ancak daha sonra Samter ve ark. tarafından yapılan klinik çalışmalar ile aspirin duyarlılığı, NP ve astımın birlikte görüldüğü tipik triad Samter triadı olarak tanımlanmıştır(30). Kim ve ark. tarafından yapılan 208 hastalık bir çalışmada samter triadı görülme sıklığı %4,8 olarak izlenmiş olup bu grubun belirgin olarak yüksek tekrarlayıcı cerrahi ihtiyacı olduğu görülmüştür (31).

2.3.2. Patofizyoloji

2.3.2.1. Mikrobiyal Kolonizasyonun Potansiyel Rolü

KRS-NP'li hastaların üst solunum yolları veya sinüslerinin sıklıkla kronik olarak mantar ve bakterilerle kolonize olduğu ve bu patojenlerin KRS-NP patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği iyi belgelenmiştir (32). Bu kolonizasyonu açıklayabilecek çok sayıda varsayımsal mekanizma olmasına rağmen, bu patojenlerin birikiminin KRS-NP'nin ana nedeni mi yoksa altta yatan inflamatuvar hastalık mekanizmasına olan etkisi mi olduğu henüz net değildir (33).

Ponikau ve arkadaşları tarafından tüm KRS patolojilerinin ana nedeni olduğu düşünülen bir mantar hipotezi öne sürülmüştür (34,35). Kısaca, alternaria ve diğer mantar türlerine maruz kalmanın ve bunlar tarafından kolonizasyonun, epitel hasarı ve adaptif bağışıklık tepkilerinin aktivasyonu dahil olmak üzere KRS'nin birçok temel özelliğini yönlendirebileceği öne sürülmüştür. Ancak, mantarların AFRS'li hastalar gibi bir grup hastada rol oynayabilmesine rağmen, KRS'li hastaların çoğunda merkezi bir rol oynamadığı ortaya çıkmıştır (32).

Staphylococcus aureus (SA), KRS-NP' de çok sayıda araştırmanın odak noktası olan bir diğer patojendir. Birçok araştırmacı, SA ve süperantijenlerinin, atopik dermatitte belirlendiği gibi, KRS-NP patogenezinde kritik bir rol oynadığına inanmaktadır (36,37). Süperantijenler; geleneksel antijenlerin gerektirdiği peptit işlemden ve MHCII tanıma mekanizmalarından bağımsız olarak, V β bölgesi aracılığıyla T hücre reseptörlerinin büyük bir kısmına bağlanma kabiliyetleri nedeniyle, çok sayıda T hücrelerini aktive etme potansiyeline sahiptir. NP'de yüksek

süperantijen bağlayıcı T hücre seviyeleri akış sitometrisi ile tanımlanmıştır (38,39) ve KRS-NP'li bazı hastaların NP'lerinde süperantijene özgü IgE olduğu gösterilmiştir (40,41). Bu veriler, SA'nın KRS-NP'li hastaların kronik inflamatuvar yanıtında en azından bir miktar rol oynadığını göstermektedir (33).

2.3.2.2. Hava Yolu Epitel Hücresindeki Bağışıklık Fonksiyonlarındaki Kusurlar

Hava yollarının epitel tabakası, yabancı antijenlere karşı birinci savunma hattını sağlar ve alttaki doku mukozasının homeostazını korumak için kritik öneme sahiptir. KRS-NP'li hastaların sinonazal epitel bariyerindeki kusurlar da belgelenmiştir (42–45). Bunlar arasında sıkı bağlantı proteinlerinin azalmış ekspresyonu veya yanlış yerleşimi ve artmış epitel geçirgenliği yer alır. Bugüne kadar, IL-4 ve IL-13 gibi tip 2 sitokinlerin sıkı bağlantı fonksiyonunu azaltmada önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (42). Pothoven ve ark. (46), onkostatin M (OSM) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sıkı bağlantıları bozmada ve epitel geçirgenliğini artırmada rol oynayabileceğini göstermiştir. Bariyer fonksiyonundaki bu kusurlar, submukozaya yabancı antijenlerin akın etmesine izin vererek ve burada inflamatuvar bir yanıtı tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir KRS-NP patogenezinde kritik bir rol oynayabilir (33).

Hava yolu epitel tabakasının lümen antijenleri ve patojenik organizmaların alttaki dokuyla etkileşimini önlemek için kullandığı bir diğer mekanizma, mukus üretimi ve antijenlerin siller tarafından temizlenmesidir. Bu mekanizmanın KRS-NP'de kusurlu olduğu görülmektedir (47). Mukusun aşırı üretimi, sillerin antijenleri

ve kalıntıları etkili bir şekilde temizlemesini zorlaştıran hava-yüzey sıvı seviyelerinde dengesizliğe yol açabilir. Bu, lümende inflamasyona katkıda bulunabilen yabancı antijenlerin birikmesine neden olabilir(48–50). KRS-NP'de değişen ve mukus üretiminde işlev bozukluğuna neden olabilen moleküllerden bazıları, çeşitli elektrolitlerin emilimini veya atılmasını ve mukus örtüsünün uygun jel fazının korunmasını etkileyebilen pendrin, periostin ve PLUNC ailesi üyelerini içerir (48).

Hava yolu epitel hücreleri, potansiyel patojenlerin tanınması, bu mikropların öldürülmesi ve altta yatan mukozadaki bağışıklık hücrelerini potansiyel tehlike konusunda uyarmak için önemli olan toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi tanıma reseptörlerine sahiptir(51). Birkaç grup, KRS-NP ile ilişkili bu önemli reseptörlerin ekspresyonunda kusur olup olmadığını belirlemeye çalışmak amacıyla NP'li hastaların polip dokularındaki ve epitel hücrelerindeki TLR ifadesini değerlendirdi. Ne yazık ki, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar genellikle çelişkilidir ve TLR sinyallemesinin NP patogenezindeki rolüne ilişkin net bir sonuç ortaya çıkmamıştır. Örneğin, bazı çalışmalar TLR2, TLR4, TLR7 ve/veya TLR9'un artmış ekspresyonunu bildirirken (52–55), diğerleri TLR ekspresyonunda kontrollerle karşılaştırıldığında aynı moleküllerin ekspresyonunda değişiklik bulamamıştır (56,57). Sonuç olarak, bazıları artmış TLR ekspresyonunun komensal mikroplara gereksiz inflamatuvar yanıtları tetikleyerek NP patogenezinde katkıda bulunabileceğini öne sürerken, diğerleri TLR ekspresyonunun azalmasının patojenik organizmaları uygun şekilde kontrol edemeyerek hastalığa katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir.

Hava yolu epitel hücrelerinin bir diğer önemli bağışıklık fonksiyonu, güçlü antimikrobiyal peptitler üretme kabiliyetleridir. Bu peptitler, spesifik patojenleri doğrudan öldürmek veya inflamatuvar bir tepkiyi indüklemek için işlev görebilir. Birkaç antimikrobiyal peptit ailesinin hava yolu epitel hücreleri tarafından eksprese edildiği ve her birinin kendine özgü bir hedefi ve işlevi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, NP'li hastaların burun lavajında ve dokularında S100A7 ve PLUNC ailesi proteinleri de dahil olmak üzere antimikrobiyal ürünlerin ifadesinde azalma bulunmuştur (48,58,59). Bazı antimikrobiyal ürünlerin üretiminin azalmasının NP'deki submukozal bezlerin sayısındaki genel azalmadan, tip 2 sitokinlerin artan varlığından ve/veya bu peptitlerin bazıları için önemli bir transkripsiyon faktörü olan STAT3'ün aktivasyonundaki kusurlardan kaynaklanabileceği görülmektedir (48,60,61). Sorumlu mekanizmalardan bağımsız olarak, bu anahtar moleküllerin ekspresyonunun kaybı, NP'nin sinonazal epitelinin patojenlere karşı yeterli savunma sağlayamaması durumuna yol açabilir ve bu da lümen içinde patojen birikmesine katkıda bulunabilir.

2.3.2.3. NP'de Sitokin ve Kemokinlerin Değişmiş Ekspresyonu

Eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri ve B hücrelerinin çekimi için önemli olan kemokinlerin hepsinin NP dokularında yükseldiği bildirilmiştir. Eozinofillerdeki büyük artış ve tip 2 inflamasyonu destekleme kabiliyetleri göz önüne alındığında, birçok grup bu hücrelerin NP'de birikmesinden sorumlu mekanizmaları incelemeye odaklanmıştır. Eotaksin 1 (CCL11), eotaksin 2 ve 3 (sırasıyla CCL24 ve CCL26), NP'de oldukça yükseldiği

gösterilen eozinofillerin toplanmasından sorumlu ana CCR3 aktive edici kemokinler arasındadır (62–64).

Pulmoner ve aktivasyonla ilişkili kemokin (PARC; CCL18), tip 2 inflamasyonla ilişkili başka bir kemokindir ve naif T hücrelerini, B hücrelerini ve olgunlaşmamış dendritik hücreleri aldığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, bu önemli kemokinin NP'de de yükseldiği ve M2 makrofaj seviyeleriyle pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir ve bu, NP'de tip 2 yanıtları kolaylaştırmada önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (65).

B hücreleri de dahil olmak üzere lenfositlerin alımı için önemli olan diğer iki kemokinin de NP'de yükseldiği bildirilmiştir. Hem stromal hücre kaynaklı faktör 1'in (SDF-1; CXCL12) hem de B lenfosit kemotaktik maddesinin (BLC; CXCL13) NP'de yükseldiği ve CXCL13'ün NP'deki B hücre belirteçlerinin ekspresyonuyla anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu(66) .

Kanıtlar, çeşitli kemokinlerin oldukça yükseldiğini ve NP'ye kronik tip 2 inflamatuvar yanıtları teşvik edebilen temel bağışıklık efektör hücrelerinin katılımını kolaylaştırmada kritik roller oynayabileceğini göstermektedir. Devam eden inflamasyon sırasında bu kemokinlerin göreceli önemini açıklığa kavuşturmayı amaçlayan çalışmalar, bu molekülleri hedef alan ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu azaltan tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir (33).

Adaptif bağışıklık tepkilerinde ve çeşitli bağışıklık efektör hücrelerinin hayatta kalmasında önemli bir rol oynayan sitokinler de NP'de oldukça yüksektir.

Dupilumab, tip 2 inflamasyonun temel itici güçleri olan interlökin (IL)-4 ve IL-13 sinyalizasyonunu inhibe eden tamamen insan monoklonal bir antikordur ve atopik dermatit ve astımda kullanım için onaylanmıştır. Nazal polipli şiddetli kronik rinosinüzitli hastalarda dupilumab'ın etkinliği ve güvenliğini araştıran çalışmadan dupilumab'ın polip boyutunu, sinüs opaklaşmasını ve semptomların şiddetini azalttığı ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği sonucu elde edildi. Bu sonuçlar, çok az terapötik seçeneği olan şiddetli NP'li hastalar için günlük bakım standardına dupilumab eklemenin faydalarını desteklemektedir (67).

2.3.2.4. Doğal Bağışıklık Efektör Hücreleri

Yukarıda belirtildiği gibi, sitokinler ve kemokinler doku inflamatuvar yanıtlarını başlatmak ve sürdürmek için önemlidir. NP'li hastalarda bu proinflamatuvar medyatörlerin çoğunun artan ekspresyonu göz önüne alındığında, çeşitli doğal bağışıklık efektör hücrelerinin kontrol dokularına kıyasla yükselmesi şaşırtıcı değildir. Bunlara monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve ILC2'ler dahildir.

Takabayashi ve ark. tarafından yapılan son çalışma, NP'de yükselmiş mast hücreleri hakkındaki önceki çalışmaları doğruladı ve ayrıca epitel ile ilişkili mast hücrelerinin hem triptaz hem de karboksipeptidaz A3'ü ifade ettiğini, NP'deki glandüler epitel ile ilişkili olanların ise bu proteazları kimaz ile birlikte ifade ettiğini ortaya koydu. Bu sonuçlar özellikle ilginçtir çünkü kimazın mukus salgılanmasını indüklediği bilinmektedir ve kimaz+ mast hücrelerinin glandüler epitele yakın yerleşimi, NP'de mukusun aşırı üretiminde kritik bir rol oynayabilir(68).

Mast hücreleri gibi, bazofiller de tip 2 bağışıklık tepkilerinde önemli bir rol oynar. Mahdavinia ve ark. tarafından yapılan çalışma (69) bazofillerin NP'de kontrol hastalarının sinüs dokularına kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bazofil düzeyleri NP'de eozinofil düzeyleriyle önemli ölçüde pozitif korelasyona sahipti ve bu da NP'de tip 2 bağışıklık tepkilerinde bu iki önemli efektör hücrenin koordineli bir şekilde ele alınmasını önermektedir.

Eozinofillerin NP dokularında oldukça yüksek olduğu iyi belgelenmiştir. Bu hücrelerin epitel hücrelerine zarar verebilen toksik katyonik proteinler ürettiği bilinmektedir ve bir asırdan uzun süredir NP ile ilişkilendirilmiştir (70,71). Eozinofillerin sadece tip 2 inflamasyona katkıda bulunabilen çeşitli proinflamatuvar moleküller üretmediği, aynı zamanda plazma hücrelerinin uzun vadeli bakımında ve kemik iliğinde antikor üretiminde önemli bir rol oynadığı ve inflamatuvar yanıtlar sırasında T hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (72,73). Tan ve arkadaşları yakın zamanda eozinofillerin NP hastalarında anosmiye daha fazla katkıda bulunabileceğini buldular (yayınlanmamış gözlemler). Sinüslerin koku alma dokusunda eozinofil düzeylerinin artmasının bu hastalarda koku kaybıyla anlamlı derecede pozitif bir korelasyon gösterdiğini gösterdiler. IL-5'e karşı bir antikorun (reslizumab), muhtemelen eozinofil sayısını azaltarak koku kaybının iyileştirilmesi de dahil olmak üzere KRS-NP'de bir miktar etkili olduğu gösterilmiştir (74). Tüm bu veriler, eozinofillerin KRS-NP hastalığında çeşitli yerlerde birçok önemli rol oynadığını ve bu hücreleri özel olarak hedeflemeye odaklanan araştırmaların çok faydalı olabileceğini göstermektedir (33).

İnnate lenfoid hücreler (ILC'ler), yeni tanımlanmış doğal bağışıklık hücresi sınıfıdır. Kemik iliğinde ortak lenfoid progenitör hücrelerden oluşup 3 gruba ayrılırlar. Bu hücreler, CD4+ T hücrelerinin birçok özelliğine sahiptir, ancak bu hücrelerin soy belirteçlerinin ekspresyonundan yoksundurlar ve T hücresi reseptörü gibi adaptif bağışıklık hücresi reseptörlerini eksprese etmezler. Spits ve arkadaşları, grup 2 ILC'lerin (ILC2'ler) kontrol hasta dokusuyla karşılaştırıldığında NP'li hastalarda önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir(75). İsimlerinden de anlaşılacağı gibi, ILC2'ler tip 2 inflamatuvar yanıtlarla yakından ilişkilidir. Bu hücreler büyük miktarlarda IL-5 ve IL-13 üretme kapasitesine sahiptir ve epitel kaynaklı sitokinler IL-25, IL-33 ve TSLP tarafından aktive edilebilirler. Bazı çalışmalar, ILC2'lerin bağışıklık tepkisinin erken aşamalarında çok önemli olabileceğini ve sitokin üretimi ve/veya T hücreleri gibi diğer hücrelerle doğrudan etkileşimler yoluyla tip 2 inflamasyon ortamının gelişimini kolaylaştırabileceğini öne sürmektedir(76,77).

2.3.2.5. Kazanılmış Bağışıklık

Epitel ve doğal bağışıklık efektör hücreleri tarafından NP içinde yaratılan pro-inflamatuvar ortam göz önüne alındığında, adaptif bağışıklık hücrelerinde de yükselmeler olduğuna dair birkaç rapor olması şaşırtıcı değildir. Birçok çalışma KRS-NP'de Th2 hücrelerinin potansiyel rolüne odaklanmıştır ve T hücrelerindeki yükselmeler NP'de iyi belgelenmiştir (32,78,79). NP'de aktive edilmiş T hücrelerinin varlığı patogeneizde birçok önemli rol oynayabilir. Bu hücreler B hücresi yanıtlarının aktivasyonu için önemlidir ve doku içinde pro-inflamatuvar sitokinler üretebilir. Derycke ve ark. tarafından yapılan çalışmada(79),NP ile beraber olmayan KRS ve KRS-NP'nin sinüs dokularından alınan Th hücresi alt

kümelerinin aslında oldukça benzer olduğunu bulmuştur. Bu çalışma, özellikle astımı da olan hastalardan alınan NP dokusunun daha yüksek Th2 hücre seviyelerine sahip olduğunu buldu, ancak aynı zamanda hem NP ile beraber olmayan KRS hem de KRS-NP dokularında IFN- γ , IL-17 ve IL-10 alt kümeleri de dahil olmak üzere sitokin pozitif Th hücrelerinin birçok farklı alt kümesinin olduğunu da gösterdi. Bu veriler, NP dokusu içindeki inflamatuvar ortamın basit bir Th2 yanıtından daha karmaşık olabileceğini düşündürmektedir (33).

T hücrelerine ek olarak, NP'deki B hücrelerinde de önemli yükselmeler birkaç grup tarafından gösterilmiştir (80,81). Bu bulgu, NP'de B hücresi çeken kemokinlerin (CXCL12 ve CXCL13) bildirilen yükselmeleriyle uyumaktadır. NP'deki B hücrelerinin yükselen seviyelerinin yalnızca yeniden dolaşan bellek B hücreleri olmadığı, bunun yerine naif B hücreleri, plazmablastlar ve plazma hücreleri dahil olmak üzere birkaç farklı B hücresi alt kümesini temsil ettiği ortaya çıkmıştır (80,81). NP'deki lokal B hücresi yanıtının, lenf düğümlerinde ve dalakta meydana geldiği bilinen ektrafoliküler yanıtla benzer olabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır (80). Bu hipotezi desteklemek için, NP'de ektrafoliküler B hücresi yanıtlarının gelişimi için kritik olan Epstein-Barr virüsü kaynaklı protein 2'nin (EBI2) ekspresyonunun, kontrol sinüs dokusuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu bulunmuştur. B hücreleri immünoglobulin ürünlerinin yanı sıra KRS-NP patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. T hücreleri için antijen sunan hücreler olarak hareket edebilir ve pro-inflamatuvar sitokinler salgılayabilirler.

Yerel olarak üretilen antikorların KRS-NP patogenezeine doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı belirsizdir. Gevaert ve arkadaşları, KRS-NP'li küçük bir hasta kohortunda, anti-IgE antikor omalizumab'ın plaseboya kıyasla etkilerini araştırdılar. Omalizumab ile tedavinin, plaseboya kıyasla nazal polip skorunu ve çeşitli yaşam kalitesi ölçümlerini önemli ölçüde azalttığını buldular ve bu da IgE'nin bazı hastalarda KRS-NP patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (82).

2.3.2.6.Doku Yeniden Modellenmesi

Ödemli stromal doku ve psödokist oluşumu NP'nin ortak özellikleridir ve albumin gibi plazma proteinlerinin tutulmasının NP'nin büyümesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (32). Takabayashi ve ark. tarafından yapılan çalışma (83,84), NP oluşumunu yönlendirebilecek mekanizmalar hakkında bazı içgörüler sağlamıştır. Bu çalışma, fibrinin ve pıhtılaşma kaskadının başlatıcısı olan Faktör XIII-A seviyelerinin her ikisinin de NP'de önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuştur. Dahası, fibrinin parçalanmasında rol oynayan önemli bir enzim olan doku plazminojen aktivatörü (tPA) seviyelerinin ve fibrin parçalanmasının bir belirtecinin (D-dimerler) NP'de azaldığını bulmuşlardır. Önemli olarak, Faktör XIII-A'nın tip 2 inflamatuvar koşullar altında geliştiği ve NP'de yükselen M2 makrofajlar tarafından üretildiği ve tip 2 sitokinlerin varlığında in vitro epitel hücrelerinde tPA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(84).Bu veriler, NP içindeki tip 2 inflamatuvar ortamın NP'nin yeniden şekillenmesine ve büyümesine ve ayrıca dokunun kronik inflamatuvar durumuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (33).

2.3.3. KRS-NP'de inflamasyon

Son alışmalar kronik rinosinüzitte inflamasyonun çok heterojen olup temelde 3 inflamatuvar tipe ayrılabilceğini önermektedir. T1 endotipi, T1 sitokini olan IFN- γ yükselmesi, T2 endotipi; eozinofili ve T2 sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yükselmesi ; T3 endotipi, nötrofili ve IL-17A dahil T3 sitokinlerinin yükselmesi ile birlikte görülür (85).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma, endotipler ve klinik sunumlar arasındaki ilişkileri açıkladı ve T2 endotipinin koku kaybı, astım komorbiditesi ve nazal polipozis ile ilişkili olduğunu, T3 endotipinin ise intraoperatif irin varlığı ve enfeksiyonla ile ilişkili olduğunu gösterdi (86).Ancak, endotip ile ilişkili çalışmaların çoğu yakın zamana kadar sadece iki ana endotipi, eozinofilik (T2) ve T1 ve T3 (nötrofili) dahil olmak üzere birkaç alt endotip içeren eozinofilik olmayan (T2 olmayan) olarak ayırıyordu (85).

Th2 hücreleri, ILC2'ler ve mast hücreleri tarafından üretilen IL-4, IL-5 ve IL-13 dahil olmak üzere tip 2 sitokinler T2 KRS-NP'de önemli roller oynar. IL-5 öncelikle eozinofilide rol oynar ve NP'lerde plazma hücrelerinin aktivasyonuna katılır. İnterlökin-4 ve IL-13, IgE yanıtları, epitel bariyer disfonksiyonu, mukus üretimi, yeniden şekillenme ve fibrin birikimi dahil olmak üzere NP'lerdeki birçok önemli faktörü kontrol eden temel faktörlerdir (87).

Patojenler ve çevresel faktörler, doğal bağışıklık sitokini olan TSLP'yi indükleyen nazal epitel hücrelerini aktive eder. Bazı alışmalar ayrıca IL-25 ve IL-

33'ün de yükseldiğini tespit etmiştir. TSLP ve PAMP'ler, DC'leri naif CD4+ T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasını indüklemek için uyarır. Bu sitokinler ayrıca T2 sitokini üretmek için ILC2'leri, patojenik Th2 hücrelerini ve mast hücrelerini aktive eder. IL-4 ve IL-13, bariyer disfonksiyonunu, mukus üretimini, eozinofil toplanmasını ve IgE aracılı reaksiyonu indüklemek için epitel hücrelerini, makrofajları ve B hücrelerini aktive eder. Epitel disfonksiyonu ayrıca eozinofillerin ve nötrofillerin aktivasyonu ile kontrol edilir. Mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki antijen/IgE/IgER kompleksleri degranülasyonu indükler, histamin ; vasküler sızıntı ve doku hasarına neden olan enzimler dahil olmak üzere önceden depolanmış molekülleri serbest bırakır. Plazma sızıntısı, M2 makrofajlarından salınan FXIIIA tarafından çapraz bağlanma ve epitel hücrelerinde tPA'nın azalması yoluyla NP'lerde fibrin birikimini tetikler. IgG ve otoantikorların birikmesi, komplamanların ve nötrofillerin aktivasyonunu indükler(85).

T1 aracılı inflamasyon esas olarak Th1 hücreleri, CD8+ T hücreleri ve NK hücrelerinin birikimi ve aktivasyonu ile tetiklenir ve IFN- γ , T1 bağışıklık hücrelerinin daha fazla toplanmasını, epitel bariyer disfonksiyonunu, fibrin birikimini ve M1 makrofajlarının gelişimini kontrol eden önemli bir sitokindir. M1 makrofajları, inflamasyonu tetiklemek için IL-1 β ve ROS üretir.

T3 aracılı inflamasyon, Th17 hücrelerinin birikimi ve aktivasyonu ile tetiklenir. IL-17, Th17 hücrelerinin ve nötrofillerin toplanmasını indükler. Aktive olmuş nötrofiller, epitel bariyer disfonksiyonunu, inflamasyonu ve doku hasarını indüklemek için OSM, NET'ler, IL-1 β , LTB4 enzimleri ve ROS salgılar. IgG

antikorları ayrıca T2 dışı KRS-NP'de yükselir ve nötrofillerin ve tamamlayıcı yolların aktivasyonunda rol oynayabilir (85).

2.3.4. Tanı ve Evreleme

NP'de tanı; öykü, fizik muayene (özellikle endoskopik nazal muayene), radyolojik değerlendirme ve histopatolojik değerlendirme ile konulur.

Nazal polip hastaları en sık burun tıkanıklığı şikayetiyle başvururlar. Hastalarda hiponazal konuşma, nazal obstrüksiyona bağlı olarak ağız solunumu vardır. Burun akıntısı, geniz akıntısı, yüzde ve baş bölgesinde ağrı, koku almada azalma ve tat duyusunun azalması, horlama ve kronik ağız solunumuna bağlı ağız kokusu semptomları öyküye eşlik edebilir. Nefes alıp verirken polipin nazal pasajı tıkanmasına ve tekrar açılmasına bağlı ses duyulabilir. Hapşırma, burun kaşıntısı, gözlerde sulanma allerjik polipozisi düşündürür. Allerjide burun akıntısı seröz ve kokusuz, enfeksiyon durumunda ise pürülan görünümde ve pis kokuludur (88).

Klinik muayene sırasında, sinüsler üzerindeki şişliğe, kızarıklığa ve cilt değişikliklerine dikkat edilmelidir; hastalarda göz kapağı ödemi bulunabilir. Yüzün orta kısmının kemiklerinde hipoplazi de sıklıkla kronik sinüzite eşlik eder. Kafatasının yüz kısmının muayenesini anterior rinoskopi ve posterior rinoskopi takip etmelidir. Rijit optiklerle her iki burun boşluğunun ve nazofarenksin endoskopisi klinik muayenede altın standarttır(89,90) . Anterior rinoskopide soluk beyaz renkli, şeffaf, jöle kıvamlı kitle gözlenir. Muayenede muhakkak topikal dekonjesyon uygulanmalıdır. Bu hem altta yatan başka bir patolojiyi ekarte eder,

hem de dekonjeste olmayan polibi göstererek tanıya yardım eder. En sık ethmoid bölgede görülseler de orta konka, alt konka, maksiller sinüs kökenli de olabilirler. Genelde bilateral ve birden fazla sayıda olurlar. Nazal polip tek taraflı olduğunda polipi taklit edebilecek diğer patolojiler akılda tutulmalıdır. Bunlar arasında nazal glioma, ensefalosel, anjiofibrom, inverted papillom, maksilla ve ethmoid kanseri, nazofarinks kanseri sayılabilir (88).

Nazal polipoziste hastalığın şiddetini endoskopik olarak evrelenmesi amacıyla da birçok evreleme önerilmiştir. Endoskopik evrelemede poliplerin orta konka ve orta meatusa göre yerleşimleri ve yaygınlığı esas alınmaktadır. Konka hacimlerinin değişkenlik göstermesi, poliplerin hacimlerinin hastaların aldıkları tedavilere göre ve çevresel faktörlerle göre belirgin olarak değişebilmesi endoskopik evrelemenin eksik yönleri olarak karşımıza çıksa da hastalığın yaygınlığı konusunda ilk planda poliklinik koşullarında yapılabilmesi sebebiyle hekimlere oldukça yol göstericidir. Ancak poliplerin yaygınlığının hastaların şikayetleri ile her zaman uyumlu olmadığı unutulmamalıdır.

Tablo 1. Meltzer ve ark. tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi tablosu

Evre 0	Endoskopik olarak polip izlenmiyor
Evre 1	Orta mea ile sınırlı az sayıda polip
Evre 2	Orta meayı işgal eden polipler
Evre 3	Orta mea sınırlarını aşan polipler
Evre 4	Burun boşluğunu tamamıyla dolduran polipler

Tablo 1’de Meltzer ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi görülmektedir(91).

Histolojik olarak nazal polipler yalancı çok katlı kolumnar epitel ile çevrilidirler. Yer yer skuamöz metaplazi görülür. Gevşek ve ödematöz bir stroma vardır. Hem yüzeyel hem de derin tabakalarda tubuloalveolar ve seromüköz glandlar bulunur. Nazal mukozadan farklı olarak nazal poliplerde sensöryal, vazomotor ve sekretomotor innervasyon yoktur. Ayrıca poliplerde açık durumda çok sayıda venül gözlenmesi vasküler sızıntıyı göstermektedir(88).

Nazal polipozis tanısı için düz sinüs röntgeni, sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Röntgenlerin nazal polipozis tanısında sınırlı bir değeri vardır ; çünkü tüm sinüslerin genel opaklığını gösterirler, ancak opak bir sinüsün gerçek doğası gösterilemez (92) . Bu nedenle, düz bir radyografi paranazal sinüsün opaklaşmasına neden olan lezyonun doğasını belirleyemez(93). Bilgisayarlı tomografi taraması nazal polipozis tanısında birincil bir yöntem değildir. Cerrahi tedavinin (özellikle revizyon cerrahisi) düşünüldüğü ve tek taraflı hastalık durumlarında kullanılmalıdır. 2-3 mm direkt koronal kesitli bir BT taraması tanı için ve maksiller ve ön etmoid sinüsler için sınırlı cerrahiden önce yeterlidir, hastalık bazal lamelin ötesine, arka etmoidlere ve sfenoidlere kadar uzanıyorsa, cerrahiden önce optik sinirler ve karotid arterlerin ilişkisini tanımlamak için tam BT (2 mm direkt ve 3 mm aksiyel kesitler) yararlıdır. PNS BT’de nazal kavite ve sinüslerde artmış yumuşak doku dansitesi, ostiumlarda obstrüksiyon, kemiklerde incelme ve destrüksiyon görülebilmektedir. Kemik dokusunun zayıf çözünürlüğü nedeniyle, MRI yalnızca meningesel veya ensefaloseli ayırt etmek ve bir tümörü tutulan

sekresyonlardan ve sekonder inflamatuvar hastalıktan ayırt etmek için tercih edilir (94,95)

Hastalığın evrelemesinde endoskopik evrelemeden daha sık olarak BT'den yararlanılmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş birçok sistem olsa da en sık kullanılan Lund-Mackay skorlama sistemidir. Bu sistemde burun boşluğu sağ ve sol olarak ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Paranasal sinüslerin tomografik olarak opaklaşması temel alınmaktadır(96). Tablo 2’de Lund-Mackay radyolojik evreleme sistemi görülmektedir.

Tablo 2. Lund Mackay radyolojik evreleme sistemi

	Patoloji yok	Kısmi opaklaşma	Total opaklaşma
Ön etmoid hücreler			
SAĞ	0	1	2
SOL	0	1	2
Arka etmoid hücreler			
SAĞ	0	1	2
SOL	0	1	2
Maksiller sinüs			
SAĞ	0	1	2
SOL	0	1	2
Frontal sinüs			
SAĞ	0	1	2
SOL	0	1	2
Sfenoid sinüs			
SAĞ	0	1	2
SOL	0	1	2
Ostiomeatal kompleks	Tıkalı değil	Tıkalı	
SAĞ	0	2	
SOL	0	2	

2.3.5. Tedavi

2.3.5.1. Medikal Tedavi

Tıbbi tedavi bireysel bazda belirlenmelidir. Nazal polipoziste tedavi seçenekleri arasında topikal ve sistemik steroidler, nazal lavaj, antibiyotik tedavisi, antifungal tedavi, antihistaminikler, antilökotrienler ve aspirin duyarsızlaştırma yer alır. Bu uzun listeye rağmen, topikal ve oral sistemik kortikosteroidler medikal tedavinin temelini oluşturur. Diğer yaklaşımlar kortikosteroid tedavisine veya cerrahiye alternatifler sunabilirken, şu anda büyük ölçekli kontrollü çalışmalar eksiktir ve steroidlere uygulanabilir bir alternatif olarak kabul edilmeden önce daha fazla değerlendirme yapılması gerekir (95).

2.3.5.1.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler geniş bir anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir ve nazal polipozun tıbbi tedavisinde en etkili ilaçlardır. Kortikosteroidler hedef dokudaki sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlanır. Etkilerini hem kemotaktik sitokinlerin salgılanmasını azaltarak hem de T hücreleri ve eozinofillerin aktivitesini inhibe ederek gösterirler. Kortikosteroidler hem birincil tedavi yöntemi hem de tekrarlamayı önlemek için ek bir önlem olarak kullanılabilir(97,98).

İntranazal kortikosteroidler; Tedavi edilmemiş nazal poliplerde birkaç ay boyunca topikal kortikosteroid kullanımı, cerrahi müdahaleden kaçınmak ve cerrahi tedaviden sonra (6-12 ay) nüksetmeyi önlemek için terapötik girişimlerde önerilebilir(99).

Topikal burun steroidleri damla veya sprey şeklinde verilir. Büyük poliplere sahip olan bazı hastalar tam burun tıkanıklığı nedeniyle topikal steroidlere yanıt vermez. Burun damlaları orta meatusa daha yüksek dozda ilaç verir ve ilacın sırtüstü pozisyonda uygulanmasının hem rahat hem de etkili olduğu gösterilmiştir (97,98).

Nazal polipoziste topikal steroidlerin etkilerini değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Beklometazon dipropionat (BDP) burun semptomlarında önemli iyileşme sağlamıştır, ancak poliplerin boyutunda önemli bir fark gözlemlenememiştir (100). Budesonidin sadece semptom skorlarını ve polip boyutunu azaltmakla kalmayıp aynı zamanda koku alma işlevini de iyileştirdiği gösterilmiştir (101). Flutikazon propionat (FP) burun tıkanıklığında rahatlama sağlamış ve burundan solunum akışını iyileştirmiştir. Poliplerin boyutu üzerindeki etkisi plaseboya kıyasla anlamlı değildir. Yan etki açısından sadece birkaç burun kanaması vakası bildirilmiştir (102). Mometazon furoatın (MF) burun tıkanıklığını, polip boyutunu, koku alma duyusunu, burundan solunum akışını ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur (103). Bu steroid rejimlerinin etkileri literatürde karşılaştırılmıştır. Ancak bir bileşiğin diğerine göre belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (104).

Topikal kortikosteroid uygulaması nadiren burun kanamasına ve burun septumunun perforasyonuna neden olabilir (105). Uzun süreli steroid kullanımı (>1 yıl) çocuklarda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini etkileyerek büyümeyi baskılamakla suçlanmıştır (106,107).

Genel olarak, topikal kortikosteroid spreyleri polip boyutu ve nazal polipozisle ilişkili burun semptomları üzerinde etkilidir, ancak koku alma üzerindeki etkisi sınırlıdır (97).

Sistemik Kortikosteroidler; poliplerin boyutunu küçültmede, hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı gibi semptomları hafifletmede ve koku alma duyusunu iyileştirmede etkilidir. Genellikle ameliyat öncesi hastayı hazırlamak amacıyla yaygın nazal polipoziste veya özellikle alerjinin eşlik ettiği dirençli vakalarda tercih edilirler. Sistemik kortikosteroidler depo enjeksiyonu şeklinde veya tablet şeklinde oral olarak uygulanabilir. Sistemik kortikosteroid tedavisiyle ilgili standart bir protokol yoktur. Prednizolon, sistemik tedavide en çok tercih edilen kortikosteroiddir. Bazı cerrahlar ameliyattan 10-14 gün önce dozları azaltarak günde 30 mg prednizolon kullanılmasını savunurlar. Sistemik kortikosteroidlerle kısa süreli tedavi, topikal steroidlerle birlikte kullanılabilir. Böyle bir rejim poliplerin boyutunu ameliyattan önce azaltabilir ve topikal tedavinin etkinliği artırılabilir. Bu model etkili bir yöntemdir ve "tıbbi polipektomi" olarak adlandırılmıştır. 14 gün boyunca günlük 50 mg prednizolon kullanımının burun semptomları, polip boyutunun endoskopik bulguları ve MRI skorları açısından plaseboya kıyasla faydalı olduğu bulunmuştur (32,107–109). Oral steroidler, diyabet, hipertansiyon, psikiyatrik bozukluklar, ileri osteoporoz, tüberküloz, glokom ve peptik ülser hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (95).

2.3.5.1.2. Antibiyotik Tedavisi

Sinüs ostiumlarının tıkanması nedeniyle kronik veya tekrarlayan akut sinüzit oluşursa antibiyotik tedavisi kullanılabilir. Tedavi, kistik fibrozda yaygın olan *Staphylococcus* türleri, *Streptococcus* türleri, anaeroblara ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya yönelik olmalıdır. Kistik fibrozda agresif antimikrobiyal tedavinin, kronik sinüzit ve polipoziste cerrahiye olan ihtiyacı azalttığı da bildirilmiştir.

Makrolidlerin etkisinin antimikrobiyal olmaktan ziyade anti-inflamatuar olduğu düşünülmektedir. Makrolidler hem inflammatuar hücrelerin toplanmasında rol oynayan adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu engeller hem de nötrofillerin apoptozunu hızlandırır. Makrolidler nazal lavajdaki IL-8 seviyelerini düşürdüğü ve nazal polip boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir. Roksitromisinin fibrozu inhibe ettiği ve nazal polipozun ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (110). Uzun süreli oral antibiyotiklerin (12 hafta), özellikle makrolidlerin denemeleri, endoskopik sinüs cerrahisine benzer semptomatik ve objektif iyileşme göstermiştir. Gösterilen iyileşme zamanla artar ve makrolidlerdeki anti-inflamatuar reaksiyonlarla ilişkili olabilir (111).

2.3.5.1.3. Antihistaminikler

Antihistaminikler nazal polipoziste ilk tercih edilen ilaç değildir. Ancak polipli bir hasta aynı zamanda mevsimsel veya sürekli alerjik rinitten muzdaripse, alerjene maruz kalma sırasında poliplerin alevlenme riski artar (112). Alerjene maruz kalma, alerjik rinitli nazal polipozis hastalarında semptomları şiddetlendirir.

Bu hastalar özellikle polen mevsiminde alerjenlere maruz kalma sırasında antihistaminiklerden fayda görürler. Plasebo kontrollü bir çalışmada, bir antihistamin olan setirizin hapşırma, burun akıntısı ve tıkanıklıkta önemli bir azalma sağladı, ancak poliplerin boyutunu veya sayısını etkilemedi (113).

2.3.5.1.4. Aspirin Duyarsızlaştırma Tedavisi

Aspirin duyarsızlaştırma tedavisi, aspirinle şiddetlenen solunum yolu hastalığı olan nazal polipozis hastalarındaki semptomları hafifletebilir. Aspirin duyarsızlaştırma sadece sinüzit ataklarının sayısını azaltmakla ve tekrarlama oranlarını düşürmekle kalmaz; aynı zamanda ek cerrahiye olan ihtiyacı da azaltır.

Bir çalışmada aspirine duyarlı hastalara 6 yıla kadar oral yoldan aspirin verildi. Sinüs enfeksiyonlarının ve astım alevlenmelerinin klinik olarak azalması ve burun koku alma duyusunun iyileşmesi hastalar tarafından deneyimlendi. Ayrıca, sinüs ve polip ameliyatlarının sayısı belirgin şekilde azaldı (114).

2.3.5.1.5. Salin nazal lavaj

Nazal lavaj, hipersekresyon veya burun akıntısı olan hastalarda yaygın olarak kullanılan güvenli ve ucuz bir tedavidir. Hem NP hem de sağlıklı gönüllülerde sakarin testiyle ölçülen burun mukosilyer klirensini iyileştirdiği tespit edilmiştir (115). Tüm hastalarda, topikal ilaçlardan önce burnu temizlemeye yardımcı olmak için basit tuzlu nazal lavajın eklenmesi faydalıdır(32).

2.3.5.1.6. Diğer medikal tedaviler

Topikal kapsaisin uygulaması burun mukozasındaki peptitlerin tükenmesine ve miyelinsiz duyuşal C dallarının dejenerasyonuna neden olur. Baudoin ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka çalışması, başlangıçta ve 4 hafta sonra BT taramalarıyla ölçülen masif polipoziste, artan dozlarda (30-100 mmol/L) topikal kapsaisin ile 5 ardışık gün tedaviden sonra sinonazal polipozisin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Kapsaisin uygulaması burun mukozasının yanmasına neden olabilir ve hastalar tarafından kabul edilebilirliğini sınırlayabilir (116).

Topikal olarak uygulanan lizin asetilsalisilat (LAS), özellikle Samter triadı (astım, aspirin intoleransı ve nazal polipozisi) olan polip hastalarında etkili görünmektedir. Polipektomi sonrası LAS ile intranazal tedavi (24 ay boyunca haftada 2000 mcg) aspirin intoleransı olan hastalarda etkiliydi (117).

Araştırma aşamasında olan çok sayıda terapi vardır; Pilon, nazal polipozis tedavisi için rekombinant insan CC10'u tanımladı. Anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkileri vardır. İntranazal olarak uygulanan rhCC10'nun nazal polipozis, rinit, sinüzit semptomlarını hafifletmek için güvenli ve iyi tolere edildiği bulunmuştur (118).

Siklosporin, nazal poliplerin tedavisi için patentlidir, belirli lenfokinlerin sentezini ve salgılanmasını engeller. 52 yaşında bir erkek hasta, iki hafta boyunca topikal siklosporinle (sprey formunda %0,2, günde üç kez) tedavi edildi ve sonunda nazal poliplerin boyutu küçüldü ve nazal blokaj açıldı (119).

2.3.5.2. Cerrahi Tedavi

Komplike vakalar, inatçı veya tekrarlayan enfeksiyonlar ve tek taraflı burun polipleri için genellikle cerrahi müdahale gerekir. Tedavinin amaçları nazal poliplerin ortadan kaldırılması veya en azından önemli ölçüde küçültülmesi, sinüs drenajının iyileştirilmesi, sinüslerin havalandırılmasının yeniden sağlanması, koku alma ve tat alma duyusunun yeniden sağlanmasıdır. Cerrahi teknikler, endoskopik sinüs cerrahisinin (ESS) ortaya çıkmasıyla son 20 yılda önemli ölçüde geliştirilmiştir. ESS artık NP için temel cerrahi tedavi yöntemidir. Kabuklanmayı ve yapışıklıkları önlemek için ameliyattan sonra burun boşluğunu düzenli olarak tuzlu suyla yıkamak önemlidir. Topikal intranazal steroidler ayrıca tekrarlamayı önlemek için ameliyat sonrası bakımın rutin bir parçasıdır(120)

2.3.6. LRRC32, CLEC16A, IL13 Genleri ile Astım ve Allerjik Rinit

Astım; kronik solunum yolu inflamasyonu, reversibl hava akımı tıkanıklığı ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterize yaygın bir karmaşık hastalıktır. Soğuk, kuru hava ve kimyasal dumanlar, toz ve polen gibi havadaki maddeler gibi birden fazla çevresel faktör tarafından tetiklenebilir. Ek olarak, genetik, başlangıçta önemli bir rol oynar ve astım için kalıtım %80 kadar yüksektir (121).

LRRC32, lösin bakımından zengin 20 tekrar içeren bir tip I membran proteinini kodlar. Kromozomal bölge 11q13-11q14'teki değişiklikler çeşitli patolojilerde rol oynar. LRRC32 ile ilişkili hastalıklar arasında yarık damak, proliferatif retinopati, gelişimsel gecikme ve vitreoretinal dejenerasyon bulunur. TGF Beta aktivasyonunu kontrol eder. TGF-beta bağışıklık hücresi fonksiyonunu

düzenleyen bir sitokindir. LRRC32, düzenleyici T hücrelerinin ve trombositlerin yüzeyindeki latent TGF-beta dimerleriyle ilişki kurar ve TGF-beta biyoyararlanımını düzenler (122).

Astıma olası genetik katkısı keşfetmek için çok sayıda genom çapında ilişki çalışması gerçekleştirildi ve 11q13.5'te bulunan bir tek nükleotid polimorfizminin , rs7130588'in ve rs6592645'in LRRC32 ekspresyonunu düzenleyerek Kafkas popülasyonlarında hem yetişkin başlangıçlı hem de çocukluk başlangıçlı olmak üzere astımla ilişkili olduğu gözlemlendi (123–125). 2023 yılında astımlı hastalarda LRCC32 ekspresyonunu tespit etmek için yapılan bir çalışmada; astımlı 22 hastadan ve 24 sağlıklı kontrolden akciğer dokuları toplandı ve LRRC32 ekspresyon seviyeleri ölçüldü. Astımlı hastalarda LRRC32 ekspresyonu kontrollerdekine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olarak bulundu ($P=0,0095$) (125).

CLEC16A geni, C tipi lektin alanı içeren ailenin bir üyesini kodlar. Bu genin intronlarındaki tek nükleotid polimorfizmleri diyabet, multipl skleroz ve romatoid artrit ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları bulunmuştur. RNF41/NRDP1-PRKN yolunun regülasyonu yoluyla mitofaji düzenleyicisidir. Mitofaji, mitokondriyal kalite kontrolü için gerekli olan seçici bir otofaji biçimidir. Mitokondriyal sağlığı düzenleyerek beta hücrelerinin işlevlerinde önemli bir rol oynar (126).

İngilterede, astımın aday nedensel genlerini tanımlamak için, UK Biobank'ta geniş bir astım tanımı üzerine genom çapında bir ilişki çalışması gerçekleştirildi.

116 bağımsız önemli varyanttan, 72 astımla ilişkili lokus ortaya çıkarıldı. 17q12-q21'deki en önemli gen GSDMB olarak bulundu. Astımda eksprese olan diğer genler arasında TSLP, 16p13'te CLEC16A ve 16p12'de IL4R bulundu (124).

Alerjik rinit (AR) kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Kalıtsal faktörler AR'nin patogeneğinde önemli bir rol oynamıştır. Çinde yapılan bir çalışmada, CLEC16A varyantları ile Çin popülasyonunda AR riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. CLEC16A varyantları (rs887864, rs12935657, rs2286973, rs11645657 ve rs36045143) AR riski azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur (5).

Bronşiyal astım, hava yolu iltihabı, hava yolu aşırı duyarlılığı ve geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığı ile karakterizedir. Eozinofiller, esas olarak eozinofil spesifik granüller, lipid medyatörleri, süperoksit anyonları ve bunların DNA'sını serbest bırakarak hava yolu hastalığının patogeneğine katkıda bulunur. IL-4 ve IL-13 gibi tip-2 sitokinler de bronşiyal astımın gelişiminde rol oynar. Bu sitokinler arasında IL-4, T hücresi farklılaşmasında, B hücresi aktivasyonunda, B hücresinin plazma hücrelerine farklılaşmasında ve immünoglobulin E üretiminde rol oynar. IL-13, IL-4 ile benzer etkilere sahip olsa da, IL-13 esas olarak epitel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi yapısal hücreleri etkiler. IL-13, mukus üreten goblet hücrelerinin farklılaşmasını başlatır ve düz kas hipertrofisi de dahil olmak üzere hava yolu yeniden şekillenmesini başlatır. IL-4 ve IL-13, eozinofillerin efektör fonksiyonlarını doğrudan aktive etmez; ancak vasküler hücre adezyon molekülü-1 (adhezyon için) ve CC kemokin reseptörü 3 ligandlarının (göç için) ekspresyonunu artırarak eozinofilik hava yolu inflamasyonunu indükleyebilirler. IL-4 ve IL-13 sinyallemeğini inhibe eden bir insan anti-IL-4

reseptörü α monoklonal antikoru olan dupilumab, astım alevlenmelerini ve mukus tıkaçlarını azaltır ve orta ila şiddetli astımda akciğer fonksiyonunu artırır. Ek olarak, dupilumab nazal polipli kronik rinosinüzit ve atopik dermatit için etkilidir ve IL-4/IL-13 blokajının transkutanöz duyarlılık ve atopik yürüyüş dahil olmak üzere alerjen duyarlılığını baskılaması beklenir(127).

İnterlökin IL-4 ve IL-13, allerjik rinit ve astımda patojenik Th2 yanıtlarının indüklenmesinde kritik sitokinlerdir. IL-4/IL-13 eksenini sinyal yolunun çeşitli seviyelerinde hedeflemek, hem AR hem de astım hasta popülasyonlarında umut vadeden hedefli tedavi olarak ortaya çıkmıştır (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenen TTU-2024-9273 kodlu araştırmamıza dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarının inceleme ve değerlendirmeleri, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2023 tarih ve 1027 toplantı karar numaralı izni ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine Aralık 2023-Ağustos 2024 tarihleri arasında başvuran, hikaye ve fizik muayeneleri ile polipli kronik rinosinüzit tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu; polipli kronik rinosinüzit nedeniyle uygun ilaç tedavisi verilmesine rağmen düzelme göstermeyen ve endoskopik sinüs cerrahisi planlanan hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise daha önceden nazal polipozis ve kronik rinosinüzit öyküsü olmayan, burun tıkanıklığı nedeniyle alt konka cerrahisi endikasyonu konulan hastalardan oluşturulmuştur. Hastalar astım,alerjik rinit,nonsteroid antiinflamatuvar ilaç duyarlılığı,sigara kullanımı ve cerrahi sayısı bakımından incelenmiştir. Daha önce nazal polipozis nedeniyle operasyon geçirmiş olup bu kez revizyon cerrahi geçiren olgular çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük, polipsiz kronik rinosinüzit nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan hastalar, paranasal sinüs tümörü olan hastalar, kistik fibrozis, inverted papillom, fungal sinüzit ve antrokoanal polipli olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar, paranazal sinüs tomografisi yardımıyla Lund-Mackay evreleme sistemine göre radyolojik olarak evrelendirilmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubuna dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü olur onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Nazal polipozis nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan hastalardan genel anestezi altında nazal polip dokusu örneği alınmıştır. Alınan dokular 1,5 ml'lik ependorf kapları içerisine konulmuştur. Sıvı nitrojen tankı içerisinde soğuk zincir oluşturularak moleküler çalışma aşamasına dek -80°C 'de saklanmıştır. Nazal polip dokuları toplanırken hastalığın yaygın olduğu orta meatus ve etmoid sinüs bölgeleri tercih edilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların, alt konka hipertrofilerinden dolayı submüköz rezeksiyon yapıp sağlam mukozadan doku örneği alınmıştır. Dokular 1,5 ml'lik ependorf kabına konulmuş ve sıvı nitrojen tankı içerisinde soğuk zincir oluşturularak moleküler çalışma aşamasına dek -80°C 'de saklanmıştır.

Çalışma grubuna nazal polipli kronik rinosinüzit nedeniyle opere edilen 34 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 1 adet polip doku örneği alınmıştır. Kontrol grubuna ise kronik rinosinüzit dışı nedenlerle alt konka cerrahisi yapılan 31 hasta dahil edilmiştir. Ancak ameliyat sırasında alınan dokuların patoloji sonuçlarına bakıldığında hasta grupta bir hastanın inverted papillom, bir hastanın fungal sinüzit tanılı olduğu tespit edilmiş ve çalışma grubundan çıkarılmıştır. Bu nedenle çalışmaya 32 tane çalışma hastası ve 31 tane kontrol hastası dahil edilmiştir. Hastaların klinik, patolojik ve demografik özellikleri kaydedilmiş ve

değerlendirilmiştir. Çalışma için gerekli olan kitler ve laboratuvar ekipmanları sağlandıktan sonra toplanmış olan dokuların uygun bir şekilde Gazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarına temini sağlanmıştır.

3.1. Cihaz Listesi

Kuru Isıtıcı Blok (Boeco, Almanya)

Soğutmalı Santrifüj (Ependorf, Almanya)

Vorteks (Boeco, Almanya)

Real Time PCR Cihazı (Bio-Rad CFX96, Amerika Birleşik Devletleri)

Otomatik Pipet 0.5 -10 ul (Boeco, Almanya)

Otomatik Pipet 5-50 ul (Boeco, Almanya)

Otomatik Pipet 20 -200 ul (Boeco, Almanya)

Otomatik Pipet 100 -1000 ul (Boeco, Almanya)

3.2. Sarf Malzeme Listesi

1.5 ml'lik ependorf tüpü (Corning, Amerika Birleşik Devletleri)

0.1 ml'lik PCR Tüpü (BioPlastic, Hollanda)

0.1 ml'lik PCR Tüpü için optik kapak (BioPlastic, Hollanda)

Beyaz Pipet Ucu 0.5-10 ul (Corning, Amerika Birleşik Devletleri)

Sarı Pipet Ucu 2-200 ul (Corning, Amerika Birleşik Devletleri)

Mavi Pipet Ucu 100 – 1000 ul (Corning, Amerika Birleşik Devletleri)

3.3. Kimyasal Listesi

DNA İzolasyon Sistemi (SNP Bioteknoloji, Türkiye)

RNA izolasyon Sistemi (SNP Bioteknoloji, Türkiye)

One-Run RT QPCR Sistemi 1X (SNP Bioteknoloji, Türkiye)

Primer (Metabion, Almanya)

Prob (Metabion, Almanya)

Eva Green® (Biotium, Amerika Birleşik Devletleri)

Hot-Start Taq DNA Polimeraz (Metabion, Almanya)

İzopropanol (Merck, Almanya)

DNase I (Serva, Almanya)

Tris (Amresco, Amerika Birleşik Devletleri)

Magnesium Chloride Hexahydrate (Merck, Almanya)

Calcium Chloride (Merck, Almanya)

DNase RNase Free Su (SNP Biyoteknoloji, TÜRKİYE)

3.4.Yöntemler

3.4.1. Dokudan RNA İzolasyonu

SNP RNA İzolasyon Sistemi (Kat No:21S-02-100, TURKIYE)

kullanılarak RNA izolasyonu yapıldı. Bunun için;

- 30 mg doku üzerine veya 250 ul kan üzerine **500 µl Solüsyon B**, **20 µl Solüsyon A** eklenir. Vortekslenir ve Doku tam parçalanması için 45 °C’de 1-3 saat inkübasyona bırakılır. Kan örneği ise 45 °C’de yaklaşık 1 saat inkübe edilir.
- İnkübasyon sonra örneklerin üzerine **500 µl Solüsyon C** eklenir ve vortekslenir. Burada süt rengi ve kıvamında bir karışım olmasını bekliyoruz.
- Daha sonra örnek, 20 °C’de 10.000 rpm’de 5 dk santrifüj edilir (*Solüsyon C Asidik Fenol/Kloroform ve izopropil alkol içerir. Bu nedenle çalışırken dikkat edilmelidir*).
- Santrifüjden sonra oluşan iki fazdan, üsteki berrak faz (yaklaşık 500 µl) alınıp temiz bir ependorf tüpe aktarılır.
- Berrak fazın üzerine **600 µl kadar Solüsyon D** eklenir yavaşça tüpler çalkalanır ve karanlık bir yerde 1 saat kadar bekletilir.
- Daha sonra 20 °C’de 10.000 rpm’de 10 dk santrifüj edilir. Süpernatant dökülür.
- Bu aşamada elde ettiğimiz RNA gözle görünür seviyede olmayabilir. Pellet görünmesi şart değildir.

- Solüsyon D' nin süpernatantı döküldükten sonra üzerine **500 µl Solüsyon E** Eklenir.
- Vortekslenir ve 20 °C'de 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edilir.
- Vorteks sonrası süpernatant dökülür ve tüpler temiz bir yerde ağzı açık bir şekilde oda sıcaklığında kuruyana kadar bırakılır (yaklaşık 30-60 dk).
- Kuruyan örnekler üzerine **100 µl PCR Grade su** ile sulandırılır ve -80 °C'de saklanır.
- RNA kullanılmaya hazırdır.

3.4.2. Real-Time PCR reaksiyonu

Reaksiyonumuz Taqman Probları kullanılarak 5'Nükleaz Assay yöntemi ile yapılmıştır.

RNA molekülü ile gerçekleştirilen PCR çalışmalarında, öncelikle komplementer DNA (cDNA) sentezine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için ters transkriptaz (Revers Transcriptase) enzimi ile RNA'nın kalıbı oluşturulmakta ve elde edilen cDNA direk PCR işleminde kullanılabilir. Kalıp olarak cDNA ve DNA'nın kullanıldığı 5' nükleaz testi için işlemin devamı Taq DNA polimerazın 5'exonuclease aktivitesine dayanmaktadır. Bu test için probun 5' ucunda bir reporter boya ve 3' ucunda da bir quencer boya bulunmaktadır. Quencer boya reporter boyanın ışımalarını baskılamakta aynı zamanda da probun primer gibi davranarak uzamasına engel olmaktadır. PCR esnasında enzim aktivitesi ile birlikte reporter ve quencer arasında bulunan prob parçalanarak ayrılır ve baskılanmanın ortadan kalkmasıyla ışımaya meydana gelir. Bu işlem sadece hedef bölge üzerinde

hibridize olmuş problarda gerçekleşir. Amplifikasyon miktarı arttıkça, reporter boyanın açığa çıkmasıyla birlikte ışımaya doğrusal olarak artmakta ve bu artış cihaz tarafından eş zamanlı olarak tespit edilmektedir.

Bu Reaksiyon için kullanılan primer, prob ve enzimler Probesynthesis (Menşei Türkiye) ve Metabion Markadır (Menşei Almanya). Reaksiyonumuzda IL-13, LRRC32 , CLEC16A genleri için ve referans olarak B-AKTIN geni için FAM boyalı proplar kullanılmıştır.

Primer ve prob dizileri aşağıda verilmiştir.

IL-13 için;

P1: GCCACTCCTACTTCACTCGTC

P2: CTGCAACTTCAATAGTCAGGTCC

Prob: Fam–CCAGCTTGCATGTCCGAGACACC– BHQ

LRRC32 için;

P1: AGACCCCAGATCCTGCTGCT

P2: AAGCTGCTCCAGCGCAGGCAT

Prob: Fam–CCTGCTGACCCTAGGCCTGGC– BHQ

CLEC16A için;

P1: GTGCTCACTGACCACCTGCTC

P2: GAGACACCGGCAGGCTAATTTTC

Prob: Fam–CTCTTCCTGCCCCTCTACGTGTAC– BHQ

B-AKTIN için;

P1: CCTGGCACCCAGCACAATGAAG

P2: GGGTGTAACGCAACTAAGTCATAGTC

Prob: Fam – AGATCATTGCTCCTCCTGAGCGCAAG - BHQ

Çalışmanın PCR aşamasında **SNP One-Run RT-QPCR Kiti – 2X** kullanılmıştır (18R-01-100, TÜRKİYE). Protokolü ektedir.

3.4.2.1. IL-13 bölgesinde her örnek için;

10 µl One-Run miks

1.2 pmol P1

1,2 pmol P2

0,6 pmol prob

kullanılarak pcr mix hazırlanır. İçerisine 10 µl RNA eklenir ve aşağıda belirtilen PCR programında çalıştırılır.

3.4.2.2. B-AKTIN bölgesinde her örnek için;

10 µl One-Run miks

1 pmol P1

1 pmol P2

0,5 pmol prob

kullanılarak pcr mix hazırlanır. İçerisine 10 µl RNA eklenir ve aşağıda belirtilen PCR programında çalıştırılır.

3.4.2.3. LRRC32 bölgesinde her örnek için;

10 µl One-Run miks

1 pmol P1

1 pmol P2

0,5 pmol prob

kullanılarak pcr mix hazırlanır. İçerisine 10 µl RNA eklenir ve aşağıda belirtilen PCR programında çalıştırılır.

3.4.2.4. CLEC16A bölgesinde her örnek için;

10 µl One-Run miks

1 pmol P1

1 pmol P2

0,5 pmol prob

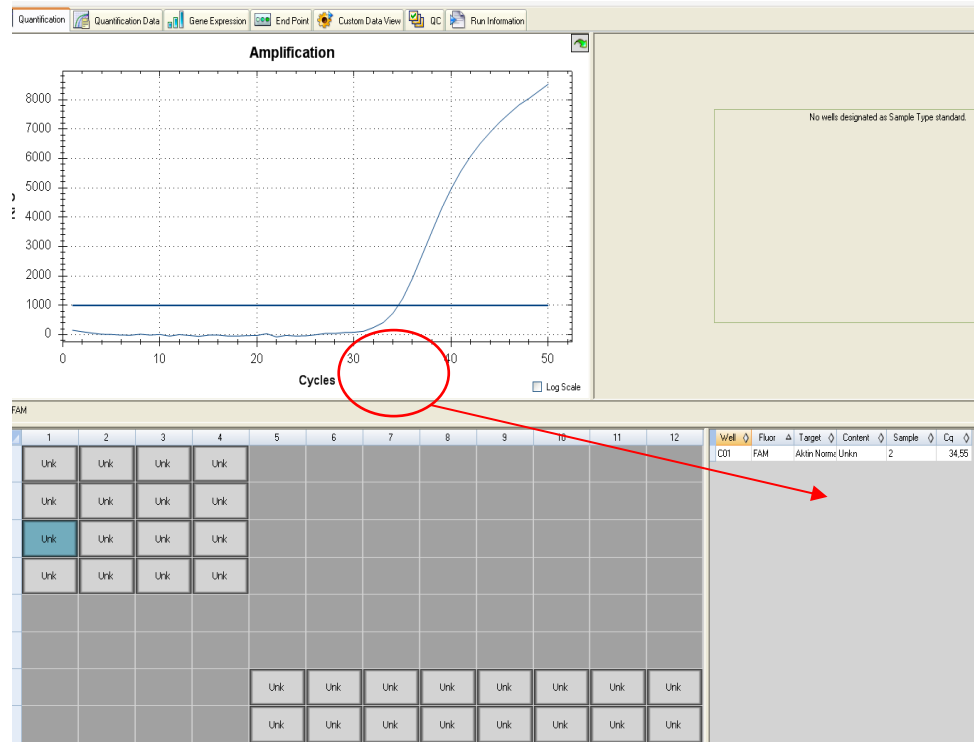
kullanılarak pcr mix hazırlanır. İçerisine 10 µl RNA eklenir ve aşağıda belirtilen PCR programında çalıştırılır.

3.4.2.5. PCR Programı

42 °C	0 dk	1 döngü
95 °C	sn	50 döngü
60	5 sn	

Kullanılan Real Time PCR Cihazı : Bio-Rad CFX96 (USA)

3.4.3. Sonuçların Değerlendirilmesi



Grafik 1. Sonuçların değerlendirilmesi

Ct: Bir real time reaksiyonunda, oluşmaya başlayan floresan ışımının eşik değeri geçtiği döngü sayısına Ct denir.

Şekli büyüterek kırmızı işaretli ve ok ile gösterilen yere bakabilirsiniz. Burada örneğimizin Ct değeri 34.55 tir.

Ekspresyon seviyesi Normalize ekspresyon seviyesi olarak her örneğin referans gen ekspresyonuna göre normalize edilmesi ile hesaplanmaktadır. Hesaplama ct değerleri kullanılmaktadır. Bio-RAD CFX96 cihazı software’i bu hesaplamayı otomatik olarak yapar. Gene Study özelliği ile tüm çalışmalar birleştirilir ve normalize değerleri tek dosyada listelenebilir (Bkz. Genestudy pdf dosyaları “Clustergram data”).

3.5. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Gen ekspresyon seviyelerini ifade eden veriler SPSS v15.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States) bilgisayar paket programında Mann- Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. 0,05’ten küçük olan p değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, hasta grubunda 32, kontrol grubunda 31 olmak üzere toplam 63 vaka yer almıştır. Çalışmada yer alan nazal polip hastaların yaş ortalaması 48,09 dur (minimum: 18; maksimum: 74). Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30,03 tür (minimum: 19; maksimum: 63). Çalışmada yer alan vakalara ait bazı tanımlayıcı özellikler Tablo 3'te görülmektedir. Nazal polip hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde; olguların 22 tanesini erkekler (%68,8), 10 tanesini kadınlar (%31,3) oluşturmaktadır. Kontrol grubunda ise 16 kadın (%51,6), 15 erkek hasta (%48,4) bulunmaktadır. Olguların 16'sında astım (%25,3), 17'sinde alerjik rinit (%26,9) , 5'inde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç alerjisi (%7,9) mevcuttur. Astım,alerjik rinit ve aspirin alerjisi olan bireylerin tamamı nazal polipozisli hasta grubunda yer almaktadır.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (*satır yüzdesi)

Tanımlayıcı özellik		Gruplar	
		Hasta*	Kontrol
Yaş ortalaması		48,09	30,03
Cinsiyet	Erkek	22 (%68,8)	15 (%48,4)
	Kadın	10 (%31,3)	16 (%51,6)

Çalışmaya dahil edilen nazal polipozisli hastalar; astım varlığı, NSAİİ alerjisi varlığı, sigara kullanımı, preoperatif steroid uygulanmasına ve uygulanan cerrahi işlemin primer veya revizyon olması açısından incelenmiştir, Tablo 4'te bu

verilerin özeti yer almaktadır. Çalışmada yer alan nazal polipozisli hastaların 16'sında (%50) astım, 17'sinde alerjik rinit öyküsü, 5'inde (%16,6) nonsteroid antiinflamatuar ilaç alerjisi öyküsü, 10'unda sigara kullanımı (%31,3) ve 18'sinde (%56,3) preoperatif steroid uygulaması mevcuttur. Ayrıca NSAİİ duyarlılığı olan 5 hastanın 5'inde astım da mevcut olup samter triadına uymaktadırlar. Kontrol grubunda yer alan hastaların herhangi bir sistemik hastalığı ve ilaç alerjisi bulunmamaktadır. 32 hastanın 20 (%62,5) tanesine primer endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) uygulanmıştır, 12 (%37,5) hastaya ise revizyon ESC uygulanmıştır.

Çalışma grubundaki hastalar ameliyat öncesinde Lund-Mackay evreleme sistemine göre paranazal sinüs tomografisi kullanılarak evrelendirilmiştir. 32 hastanın ortalama Lund-Mackay skor ortalaması 15,68 olarak bulunmuştur. (min:5, maks 23)

Tablo 4. Nazal polipozisli hasta grubunda yer alan olguların tanımlayıcı özellikleri
(1: satır yüzdesi, 2: endoskopik sinüs cerrahisi)

		Sayı	(%) ¹
Astım varlığı (n=32)			
	Astım olanlar	16	50,0
	Astım olmayanlar	16	50,0
NSAİİ alerjisi (n=32)			
	Olanlar	5	15,6
	Olmayanlar	27	84,4
Revizyon cerrahi (n=32)			
	Revizyon ESC ²	12	37,5
	Primer ESC ²	20	62,5
Preoperatif steroid uygulaması (n=32)			
	Verilen	18	56,3
	Verilmeyen	14	43,8
Sigara kullanımı (n=32)			
	Kullanan	10	31,3
	Kullanmayan	22	68,8
Allerjik rinit varlığı (n=32)			
	AR Olanlar	17	53,1
	AR Olmayanlar	15	46,9

4.1. Gen İfade Düzeylerinin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Nazal polipozisli hastalardan alınan polip dokuları ve sağlıklı gruptan alınan konka örnekleri iki grupta; CLEC16A, IL13, LRRC32 ve referans gen olan B-Aktinin mRNA ekspresyon seviyeleri real time PCR yöntemiyle belirlenmiştir.

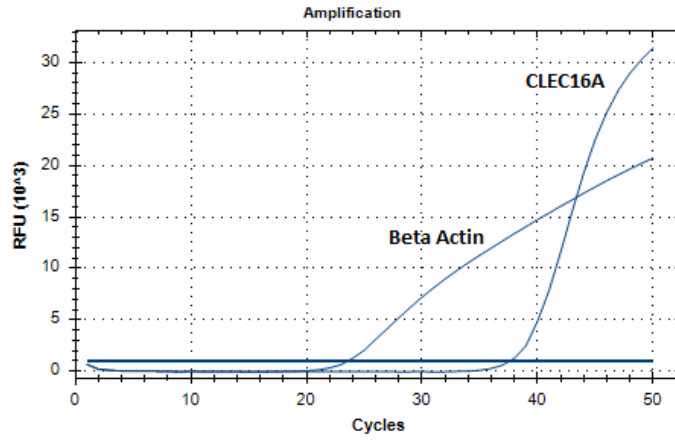
Her bir örnek için kantitatif olarak ifadenme düzeyini temsil eden normalize edilmiş gen ekspresyon değeri belirlenmiştir. İki grubun birbiri ile karşılaştırılması gen ekspresyon değerleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. Aşağıda birkaç adet doku örneğinin gen ekspresyon amplifikasyon grafikleri mevcuttur.

Tablo 5. Hasta grubundan alınan polip örneklerinde CLEC16A, IL13 ve LRRC32 genlerinin normalize edilmiş ekspresyon değerleri

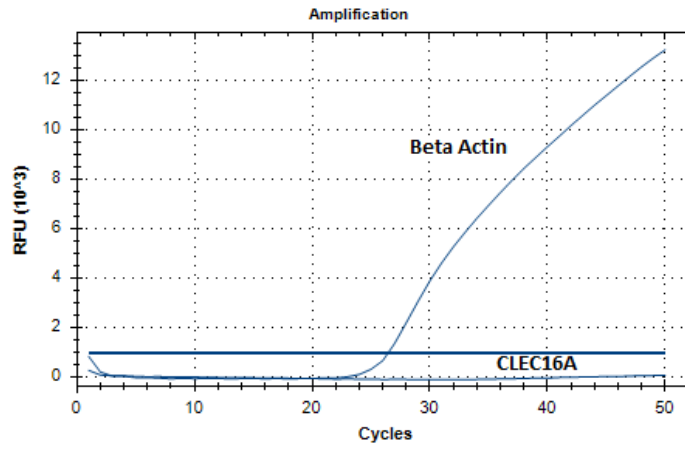
	CLEC16A normalize edilmiş ekspresyon	IL13 normalize edilmiş ekspresyon	LRRC32 normalize edilmiş ekspresyon
H1	N/A	0,00403	0,0826
H2	0,00004	0,00039	0,04438
H3	0,00004	0,00069	0,70116
H4	0,00063	0,00015	0,78944
H5	0,00029	0,00008	0,0553
H6	0,0067	0,0008	0,26235
H7	0,00122	0,00507	0,12834
H8	-	-	0,04868
H9	0,00006	-	0,17709
H10	0,00015	-	-
H11	0,0004	-	0,01892
H12	0,00006	-	0,02781
H13	0,0058	0,00049	0,04406
H14	-	0,00072	0,01971
H15	0,00048	0,00012	0,04831
H16	0,00986	-	-
H18	0,00102	0,00476	0,06291
H19	0,00224	0,00065	0,23823
H20	0,00006	0,00659	0,21898
H21	0,00046	-	0,00004
H22	0,002	0,00126	0,01081
H23	0,00113	0,00043	0,26821
H24	-	0,00165	0,01068
H25	0,00016	0,00025	0,17451
H26	0,00001	-	0,10792
H27	0,00024	0,00081	0,03326
H28	0,00004	-	0,23318
H29	0,00004	0,00015	0,0482
H30	0,01841	0,00009	0,0388
H32	0,00001	0,00027	0,06228
H33	0,00202	0,00332	-
H34	0,00016	0,00023	0,20475

Tablo 6. Kontrol grubundan alınan konka örneklerinde CLEC16A, IL13 ve LRRC32 genlerinin normalize edilmiş ekspresyon değerleri

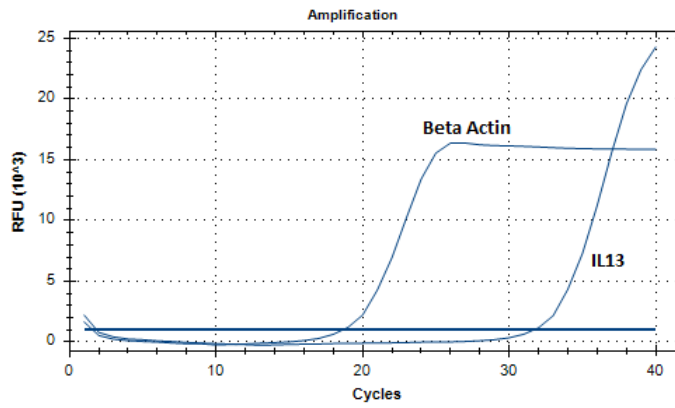
	CLEC16A normalize edilmiş ekspresyon	IL13 normalize edilmiş ekspresyon	LRRC32 normalize edilmiş ekspresyon
K1	0,26833	0,00513	0,08154
K2	0,00251	0,00078	0,03358
K3	0,02915	0,00338	0,06624
K4	0,00018	0,00473	0,04374
K5	0,07304	0,01308	0,13516
K6	0,0114	0,01574	0,12686
K7	0,00022	0,00041	0,31711
K8	0,02205	0,00149	0,26593
K9	0,0147	0,00147	0,29396
K10	0,02973	0,00615	0,05814
K11	0,02752	0,01011	0,03989
K12	0,01364	0,00468	0,3464
K13	0,04329	-	0,07463
K14	0,00305	0,00198	0,02679
K15	0,05918	0,00191	0,6325
K16	0,11224	0,00843	0,14594
K17	0,00049	0,00056	0,19661
K18	0,00868	0,00107	1,67718
K19	0,01472	0,00063	0,07148
K20	0,01825	0,00052	1,07133
K21	0,00085	0,00372	-
K22	0,07123	0,00109	0,09275
K23	0,03703	0,00023	0,21
K24	0,00627	0,00004	0,06035
K25	0,00708	0,00002	0,03802
K26	0,02993	0,00089	0,04564
K27	0,06639	0,00091	0,05579
K28	0,04179	0,00186	0,10436
K29	0,03684	0,00592	0,41007
K30	0,0148	0,00086	0,38014
K31	0,04324	0,00046	0,07764



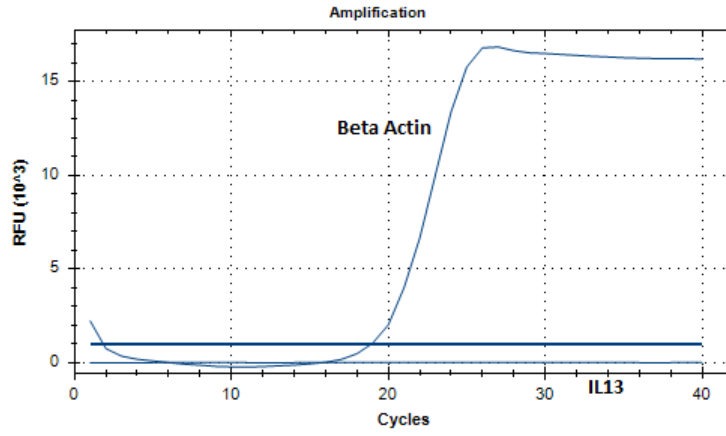
Grafik 2. CLEC16A gen ekspresyonu görülen örnek.



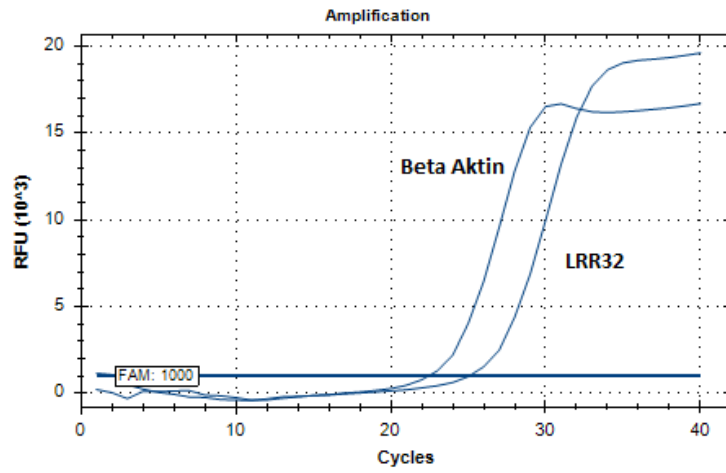
Grafik 3. CLEC16A gen ekspresyonu görülmeyen örnek.



Grafik 4. IL13 gen ekspresyonu görülen örnek.



Grafik 5. IL13 gen ekspresyonu görülmeyen örnek.



Grafik 6. LRRC32 gen ekspresyonu görülen örnek.

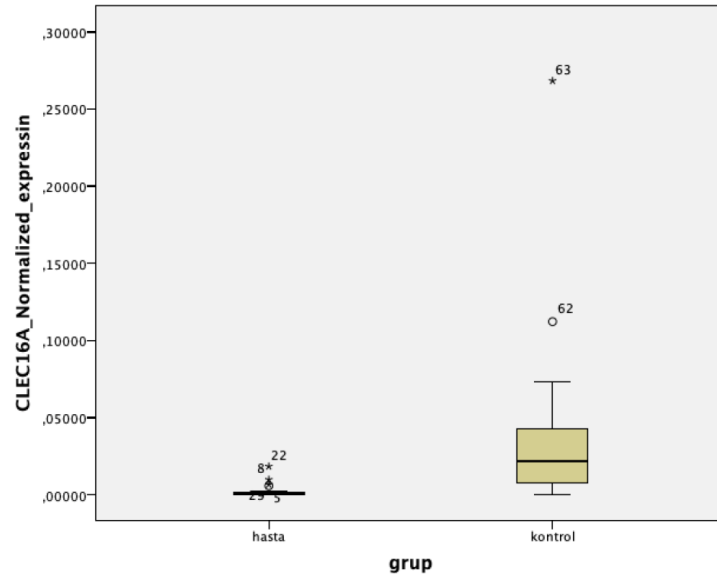
4.1.1. Hasta ve Kontrol Dokular Arasındaki İfade Düzeylerinin

Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

NP' li hasta grubundan alınan 32 adet polip örneğinin hepsinde referans gen olan B-aktin ekspresyonu izlenmiştir. Bu örneklerden 3 tanesinde CLEC16A ekspresyonu, 9 tanesinde IL13 ekspresyonu, 3 tanesinde LRRC32 ekspresyonu

ölçülemediği için o genin istatistiksel analizine dahil edilmemiştir. Ekspresyonun ölçülemediği olgular tabloda (-) işareti ile gösterilmiştir. Kontrol grubundan alınan 31 doku örneğinin hepsinde referans gen olan B-aktin ekspresyonu izlenmiştir. Bu örneklerden 1 tanesinde IL13 ekspresyonu, 1 tanesinde LRRC32 ekspresyonu ölçülemediği için analize dahil edilmemiştir. H17 numaralı hastanın patolojisi inverted papillom olarak, H31 numaralı hastanın patolojisi fungal sinüzit olarak geldiği için çalışma kapsamından çıkarılmıştır. Bu nedenle tabloda sonuçları bulunmamaktadır.

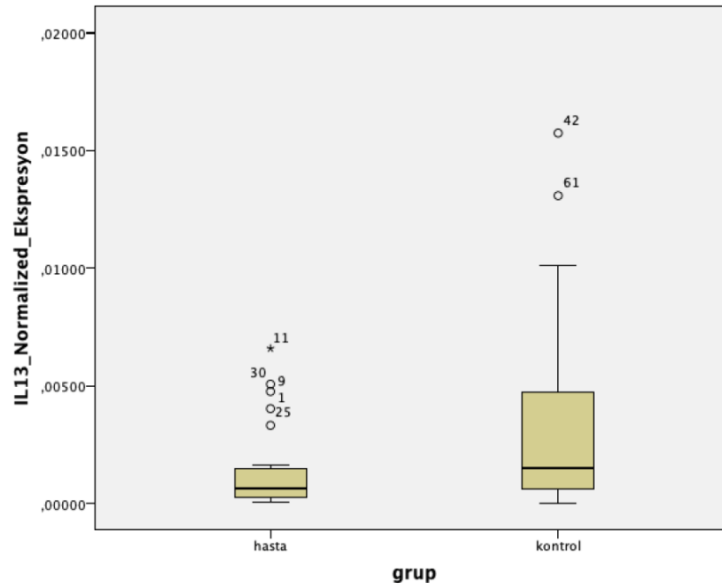
Tablo 7. Nazal polipozisli hasta grubundan alınan polip ve kontrol grubundan alınan konka örneklerinde CLEC16A gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması



CLEC16A için; NP hasta grubundan 29 polip örneği ve kontrol grubundan 31 konka örneği normalize ekspresyon değerleri kullanılarak SPSS programında

karşılaştırılmıştır. Polip örneklerinde CLEC16A için ortalama normalize ekspresyon değeri 0,0019189, medyan değeri ise 0,000345 olarak belirlenmiştir. Kontrol örneklerde CLEC16A için ortalama normalize ekspresyon değeri 0,0357361 , medyan değeri ise 0,02205 olarak belirlenmiştir. Polip dokusunda, kontrol grubundan alınan alt konka örneğine göre CLEC16A gen ifadenmesinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

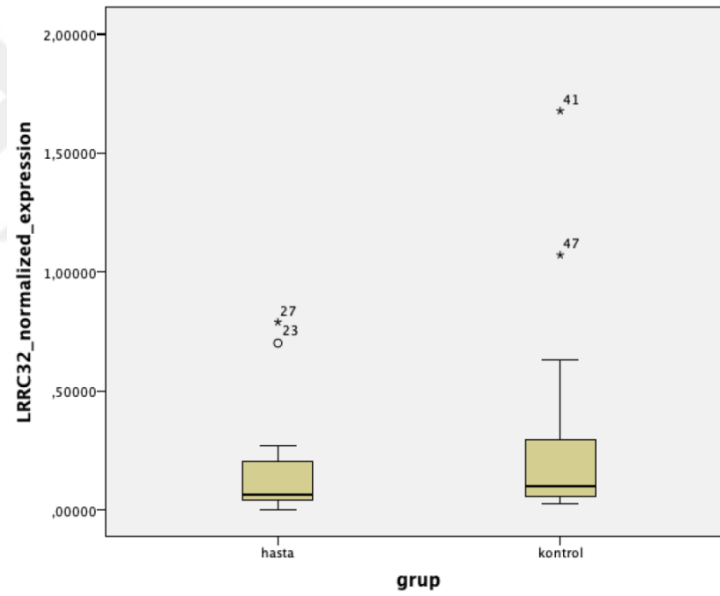
Tablo 8. Nazal polipozisli hasta grubundan alınan polip ve kontrol grubundan alınan konka örneklerinde IL13 gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması



IL13 için; NP hasta grubundan 23 polip örneği ve kontrol grubundan 30 konka örneği normalize ekspresyon değerleri kullanılarak SPSS programında karşılaştırılmıştır. Polip örneklerinde IL13 için ortalama normalize ekspresyon

değeri 0,0014348, medyan değeri ise 0,00065 olarak belirlenmiştir. Kontrol örneklerde IL13 için ortalama normalize ekspresyon değeri 0,003275 , medyan değeri ise 0,00148 olarak belirlenmiştir. Polip dokusunda, kontrol grubundan alınan alt konka örneğine göre IL13 gen ifadenmesinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 9. Nazal polipozisli hasta grubundan alınan polip ve kontrol grubundan alınan konka örneklerinde LRRC32 gen ekspresyon düzeyinin karşılaştırılması

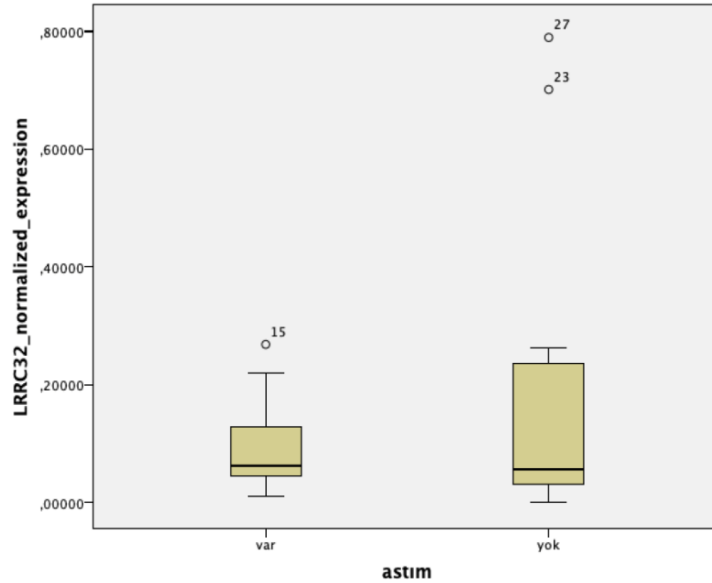


LRRC32 için; NP hasta grubundan 29 polip örneği ve kontrol grubundan 30 konka örneği normalize ekspresyon değerleri kullanılarak SPSS programında karşılaştırılmıştır. Polip örneklerinde LRRC32 için ortalama normalize ekspresyon değeri 0,1434797 , medyan değeri ise 0,06228 olarak belirlenmiştir. Kontrol örneklerde LRRC32 için ortalama normalize ekspresyon değeri 0,2393257 ,

medyan değeri ise 0,098555 olarak belirlenmiştir. Polip dokusunda, kontrol grubundan alınan alt konka örneğine göre LRRC32 gen ifadenmesinin azaldığı belirlenmiş fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

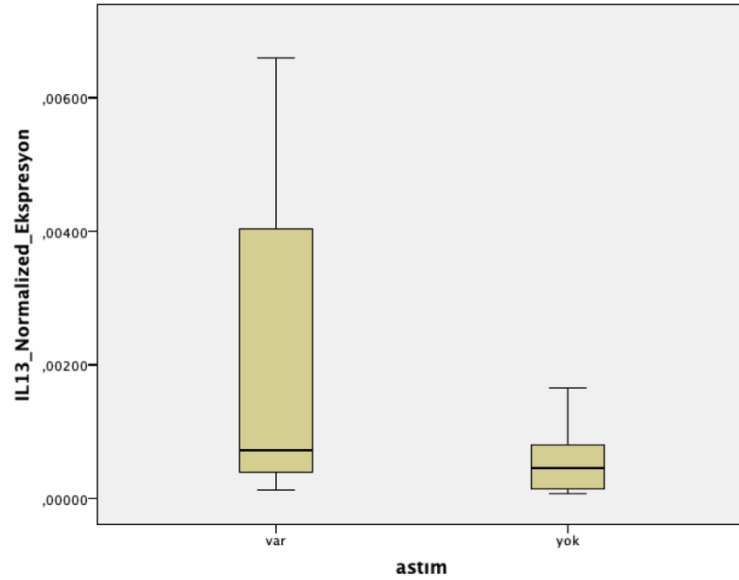
Astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda havayolu epitelinde LRRC32 ve IL13 gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (6,7). Bu nedenle NP'li hasta grubu içerisinde astım hastalığı olan hastalar belirlenmiş, nazal poliplerde LRRC32 ve IL13 ekspresyonunun astım varlığına göre artış gösterip göstermediği incelenmek istenmiştir. 32 hastanın 16'sında astım teşhisi bulunmaktadır.

Tablo 10. Astımı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve astımın birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



NP'li hastalar içerisinde yer alan astımlı hastaların polip dokularında LRRC32 normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,0965671 , medyan değeri ise 0,0625950 olarak bulunmuştur. Sadece NP'si olan hastaların polip dokularında LRRC32 normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,1872647 , medyan değeri ise 0,0553 olarak bulunmuştur. LRRC32'nin, astımlı hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha düşük ekspresyon gösterdiği fakat bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 11. Astımı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve astımın birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

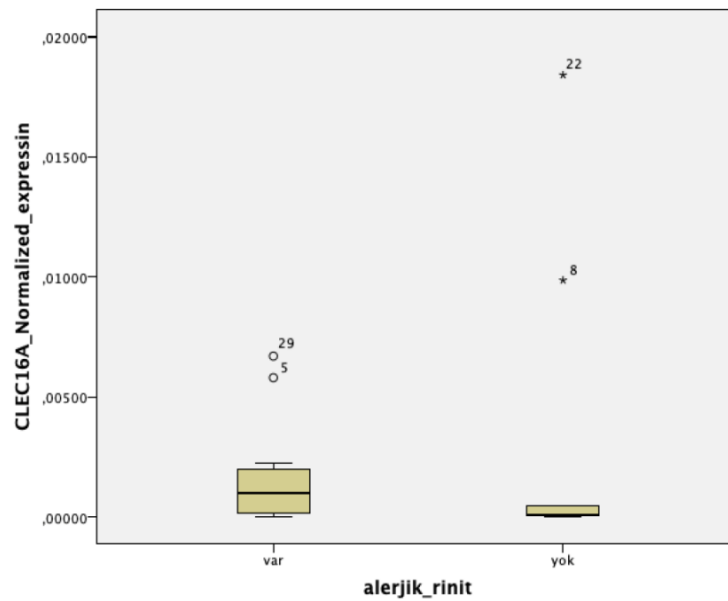


NP'li hastalar içerisinde yer alan astımlı hastaların polip dokularında IL13 normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,0021292 , medyan değeri ise

0,00072 olarak bulunmuştur. Sadece NP'si olan hastaların polip dokularında IL13 normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,000532 , medyan değeri ise 0,00045 olarak bulunmuştur. IL13'ün, astımlı hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha yüksek ekspresyon gösterdiği fakat bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

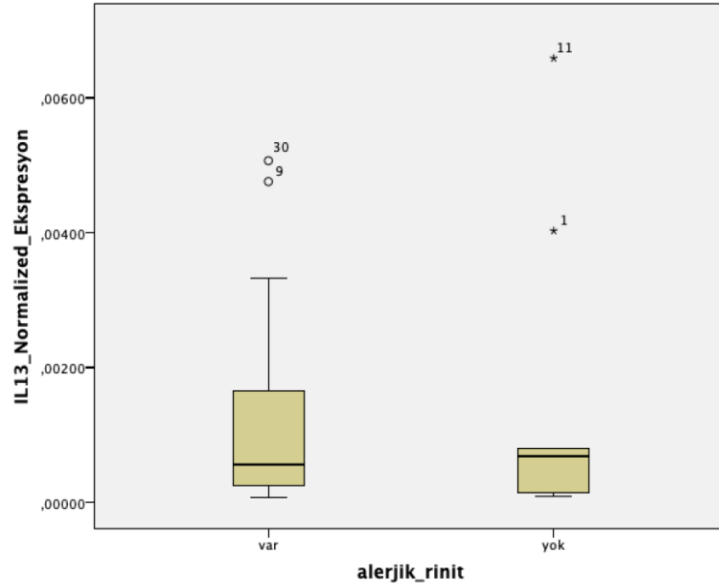
Allerjik rinitli hastalarda yapılan çalışmalarda havayolu epitelinde IL13 gen ekspresyonunun arttığı, CLEC16A ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (5,7). Bu nedenle NP'li hasta grubu içerisinde allerjik rinit hastalığı olan hastalar belirlenmiş, nazal poliplerde CLEC16A ve IL13 ekspresyonunun allerjik rinit varlığına göre artış gösterip göstermediği incelenmek istenmiştir. 32 hastanın 17'sinde allerjik rinit teşhisi bulunmaktadır.

Tablo 12. Allerjik riniti olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve allerjik rinitin birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin CLEC16A ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



NP'li hastalar içerisinde yer alan allerjik rinitli hastaların polip dokularında CLEC16A normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,0015727 , medyan değeri ise 0,00102 olarak bulunmuştur. Sadece NP'si olan hastaların polip dokularında CLEC16A normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,0023185 , medyan değeri ise 0,00006 olarak bulunmuştur. CLEC16A'nın, allerjik rinitli hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha düşük ekspresyon gösterdiği fakat bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 13. Allerjik riniti olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve allerjik rinitin birlikte görüldüğü hastalardan alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

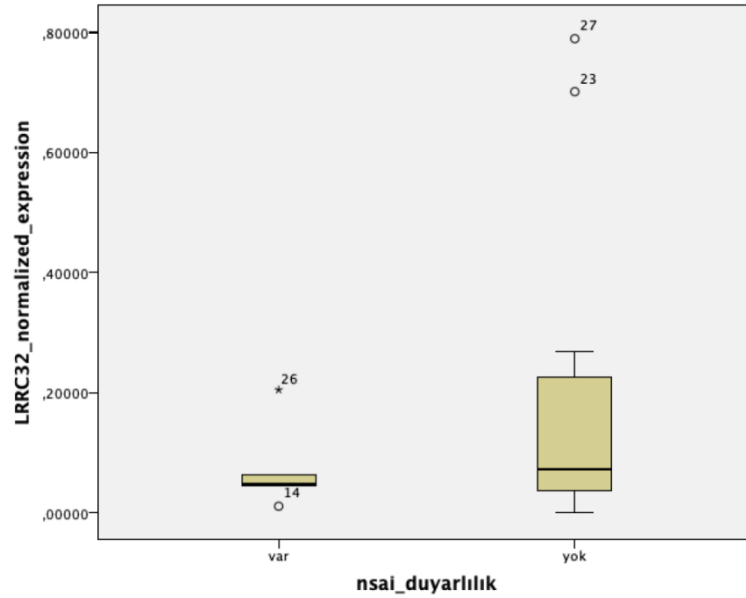


NP'li hastalar içerisinde yer alan allerjik rinitli hastaların polip dokularında IL13 normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,0013864 , medyan

değeri ise 0,00057 olarak bulunmuştur. Sadece NP'si olan hastaların polip dokularında IL13 normalize gen ekspresyonu değerlerinin ortalaması 0,00151 , medyan değeri ise 0,00069 olarak bulunmuştur. IL13'ün ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştır ($p>0,05$).

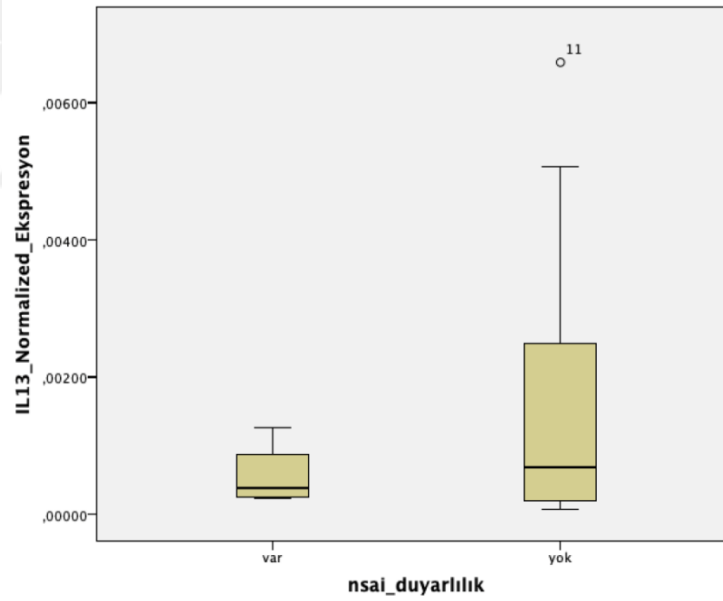
NSAİİ duyarlılığının tedaviye dirençli astım ve NP ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle NP'li hasta grubu içerisinde NSAİİ duyarlılığı olan hastalar belirlenmiş, nazal poliplerde IL13 ve LRRC32 ekspresyonunun NSAİİ duyarlılığına göre artış gösterip göstermediği incelenmek istenmiştir. Nazal polip hastalarının 5'inde NSAİİ duyarlılığı bulunmuştur.

Tablo 14. NSAİİ duyarlılığı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve NSAİİ duyarlılığı birlikte görülen hastalardan alınan polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



NP'li hastalar içerisinde yer alan NSAİİ duyarlılığı olan hastaların LRRC32 normalize gen ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0741160, medyan değeri ise 0,04868 olarak bulunmuştur. Sadece NP'si olan hastaların polip ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,1579304, medyan değeri ise 0,727550 olarak bulunmuştur.

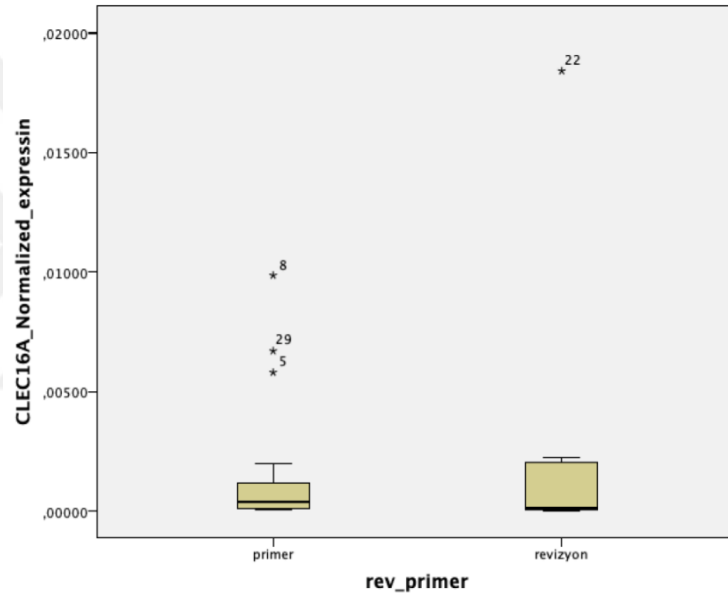
Tablo 15. NSAİİ duyarlılığı olmayan nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile nazal polipozis ve NSAİİ duyarlılığı birlikte görülen hastalardan alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



NP'li hastalar içerisinde yer alan NSAİİ duyarlılığı olan hastaların IL13 normalize gen ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0005625, medyan değeri ise 0,00038 olarak bulunmuştur. Sadece NP'si olan hastaların polip ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0016184, medyan değeri ise 0,00069 olarak bulunmuştur.

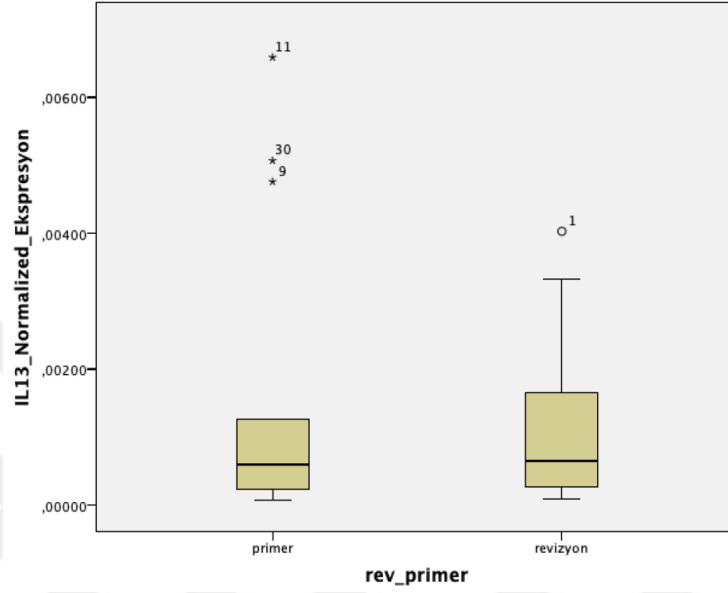
NSAİİ duyarlılığı olan hastalarda IL13 ve LRRC32 gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 16. Primer ESC geçiren nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile revizyon ESC geçiren nazal polipozis hastalarından alınan polip örneklerinin CLEC16A ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



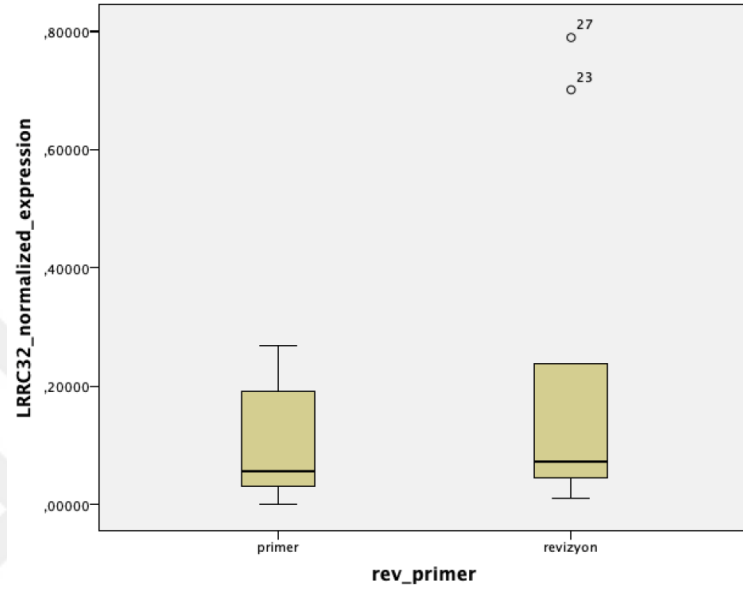
NP'li hastalar içerisinde yer alan primer cerrahi geçiren hastaların polip CLEC16A ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0015884, medyan değeri ise 0,0004 olarak bulunmuştur. Revizyon cerrahi geçiren hastaların ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0026167, medyan değeri ise 0,00015 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17. Primer ESC geçiren nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile revizyon ESC geçiren nazal polipozis hastalarından alınan polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



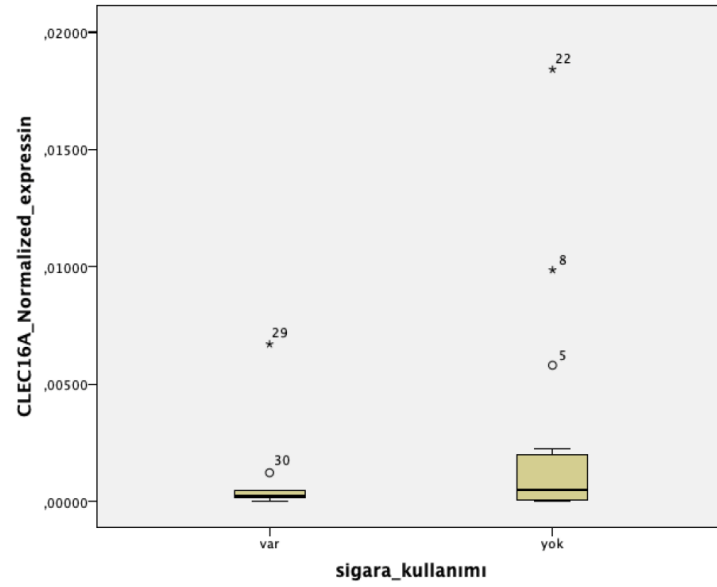
NP'li hastalar içerisinde yer alan primer cerrahi geçiren hastaların polip IL13 ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0015543, medyan değeri ise 0,0006050 olarak bulunmuştur. Revizyon cerrahi geçiren hastaların ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,0012489, medyan değeri ise 0,00065 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18. Primer ESC geçiren nazal polipozisli hastaların polip örnekleri ile revizyon ESC geçiren nazal polipozis hastalarından alınan polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



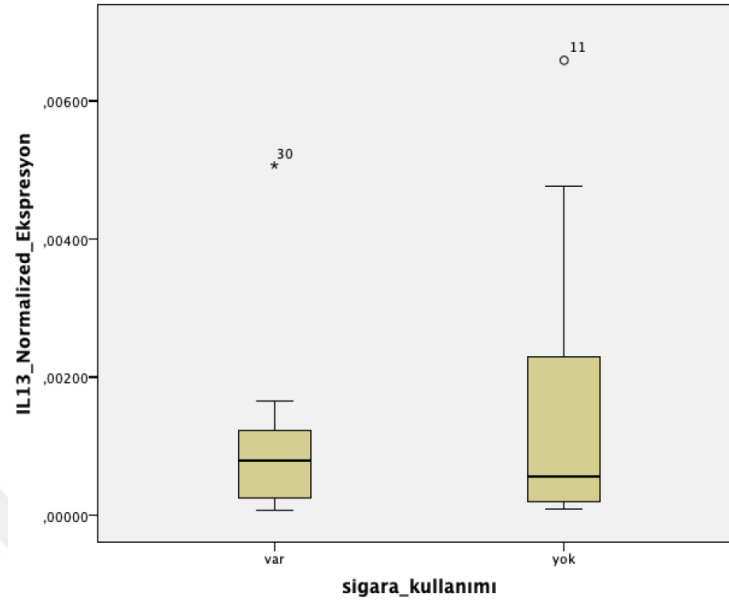
NP'li hastalar içerisinde yer alan primer cerrahi geçiren hastaların polip LRRC32 ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,1071968 , medyan değeri ise 0,0553 olarak bulunmuştur. Revizyon cerrahi geçiren hastaların ekspresyon değerlerinin ortalaması 0,2124170, medyan değeri ise 0,07244 olarak bulunmuştur.LRRC32'nin revizyon cerrahi ihtiyacı olan hastaların polip dokusunda primer cerrahi geçiren hastaların polip dokularına göre daha fazla ekspresyon gösterdiği ancak bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 19. Sigara kullanan NP hastaları ile sigara kullanmayan NP hastalarının polip dokularında CLEC16A gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi



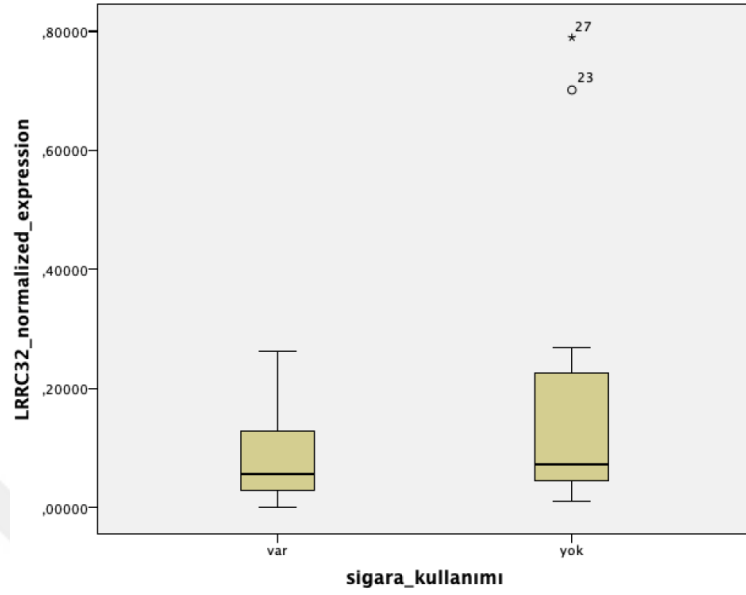
Sigara kullanan NP hastalarının polip örneklerinde CLEC16A ekspresyon düzeylerinin ortalaması 0,0010322, medyan değer ise 0,00024 olarak bulunmuştur. Sigara kullanmayan NP hastalarında ortalama ekspresyon değeri 0,0023389, medyan değer ise 0,00048 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 20. Sigara kullanan NP hastaları ile sigara kullanmayan NP hastalarının polip dokularında IL13 gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi



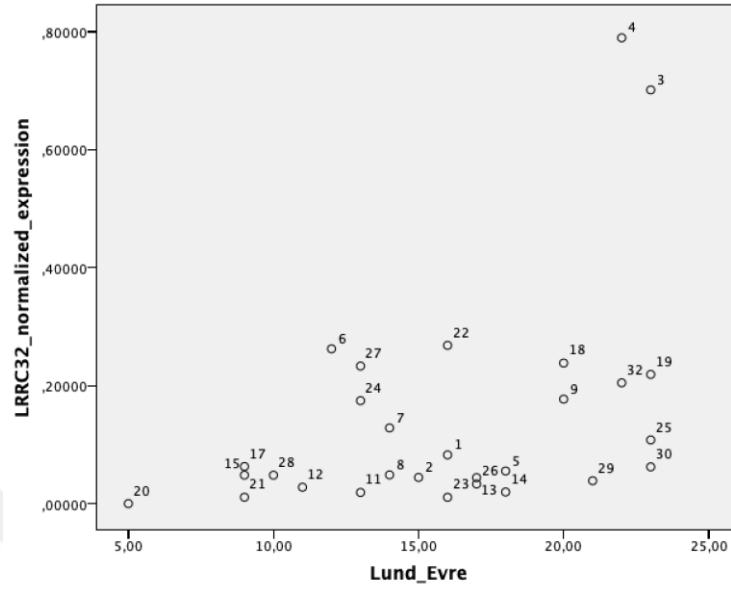
Sigara kullanan NP hastalarının polip örneklerinde IL13 ekspresyon düzeylerinin ortalaması 0,0012729, medyan değer ise 0,0008 olarak bulunmuştur. Sigara kullanmayan NP hastalarında ortalama ekspresyon değeri 0,0015056, medyan değer ise 0,00057 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 21. Sigara kullanan NP hastaları ile sigara kullanmayan NP hastalarının polip dokularında LRRC32 gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi



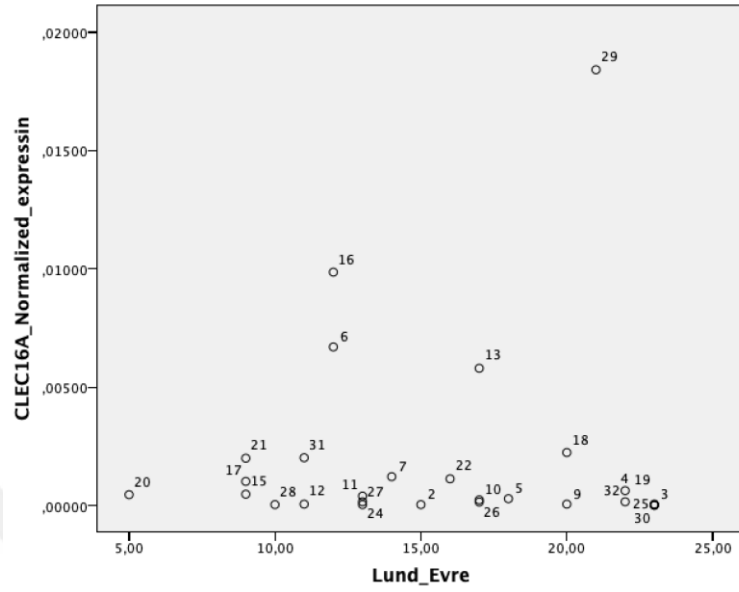
Sigara kullanan NP hastalarının polip örneklerinde LRRC32 ekspresyon düzeylerinin ortalaması 0,0872011, medyan değer ise 0,0553 olarak bulunmuştur. Sigara kullanmayan NP hastalarında ortalama ekspresyon değeri 0,1688050, medyan değer ise 0,0727550 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 22. Lund-Mackay evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilen polip örneklerinin LRRC32 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

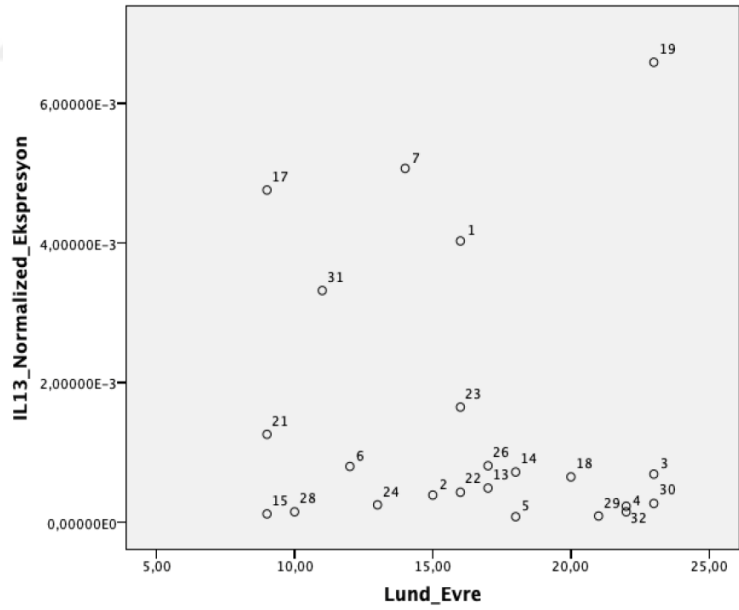


32 NP hastası Lund-Mackay evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde ortalama skor 15,68 (standart sapma=4,93) olarak bulunmuştur. Spearman korelasyon analizi ile yapılan sonuçlarda; hastaların Lund evreleri ile LRRC32 normalize gen ekspresyonu seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf-orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). ($r= 0,418$; $p=0,024$)

Tablo 23. Lund-Mackay evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilen polip örneklerinin CLEC16A ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



Tablo 24. Lund-Mackay evreleme sistemi kullanılarak kategorize edilen polip örneklerinin IL13 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması



CLEC16A ve IL13 genleri ile Lund evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. ($p>0,05$)

5. TARTIŞMA

Rinosinüzitler, burun ve paranasal sinüslerin mukozasının inflamasyonu ile karakterize geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Yetişkinlerde rinosinüzit teşhisi için, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (anterior ya da posterior) gibi belirtilerden en az birinin yanı sıra, yüz ağrısı, yüzde basınç hissi veya koku alma yetisinde azalma ya da kayıp gibi iki ya da daha fazla belirtinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca, inflamasyonun endoskopik muayene ya da görüntüleme yöntemleriyle kanıtlanması önemlidir. Endoskopik muayene sırasında nazal poliplerin görülmesi, orta meatustan gelen mukopürülan akıntının varlığı, orta meatusta ödem ve mukozal obstrüksiyon gibi bulgular rinosinüzit tanısını destekler.

Rinosinüzitler, belirtilerin süresine bağlı olarak iki ana gruba ayrılır: akut ve kronik rinosinüzit. Belirtileri 12 haftadan kısa süren rinosinüzit, akut rinosinüzit olarak adlandırılır. 12 haftadan uzun süren belirtiler ise kronik rinosinüzit olarak tanımlanır. Kronik rinosinüzit (KRS) kendi içinde polipli ve polipsiz olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Polipli KRS tanısı konulabilmesi için, KRS tanı kriterlerinin yanı sıra endoskopik muayenede nazal poliplerin varlığının gözlemlenmesi gerekmektedir.

Nazal polipozisli kronik rinosinüzit (KRS-NP), önemli morbidite ile ilişkili kronik bir inflamatuvar durumdur. Nazal polipozisle ilgili epidemiyolojik çalışmalar nazal endoskopi sonuçlarına ve anket sonuçlarına dayanmaktadır. 2020 yılında yapılan, nazal polipozisli kronik rinosinüzitin epidemiyolojisinin ve klinik yükünün sistematik literatür taramasını yapan çalışmada, KRS-NP'in genel popülasyonun

%1-4'ünü ve kronik rinosinüzitli (KRS) hastaların %25-30'unu etkilediği bulunmuştur. Genellikle orta yaşta görülen bir durum olan ve ortalama başlangıç yaşı 42 olan KRS-NP tipik olarak 40-60 yaşlarında teşhis edilmiştir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü izlenmiştir (17). Güney Kore'de prevalansı araştıran çalışmada genel popülasyonun %2,5-2,6'sı olarak bildirilmiş ve KRS-NP erkeklerde (%3,2-3,7) kadınlara (%2,0-3,3) göre daha yaygın olarak görülmüş ve en yüksek prevalans 60-69 yaş grubunda gözlenmiştir (18,22). 2015'te Stevens ve ark. tarafından NP'li hastalarda yapılan bir çalışmada erkeklerin bu popülasyonun %62'sini, kadınların ise %38'ini oluşturduğu görülmüştür. Ancak kadınlarda hastalığın seyri daha şiddetli izlenip alevlenmeleri ve oral steroid ihtiyaçları daha yüksek izlenmiştir (129). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NP hasta grubunun yaş ortalaması 48,09 olarak tespit edilmiştir. Grupta 40 yaş altında olan hastalar grubun %28'ini oluşturmaktadır. NP hastaları, %68,8 oranında erkek ve %31,3 oranında kadın olarak izlenmiş olup yine literatür ile benzer olarak erkeklerde daha sık izlenmiştir.

Güncel verilere göre erişkinlerde astım prevalansı %8 olarak belirlenmiştir(130). NP'li hastalarda ise astım prevalansı %36 olarak belirlenmiştir (131). Çalışmamızda NP hastalarında %50 astım prevalansı bulunmuştur. Literatürde belirlenen prevalanstan daha yüksek tespit edilmiştir. NP'li kadınlarda astım prevalansı %46 olarak belirlenirken, NP'li erkeklerde astım prevalansı %31 olarak belirlenmiştir(131). Çalışmamızda ise NP'li kadınlarda astım prevalansı %80 olarak belirlenirken NP'li erkeklerde astım prevalansı %31,8 olarak belirlenmiş

olup literatür ile uyumlu olarak kadınlarda astım ile birlikteliğin daha sık olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir.

Çalışmamızdaki 32 NP hastasından 5'inde NSAİİ duyarlılığı mevcut olup bunların hepsine astım da eşlik etmektedir. Bu hastalar samter triadına uygun olarak bulunmuşlardır. Literatürde NP sebebiyle opere edilen hastalarda samter prevalansı %9,4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca samter triadı olan hastalarda rekürrenslerin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (132). Bizim çalışmamızda NP'li hasta grubunda samter triadı prevalansı %15,6 olarak literatüre göre hafifçe daha yüksek bulunmuştur. 5 samter hastasından 2'sinin revizyon cerrahi geçirdiği izlenmiştir.

Erişkinlerde alerjik rinit prevalansı kıtalar arası değişmek ile beraber %10-30 arası olarak belirlenmiştir(133). Çalışmalar NP'li hastaların üçte ikisine kadarının eş zamanlı AR'ye sahip olduğunu göstermektedir (134). Bizim çalışmamızda NP hastalarında %53,1 alerjik rinit prevalansı bulunmuştur. Literatürde belirlenen prevalanstan daha düşük tespit edilmiştir. NP'li kadınlarda AR prevalansı %35,2 olarak belirlenirken NP'li erkeklerde AR prevalansı %64,7 olarak belirlenmiştir.

"Birleşik havayolu hastalığı" veya "tek havayolu-tek hastalık" kavramı son 15-20 yıldır üzerinde durulan bir kavramdır ve burun ve akciğer hastalıklarının ortak inflamatuvar mekanizmaları, epidemiyolojik gözlemler, ortak tetikleyiciler ve tedaviye ilişkin gözlemlere dayanmaktadır. Birleşik havayolu hastalığı hipotezi üst ve alt solunum yolu hastalıklarının solunum sistemindeki tek bir inflamatuvar

hastalığın dışavurumu olduğunu, üst havayolunu etkileyen herhangi bir hastalık sürecinin, hem direkt hem de indirekt yollarla alt havayolunu etkileme olasılığı olduğunu ve bunun tersinin de doğru olduğunu öne sürer. Spektrumun hafif şiddetteki ucunda tek başına rinit ortaya çıkabilir, spektrumun orta şiddetteki noktasında rinit ve bronş hiperreaktivitesi vardır. Spektrumun en ağır ucunda ise astım ve rinit birlikte ve her ikisinin de şiddeti birbirine paralel olarak seyreder. Birleşik havayolu hastalığı hipotezine göre rinit veya astımı olan hastalar, karşı taraftaki hastalık açısından değerlendirilmelidir. Üst havayolundaki hastalığın tedavisi alt havayolundaki hastalığın şiddetini değiştirebilir ve bunun tersi de doğrudur. Ragab ve ark. NP'li hastaların %60'ının çeşitli alt solunum yolu sorunları yaşayıp bunların %25'inin astım olduğunu ortaya koymuştur (135). Won ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada NP'nin erken ve geç başlangıçlı yetişkin dönemi astım ile ilişkisi ortaya konulmuştur (135). NP'li hastaların üçte ikisinde kadarının eş zamanlı AR tespit edilmiştir (134). Bu sebeple daha önce astım ve alerjik rinit ile ilişkisi ortaya konmuş bir genin NP etyopatogenezinde rol oynayabileceği hipotezi ortaya çıkmaktadır.

LRRC32 , lösün bakımından zengin 20 tekrar içeren bir tip I membran proteinini kodlar. TGF Beta aktivasyonunu kontrol eder. TGF-beta bağışıklık hücresi fonksiyonunu düzenleyen bir sitokindir. LRRC32, düzenleyici T hücrelerinin ve trombositlerin yüzeyindeki latent TGF-beta dimerleriyle ilişki kurar ve TGF-beta biyoyararlanımını düzenler. Kromozomal bölge 11q13-11q14'teki değişiklikler çeşitli patolojilerde rol oynar. LRRC32 ile ilişkili hastalıklar arasında

yarık damak, proliferatif retinopati ve gelişimsel gecikme ve vitreoretinal dejenerasyon bulunur (122)

Astıma olası genetik katkısı keşfetmek için çok sayıda genom çapında ilişki çalışması gerçekleştirildi ve 11q13.5'te bulunan bir tek nükleotid polimorfizminin , rs7130588'in ve rs6592645'in LRRC32 ekspresyonunu düzenleyerek Kafkas popülasyonlarında hem yetişkin başlangıçlı hem de çocukluk başlangıçlı olmak üzere astımla ilişkili olduğu gözlemlendi (123–125). 2023 yılında astımlı hastalarda LRCC32 ekspresyonunu tespit etmek için yapılan bir çalışmada; astımlı 22 hastadan ve 24 sağlıklı kontrolden akciğer dokuları toplandı ve LRRC32 ekspresyon seviyeleri ölçüldü. Astımlı hastalarda LRRC32 ekspresyonu kontrollerdekine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olarak bulundu ($P=0,0095$) (125)

Nazal polipoziste, LRRC32 ekspresyon seviyesi ve hastalık şiddeti ilişkisi ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NP'li hasta grubundan alınan polip örneklerinin LRRC32 gen ekspresyon seviyeleri, kontrol grubundan alınan alt konka örnekleri ile karşılaştırıldığında; polip dokusunda LRRC32 gen ifadenmesinin azaldığı görülmüş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Nazal poliplerde astımın LRRC32 ekspresyonuna etkisini incelemek amacıyla; NP'li hasta grubunun içerisinde yer alan astımlı hastalar ve geriye kalan astımlı olmayan hastaların polip dokuları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. LRRC32'nin , astımlı hastaların polip dokusu ile sadece polipli hastaların polip

dokuları arasında ekspresyon farklılığının olmadığı görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Literatürde LRRC32 ekspresyon seviyeleri ile astım arasındaki ilişkinin, astımlı hastalarda LRRC32 ekspresyonunun arttığı yönündedir. Bizim çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Yine astım ile benzer olarak NSAİİ duyarlılığı ve samter triadı olan NP hastalarının polip dokuları, bu özelliklere sahip olmayan polipli hastalarla karşılaştırıldığında LRRC32 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı fark görülememiştir ($p>0,05$).

Revizyon cerrahi geçirmiş NP hastaları ile primer cerrahi geçiren NP hastaların polip dokuları birbiriyle karşılaştırıldığında, revizyon cerrahi geçiren hastalarda LRRC32 gen ekspresyon seviyesi ortalaması belirgin olarak daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır ($p>0,05$). Sık rekürrens gösteren revizyon cerrahi hastalarında LRRC32'nin daha yüksek eksprese olması beklenen bir durumdur. Ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamsız bulunmasının nedeninin örneklem sayısının küçüklüğünden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Hastaların Lund evreleri ile LRRC32 gen ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf- orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. ($r=0,418$; $p=0,024$) Lund Mackey evresi yüksek olan hastaların LRRC32 gen ekspresyon seviyesinin yüksek olduğunu ve hastalığın şiddeti ile ilgili olduğunu söyleyebiliriz.

CLEC16A geni, C tipi lektin alanı içeren ailenin bir üyesini kodlar. Bu genin intronlarındaki tek nükleotid polimorfizmleri diyabet, multipl skleroz ve romatoid artrit ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan çoklu transkript varyantları bulunmuştur. RNF41/NRDP1-PRKN yolunun regülasyonu yoluyla mitofaji düzenleyicisidir. Mitokondriyal sağlığı düzenleyerek beta hücrelerinin işlevlerinde önemli bir rol oynar (126).

Alerjik rinit (AR) kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Kalıtsal faktörler AR'nin patogeneğinde önemli bir rol oynamıştır. Çinde yapılan bir çalışmada, CLEC16A varyantları ile Çin popülasyonunda AR riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. CLEC16A (rs887864, rs12935657, rs2286973, rs11645657 ve rs36045143) AR riski azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur (5).

Nazal polipoziste, CLEC16A ekspresyon seviyesi ve hastalık şiddeti ilişkisi ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NP'li hasta grubundan alınan polip örneklerinin CLEC16A gen ekspresyon seviyeleri, kontrol grubundan alınan alt konka örnekleri ile karşılaştırıldığında; polip dokusunda CLEC16A gen ifadenmesinin belirgin olarak azaldığı görülmüş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). CLEC16A geninin hastalıktan koruyucu özellikte olduğunu söyleyebiliriz.

Nazal poliplerde alerjik rinitin CLEC16A ekspresyonuna etkisini incelemek amacıyla; NP'li hasta grubunun içerisinde yer alan AR'li hastalar ve geriye kalan AR'li olmayan hastaların polip dokuları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. CLEC16A'nın , AR'li hastaların polip dokusunda daha az eksprese olduğu fakat bu

ekspresyon farklılığının anlamlı olmadığı görülmüştür. ($p>0,05$) Literatürde CLEC16A varyantlarının AR riskini azalttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da AR olmayan grupta CLEC16A ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Revizyon cerrahi geçirmiş NP hastaları ile primer cerrahi geçiren NP hastaların polip dokuları birbiriyle karşılaştırıldığında, CLEC16A gen ekspresyon seviyesi açısından istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır ($p>0,05$).

İnterlökin IL-4 ve IL-13, allerjik rinit ve astımda patojenik Th2 yanıtlarının indüklenmesinde kritik sitokinlerdir. IL-13 esas olarak epitel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi yapısal hücreleri etkiler. IL-13, mukus üreten goblet hücrelerinin farklılaşmasını başlatır ve düz kas hipertrofisi de dahil olmak üzere hava yolu yeniden şekillenmesini başlatır (127) IL-13'ün allerjik hava yolu yanıtlarının gelişimindeki rolünü göstermek için yapılan çalışmada; iki grup, yalnızca IL-13'e bağlanan ve IL-4'e bağlanmayan çözünür bir IL-13R α 2 zinciri formunun alerjenle zorlanan farelere uygulanmasıyla IL-13'ün spesifik blokajının hava yolu aşırı duyarlılığını ve mukus üretimini tersine çevirdiğini göstermiştir . Bu çalışmalar bir arada, IL-13'ün allerjik yanıtın efektör fazının kritik aracısı olduğunu ileri sürmüştür(136).Yapılan çalışmaların sonuçları IL13'ün astım yolağında önemli bir sitokin olduğu yönündedir.

Nazal polipoziste, IL13 ekspresyon seviyesi ve hastalık şiddeti ilişkisi ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NP'li hasta grubundan alınan polip örneklerinin IL13 gen ekspresyon seviyeleri, kontrol grubundan alınan

alt konka örnekleri ile karşılaştırıldığında; polip dokusunda IL13 gen ifadenmesinin azaldığı görülmüş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p>0,05$). Literatürde yapılan çalışmalarda IL-13 sitokininin kronik rinosinüzit hastalarında nazal polip oluşumunu arttırdığını, T2 kronik inflamasyona neden olduğu görülmüştür (137). Bizim sonucumuzun farklı çıkmasının sebebi örneklem küçüklüğü olduğu düşünülmüştür.

Nazal poliplerde astımın IL13 ekspresyonuna etkisini incelemek amacıyla; NP'li hasta grubunun içerisinde yer alan astımlı hastalar ve geriye kalan astımlı olmayan hastaların polip dokuları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. IL13'ün , astımlı hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha yüksek eksprese olduğu görülmüştür. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Literatürde IL13 ekspresyon seviyeleri ile astım arasındaki ilişkinin, astımlı hastalarda gen ekspresyonunun arttığı yönündedir. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak astımlı hastalarda ekspresyonun daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

NSAİİ duyarlılığı ve samter triadı olan NP hastalarının polip dokuları, bu özelliklere sahip olmayan polipli hastalarla karşılaştırıldığında IL13 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

AR olan nazal polipozis hastalarının polip dokusu ile AR olmayan nazal polipozis hastalarının polip dokusu IL13 gen ekspresyon düzeyi açısından incelendiğinde, sonuçlar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) .

Revizyon cerrahi geçirmiş NP hastaları ile primer cerrahi geçiren NP hastaların polip dokuları birbiriyle karşılaştırıldığında, IL13 gen ekspresyon seviyesi ortalaması açısından fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Sigara kullanan hastalar ile sigara kullanmayan hastaların polip dokusu IL13, LRRC32 ve CLEC16A gen ekspresyon düzeyi açısından incelendiğinde anlamlı fark görülmemiştir.

Nazal polipozis, tedavisi zor bir hastalık olarak dikkat çekmektedir; özellikle de sık görülen rekürrensler bu durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Hastalığın altında yatan inflamatuvar süreçlerin ve eşlik eden diğer rahatsızlıkların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, tedavi yaklaşımları da bu farklılıklar doğrultusunda şekillenmiştir. Astım ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara karşı alerjinin bir arada görüldüğü hastalarda, nazal polipozis tedavisi genellikle daha dirençli bir seyir izler. Benzer şekilde, kistik fibrozis ya da primer siliyer diskinezi gibi genetik ya da yapısal sorunlara bağlı olarak gelişen vakalarda da hem cerrahi hem medikal tedavinin ardından nüks oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir.

Son dönemde yapılan araştırmalar, nazal polipozisin patogenezi daha ayrıntılı şekilde inceleyerek, hastalığın farklı inflamatuvar alt tiplerini belirlemeye odaklanmıştır. Bu gelişmeler, geleneksel semptomatik yaklaşımların yerine, inflamatuvar süreçleri ve hastalığın kökenindeki tetikleyicileri hedef alan daha yenilikçi tedavilerin ön plana çıkmasını sağlamıştır. Örneğin, monoklonal antikorlar gibi biyolojik ajanların kullanımı, özellikle eozinofilik inflamasyonun baskın olduğu hasta gruplarında umut verici sonuçlar sunmaktadır. Nazal polipozisin

tedavisinde bu yeni anlayış, gelecekte daha kişiselleştirilmiş ve etkili çözümlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada, astım,alerjik rinit ve nazal polipozisin güçlü ilişkisi göz önünde bulundurularak, LRRC32, CLEC16A ve IL13 genlerinin nazal polip etiyojisindeki rolü araştırılmıştır. Bu amaçla, mRNA düzeyinde kantitatif olarak gen ekspresyonu araştırılmıştır. Çalışmada anlamlı bulunan kısımlar yukarıda özetlenmiştir.

Çalışmamız, bu genlerin nazal polipoziste ekspresyon seviyesini inceleyen ilk çalışmadır. Astım, alerjik rinit ve inflamasyon süreçlerinde etkili olduğu kanıtlanmış bu genlerin nazal polipozis gelişimindeki etkilerini daha iyi anlamak için, geniş hasta popülasyonlarını kapsayan daha detaylı araştırmalar yapılması gereklidir.

6. ÖZET

Nazal polipozis, nazal kavite ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamasyonu sonucunda gelişen çoğunlukla bilateral ve etmoid sinüsten kaynaklı kavite lümenine doğru gelişen benign mukozal lezyonlar ile karakterize kronik sinüzit çeşididir. Nazal polipozun kesin nedeni bilinmemektedir, ancak alerji, astım, enfeksiyon ve aspirin duyarlılığı yetişkinlerde bu karmaşık refrakter hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Oluşumunda genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Belirgin burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, koku kaybı ve akıntı gibi uzun vadeli semptomlara neden olabilir ve bunların hepsi hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Genellikle orta yaşta görülen bir durumdur. Günümüzde ağırlıklı olarak medikal yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan bir hastalıktır. Ancak, dirençli vakalarda cerrahi müdahaleye başvurulmaktadır. Tedavi sürecinde çeşitli zorluklarla karşılaşılabilmekte ve hastalığın tekrarlama riski oldukça yüksektir.

Bu çalışmada; etyopatogenezi net olarak belirlenememiş olan nazal polipozin genetik altyapısı ve astımla ve alerjik rinitle olan güçlü ilişkisi göz önünde bulundurularak, astım gelişmesinde rolü ortaya konmuş olan LRRC32 ve IL13 genleri ile alerjik rinit gelişmesinde koruyucu rolü ortaya konmuş olan CLEC16A geni nazal polipoziste incelenmiştir. Bu amaçla; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran 32 nazal polipozisli hasta ve 31 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Alınan nazal polip ve alt konka örneklerinde LRRC32, IL13 ve CLEC16A genlerine ait mRNA ekspresyon düzeyleri incelenmiştir.

Hasta grubun polip örnekleri ile kontrol grubun konka örnekleri CLEC16A, LRRC32 ve IL13 gen ekspresyonları açısından incelendiğinde; polip dokusunda, kontrol grubundan alınan alt konka örneğine göre CLEC16A gen ifadenmesinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Polip dokusunda, kontrol grubundan alınan alt konka örneğine göre IL13 gen ifadenmesinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Polip dokusunda, kontrol grubundan alınan alt konka örneğine göre LRRC32 gen ifadenmesinin azaldığı belirlenmiş fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Alerjik rinitli hastalarda olduğu gibi nazal polipozisli hastalarda da CLEC16A geni daha düşük oranda eksprese edildiği görülmüştür. Bu genin hastalıktan koruyucu bir özelliği olduğu söylenebilir. IL13 geninin ise nazal polipozisli hastalarda daha düşük oranda eksprese olması bu alanda yapılan çalışmalardan farklıdır, fakat sonuçların bu şekilde çıkmasının nedeni örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması olarak düşünülmüştür. Daha büyük hasta popülasyonlarında çalışmaların tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

Nazal polipozisli hastalar arasında, astımlı olan hastalar ve olmayan hastalar arasında LRRC32 ve IL13 gen ekspresyonları incelendiğinde; LRRC32'nin, astımlı hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha düşük ekspresyon gösterdiği fakat bu ekspresyon farklılığının

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). IL13'ün, astımlı hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha yüksek ekspresyon gösterdiği fakat bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Nazal polipozisli hastalar arasında, AR olan hastalar ve olmayan hastalar arasında CLEC16A ve IL13 gen ekspresyonları incelendiğinde; CLEC16A'nın, alerjik rinitli hastaların polip dokusunda sadece polipli hastaların polip dokularına göre daha düşük ekspresyon gösterdiği fakat bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). IL13'ün ekspresyonunda da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştır ($p>0,05$).

Nazal polipozisli hastalar arasında NSAİ duyarlılığı olan hastaların sonuçları incelendiğinde; IL13 ve LRRC32 gen ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. ($p>0,05$)

Nazal polipozisli hastalar arasında revizyon cerrahi geçiren hastalar ile primer cerrahi geçiren hastalar karşılaştırıldığında; LRRC32'nin revizyon cerrahi ihtiyacı olan hastaların polip dokusunda primer cerrahi geçiren hastaların polip dokularına göre daha fazla ekspresyon gösterdiği ancak bu ekspresyon farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). IL13 ve CLEC16A genlerinde de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Sigara kullanımı ile IL13, LRRC32, CLEC16A genleri arasında istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır.

Lund mackey evreleme ile LRRC32, IL13, CLEC16A gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında; Spearman korelasyon analizi ile yapılan sonuçlarda hastaların Lund evreleri ile LRRC32 normalize gen ekspresyonu seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf-orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). CLEC16A ve IL13 genleri ile Lund evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. ($p>0,05$) LRRC32 geni ileri evredeki şiddetli hastalıkları öngörmede kullanılabilir.

Sonuç olarak CLEC16A geninin alerjik rinitli hastalarda olduğu nazal polipozisli hastalarda daha az eksprese olduğu tespit edilmiş, hastalıktan koruyucu bir gen olduğu düşünülebilir. LRRC32 geninin ise şiddetli hastalıkla ilişkili olduğu söylenebilir.

Bilindiği kadarıyla CLEC16A, LRRC32 ve IL13 genlerinin nazal polipoziste ekspresyon seviyesi ilk defa çalışılmıştır. Bu genlerin nazal polipozis etyopatogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir, ancak daha büyük hasta popülasyonlarında çalışmaların tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Nazal polipozis, LRRC32 geni, IL13 geni, CLEC16A geni, astım, alerjik rinit

7. ABSTRACT

Nasal polyposis is a type of chronic sinusitis characterized by benign mucosal lesions that develop as a result of chronic inflammation of the nasal cavity and paranasal sinus mucosa, mostly bilateral and originating from the ethmoid sinus, extending towards the cavity lumen. The exact cause of nasal polyposis is unknown, but allergy, asthma, infection, and aspirin sensitivity have been associated with this complex refractory disease in adults. Genetic and environmental factors play a role in its formation. It can cause long-term symptoms such as pronounced nasal congestion, postnasal drip, loss of smell, and discharge, all of which negatively affect the health-related quality of life of patients. This condition is most often observed in middle age. Current treatments primarily rely on medical interventions. However, surgical intervention is used in resistant cases. The therapeutic process is often accompanied by various challenges, and the probability of disease recurrence is notably high.

In this study, considering the genetic background of nasal polyposis, whose etiopathogenesis has not been clearly determined, and its strong association with asthma and allergic rhinitis, the LRRC32 and IL13 genes, whose roles in the development of asthma have been demonstrated, and the CLEC16A gene, whose protective role in the development of allergic rhinitis has been demonstrated, were examined in nasal polyposis. For this purpose, 32 patients with nasal polyposis and 31 healthy individuals (control group) who applied to the Gazi University Faculty of Medicine, Ear, Nose, and Throat Diseases outpatient clinic were included in the

study. The mRNA expression levels of LRRC32, IL13, and CLEC16A genes were examined in the nasal polyp and inferior turbinate samples.

When the polyp samples of the patient group and the turbinate samples of the control group were examined in terms of CLEC16A, LRRC32, and IL13 gene expressions; in the polyp tissue, CLEC16A gene expression was significantly reduced compared to the inferior turbinate sample taken from the control group, and this decrease was found to be statistically significant ($p < 0.05$). In the polyp tissue, IL13 gene expression was significantly reduced compared to the inferior turbinate sample taken from the control group, and this decrease was found to be statistically significant ($p < 0.05$). In polyp tissue, LRRC32 gene expression was found to be reduced compared to the inferior turbinate sample taken from the control group, but this decrease was not found to be statistically significant ($p > 0.05$). It was observed that the CLEC16A gene exhibited reduced expression in patients with nasal polyposis as well as in patients with allergic rhinitis. This observation suggests a potential protective role for the CLEC16A gene against the disease. The fact that IL13 gene expression was lower in patients with nasal polyposis contrasts with the results of earlier studies in this field, but the reason for these results was considered to be insufficient sample size. Studies need to be repeated in larger patient populations.

When LRRC32 and IL13 gene expressions were examined between patients with and without asthma among patients with nasal polyposis; it was found that LRRC32 showed lower expression in the polyp tissue of asthmatic patients

compared to the polyp tissue of patients with polyps only, but this expression difference was not statistically significant ($p>0.05$). IL13 was found to show higher expression in the polyp tissue of asthmatic patients compared to the polyp tissue of patients with polyps only, but this expression difference was not statistically significant ($p>0.05$). When CLEC16A and IL13 gene expressions were examined between patients with and without AR among patients with nasal polyposis; it was found that CLEC16A showed lower expression in the polyp tissue of patients with allergic rhinitis compared to the polyp tissue of patients with polyps only, but this expression difference was not statistically significant ($p>0.05$). There were also no statistically significant results in the expression of IL13 ($p>0.05$).

When the results of patients with NSAID sensitivity among patients with nasal polyposis were examined; no statistically significant results were found in IL13 and LRRC32 gene expressions. ($p>0.05$)

When patients with nasal polyposis who underwent revision surgery were compared with patients who underwent primary surgery; it was found that LRRC32 showed higher expression in the polyp tissue of patients who needed revision surgery compared to the polyp tissue of patients who underwent primary surgery, but this expression difference was not statistically significant ($p>0.05$). The results in IL13 and CLEC16A genes were also not found to be statistically significant. ($p>0.05$)

No statistically significant results were found between smoking and IL13, LRRC32, CLEC16A genes.

When LRRC32, IL13, CLEC16A gene expression levels were compared with Lund Mackey staging; in the results of Spearman correlation analysis, a statistically significant, positive, and weak-moderate correlation was found between the Lund stages of the patients and the LRRC32 normalized gene expression levels ($p < 0.05$). No statistically significant results were obtained between CLEC16A and IL13 genes and Lund stage. ($p > 0.05$) LRRC32 gene can be used to predict severe diseases in advanced stages.

As a result, CLEC16A gene was found to be less expressed in patients with allergic rhinitis and nasal polyposis, suggesting its potential role as a protective gene against these diseases. Conversely, the LRRC32 gene has been associated with severe disease.

To the best of our knowledge, this is the first study to examine the expression levels of CLEC16A, LRRC32, and IL13 genes in nasal polyposis. It is thought that these genes may be effective in the etiopathogenesis of nasal polyposis, but further research is necessary to validate this hypothesis in larger patient populations.

Keywords: Nasal polyposis, LRRC32 gene, IL13 gene, CLEC16A gene, asthma, allergic rhinitis

8. KAYNAKLAR

1. W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins, P.W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 58 (2020), pp 1-464 104193/Rhin20600 [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 11]; Available from: https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf
2. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 11];14:127–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603409/>
3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Nov 11];4(4):565–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393770/>
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2024 Nov 12];63 Suppl 86(SUPPL. 86):8–160. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331513/>

5. Niu Y, Wang H, Li Z, Shamsi BH, Liu M, Liu J, et al. CLEC16A variants conferred a decreased risk to allergic rhinitis in the Chinese population. *Front Genet* [Internet]. 2022 Dec 12 [cited 2024 Nov 12];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588789/>
6. Chen J, Chen Q, Wu C, Jin Y. Genetic variants of the C11orf30-LRRC32 region are associated with childhood asthma in the Chinese population. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Nov 12];48(4):390–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812328/>
7. Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2011 [cited 2024 Nov 12];4(3):54–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23283176/>
8. Sobiesk JL, Munakomi S. Anatomy, Head and Neck, Nasal Cavity. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 24 [cited 2024 Nov 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544232/>
9. Ogle OE, Weinstock RJ, Friedman E. Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2012 May [cited 2024 Nov 11];24(2):155–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386856/>

10. Cappello ZJ, Minutello K, Dublin AB. Anatomy, Head and Neck, Nose Paranasal Sinuses. StatPearls [Internet]. 2023 Feb 11 [cited 2024 Nov 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499826/>
11. Peynegre R, Rouvier P. Anatomy and Anatomical Variations of the Paranasal Sinuses. Diseases of the Sinuses [Internet]. 1996 [cited 2024 Nov 25];3–32. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-0225-7_1
12. Schaeffer JP. The genesis, development, and adult anatomy of the nasofrontal region in man. American Journal of Anatomy [Internet]. 1916 [cited 2024 Nov 25];20(1):125–46. Available from: https://www.researchgate.net/publication/229693693_The_genesis_development_and_adult_anatomy_of_the_nasofrontal_region_in_man
13. Kim HU, Kim SS, Kang SS, Chung IH, Lee JG, Yoon JH. Surgical anatomy of the natural ostium of the sphenoid sinus. Laryngoscope [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 25];111(9):1599–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568612/>
14. Freeman SC, Karp DA, Kahwaji CI. Physiology, Nasal. StatPearls [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Nov 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526086/>
15. Li X, Christenson SA, Modena B, Li H, Busse WW, Castro M, et al. Genetic analyses identify GSDMB associated with asthma severity, exacerbations,

and antiviral pathways. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Nov 26];147(3):894–909. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795586/>

16. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, Hellings P, Kern R. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. 2020 [cited 2024 Nov 11]; Available from: <https://observatorio.fm.usp.br/entities/publication/3ac629e8-4d02-4535-b2a0-6023ab250c27>
17. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 27];36(11):1897–911. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2020.1815682>
18. Won HK, Kim YC, Kang MG, Park HK, Lee SE, Kim MH, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Nov 27];120(4):389–94. Available from: <http://www.annallergy.org/article/S1081120618301145/fulltext>
19. Hong SN, Lee WH, Lee SH, Rhee CS, Lee CH, Kim JW. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with chronic otitis media in the elderly. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2017 Mar

- 1 [cited 2024 Nov 27];274(3):1463–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-016-4363-0>
20. Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and Risk Factors of Chronic Rhinosinusitis, Allergic Rhinitis, and Nasal Septal Deviation: Results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Nov 27];142(2):162–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2479129>
21. Palmer JN, Messina JC, Bilech R, Grosel K, Mahmoud RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Jan 1;40(1):48–56.
22. Kim DH, Han K, Kim SW. Effect of Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyp on Quality of Life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Nov 27];9(2):150–6. Available from: <http://www.e-ceo.org/journal/view.php?doi=10.21053/ceo.2015.01053>
23. Alt JA, Thomas AJ, Curtin K, Wong J, Rudmik L, Orlandi RR. Mortality risk in patients with chronic rhinosinusitis and its association to asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Nov 27];7(6):591–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.21931>

24. Lange B, Holst R, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen A. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: A prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clinical Otolaryngology* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2024 Nov 27];38(6):474–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/coa.12189>
25. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 May 1;131(5):1350–60.
26. Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 27];123(SUPPL.7):S1–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.24418>
27. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 1996 [cited 2024 Nov 27];17(5):243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8922143/>
28. Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711681/>

29. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization). By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3327855/>
30. Casterline CL. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1968 Nov [cited 2024 Nov 27];68(5):119–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646829/>
31. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702319/>
32. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology journal*. 2012 Mar 1;50(1):1–12.
33. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Nov 27];45(2):328. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4422388/>
34. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis.

Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2005 Feb [cited 2024 Nov 27];13(1):2–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15654207/>

35. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Nov 27];116(2):362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083791/>
36. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14750606/>
37. Bachert C, Zhang N, Patou J, Van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2008 Feb [cited 2024 Nov 27];8(1):34–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18188015/>
38. Wang M, Shi P, Yue Z, Chen B, Zhang H, Zhang D, et al. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Acta Otolaryngol [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 27];128(8):901–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607886/>

39. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *Am J Rhinol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2024 Nov 27];20(5):534–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17063750/>
40. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, Van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Nov 27];126(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20810157/>
41. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [6]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2004 Oct [cited 2024 Nov 27];114(4):981–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15480349/>
42. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 27];130(5):1087-1096.e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840853/>

43. Yasuda M, Niisato N, Miyazaki H, Hama T, Dejima K, Hisa Y, et al. Epithelial ion transport of human nasal polyp and paranasal sinus mucosa. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2024 Nov 27];36(4):466–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079782/>

44. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1994 [cited 2024 Nov 27];120(9):993–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8074828/>

45. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Nov 27];99(2):165–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9042040/>

46. Pothoven K, Norton J, Ocampo C, ... LSJ of A and, 2014 undefined. Oncostatin M is elevated in chronic rhinosinusitis and decreases barrier function in human airway epithelium. *jacionline.org* [Internet]. [cited 2024 Nov 27]; Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(13\)02745-0/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)02745-0/abstract)

47. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Nov 27];26(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22391065/>
48. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, Carter RG, Norton JE, Suh L, et al. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Nov 27];67(7):920–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22676062/>
49. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA, Schleimer RP. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Nov 27];31(3):358–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15191912/>
50. Wang XJ, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2005 Mar [cited 2024 Nov 27];131(3):237–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781764/>
51. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, Beck LA, Schleimer RP. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2024 Nov 28];31(3):358–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15191912/>

52. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Q, Zhang Q, Han Y, et al. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF-kappaB expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Nov 28];26(2):104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182736/>
53. Zhao CY, Wang X, Liu M, Jin DJ. Microarray gene analysis of Toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Nov 28];156(3):297–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720175/>
54. Zhang Q, Wang CS, Han DM, Sy C, Huang Q, Sun Y, et al. Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Nov 28];133(2):165–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23157229/>
55. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16686375/>
56. Zhao CY, Wang X, Liu M, Jin DJ. Microarray gene analysis of Toll-like receptor signaling elements in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int*

Arch Allergy Immunol [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Nov 28];156(3):297–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720175/>

57. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283572/>
58. Wei Y, Xia W, Ye X, Fan Y, Shi J, Wen W, et al. The antimicrobial protein short palate, lung, and nasal epithelium clone 1 (SPLUNC1) is differentially modulated in eosinophilic and noneosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 28];133(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342548/>
59. Tieu DD, Peters AT, Carter RT, Suh L, Conley DB, Chandra R, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Nov 28];125(3):667–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226301/>
60. Hulse KE, Chaung K, Seshadri S, Suh L, Norton JE, Carter RG, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 expression is diminished in sinonasal tissues from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 28];133(1):275-277.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084073/>

61. Peters AT, Kato A, Zhang N, Conley DB, Suh L, Tancowny B, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Nov 28];125(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159251/>

62. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10415058/>

63. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 28];107(4):607–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295647/>

64. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9532637/>

65. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, Chustz RT, Peters AT, Suh LA, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 28];129(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21943944/>

66. Patadia M, Dixon J, Conley D, Chandra R, Peters A, Suh LA, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Nov 28];24(1):11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109310/>
67. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2024 Nov 28];394(10209):1638–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543428/>
68. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, et al. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 28];130(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534535/>
69. Mahdavinia M, Carter RG, Ocampo CJ, Stevens W, Kato A, Tan BK, et al. Basophils are elevated in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis without aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 28];133(6):1759–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636088/>

70. Schleimer: Eosinophils in health and disease - Google Scholar [Internet]. [cited 2024 Nov 28]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Eosinophils%20in%20health%20and%20disease&author=RP%20Schleimer&author=A%20Kato&author=R%20Kern&publication_year=2012&
71. Martin LB, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ. Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and cytokines. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2024 Nov 28];109(3):207–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8620088/>
72. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 8 [cited 2024 Nov 28];120(19):3882–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936660/>
73. Chu VT, Fröhlich A, Steinhauser G, Scheel T, Roch T, Fillatreau S, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Nov 28];12(2):151–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217761/>
74. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006 Nov

- [cited 2024 Nov 28];118(5):1133–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088140/>
75. Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, Van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nat Immunol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2024 Nov 28];12(11):1055–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909091/>
 76. Halim TYF, MacLaren A, Romanish MT, Gold MJ, McNagny KM, Takei F. Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation. *Immunity* [Internet]. 2012 Sep 21 [cited 2024 Nov 28];37(3):463–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981535/>
 77. Mjösberg J, Eidsmo L. Update on innate lymphoid cells in atopic and non-atopic inflammation in the airways and skin. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 28];44(8):1033–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912880/>
 78. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Nov 28];61(11):1280–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17002703/>

79. Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, Pérez-Novó C, Holtappels G, Deruyck N, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. PLoS One [Internet]. 2014 Jun 9 [cited 2024 Nov 28];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24911279/>
80. Hulse KE, Norton JE, Suh L, Zhong Q, Mahdavinia M, Simon P, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 28];131(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473835/>
81. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. Clin Exp Allergy [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 Nov 28];37(12):1840–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941912/>
82. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 28];131(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021878/>
83. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis

- with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 28];132(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541322/>
84. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Nov 28];187(1):49–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23155140/>
 85. Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Dec 1];149(5):1491. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9081253/>
 86. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Dec 1];7(8):2812-2820.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128376/>
 87. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Dec 1];64(2):121–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838086/>
 88. NAZAL POLİP [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://dergi.kbb-bbc.org.tr/current-issue/nazal-polip-503>

89. Background and evolution of endoscopic sinus surgery - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8082596/>

90. Messerklinger W. [Endoscopy technique of the middle nasal meatus (author's transl)]. Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 1978 Dec [cited 2024 Dec 3];221(4):297–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/727989/>

91. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006 Nov 1;118(5):S17–61.

92. Zinreich SJ. Imaging of chronic sinusitis in adults: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 1992 [cited 2024 Dec 5];90(3 Pt 2):445–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527335/>

93. Lund VJ. Diagnosis and treatment of nasal polyps. BMJ : British Medical Journal [Internet]. 1995 Nov 25 [cited 2024 Dec 5];311(7017):1411. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2544406/>

94. Antrochoanal polyp: analysis of 200 cases - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609378/>

95. Cingi C, Demirbas D, Ural A. Nasal polyposis: an overview of differential diagnosis and treatment. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov [Internet].

- 2011 Sep 9 [cited 2024 Dec 5];5(3):241–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21834752/>
96. Staging in rhinosinusitis - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140385/>
 97. Kayarkar R, Clifton NJ, Woolford TJ. An evaluation of the best head position for instillation of steroid nose drops. Clin Otolaryngol Allied Sci [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 5];27(1):18–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11903366/>
 98. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1994 [cited 2024 Dec 5];150(4):1094–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921442/>
 99. Becker SS. Surgical management of polyps in the treatment of nasal airway obstruction. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Dec 5];42(2):377–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19328899/>
 100. MYGIND N, PEDERSEN CB, PRYTZ S, SØRENSEN H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. Clinical & Experimental Allergy. 1975;5(2):159–64.
 101. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Ørntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide

compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Dec 5];12(3):183–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9653476/>

102. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2000 [cited 2024 Dec 5];30(10):1460–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10998024/>
103. Stjärne P, Blomgren K, Cayé-Thomasen P, Salo S, Söderström T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Dec 5];126(6):606–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720445/>
104. Zinreich SJ. Imaging of chronic sinusitis in adults: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1992 [cited 2024 Dec 5];90(3 Pt 2):445–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527335/>
105. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1998 [cited 2024 Dec 5];124(5):513–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9604976/>

106. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf* [Internet]. 2003 [cited 2024 Dec 5];26(12):863–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12959630/>
107. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Dec 5];2(1):7–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11964744/>
108. Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J. Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1994 [cited 2024 Dec 5];150(4):1094–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921442/>
109. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Dec 12 [cited 2024 Dec 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235631/>
110. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama S, Yagi T. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol* [Internet]. 1999 [cited 2024 Dec 7];13(4):267–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485012/>
111. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled

- trial. *Laryngoscope* [Internet]. 2004 [cited 2024 Dec 7];114(5):923–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126758/>
112. Nasal polyps. State of the art - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1888555/>
113. R H, JP A, B B, F D, C D. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Dec 7];112(11):1042–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197141/>
114. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Dec 9];98(4):751–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8876550/>
115. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* [Internet]. 1997 Apr [cited 2024 Dec 9];107(4):500–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111380/>
116. Baudoin T, Kalogjera L, Hat J. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2000 [cited 2024 Dec 9];120(2):307–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11603795/>

117. Current perspectives on the treatment of nasal polyposis: a Swedish opinion report - PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12484651/>
118. Recombinant human cc10 and compositions thereof for use in the treatment of nasal rhinitis. 2015 Jul 17;
119. Methods for the therapeutic use of cyclosporine components. 2006 May 5;
120. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 1990 Mar [cited 2024 Dec 9];247(2):63–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180446/>
121. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. Lancet [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 17];382(9901):1360–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24041942/>
122. LRRC32 Gene - GeneCards | LRC32 Protein | LRC32 Antibody [Internet]. [cited 2024 Dec 18]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LRRC32>
123. Ferreira MAR, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souëf P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. Lancet [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2024 Dec 18];378(9795):1006–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21907864/>

124. Valette K, Li Z, Bon-Baret V, Chignon A, Bérubé JC, Eslami A, et al. Prioritization of candidate causal genes for asthma in susceptibility loci derived from UK Biobank. *Commun Biol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Dec 18];4(1):700. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8187656/>
125. Li YK, Wang HY, Chen Y, Shi XQ, Zhang XX, Li K, et al. Single-nucleotide polymorphism rs6592645 confers asthma risk through regulating LRRC32 expression. *Exp Ther Med* [Internet]. 2023 Aug 3 [cited 2024 Dec 18];26(3):451. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10443064/>
126. CLEC16A Gene - GeneCards | CL16A Protein | CL16A Antibody [Internet]. [cited 2024 Dec 18]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLEC16A>
127. Nakagome K, Nagata M. The Possible Roles of IL-4/IL-13 in the Development of Eosinophil-Predominant Severe Asthma. *Biomolecules* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jan 7];14(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38785953/>
128. Nur Husna SM, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ* [Internet]. 2022 May 30 [cited 2025 Jan 7];10:e13444. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9161813/>

129. Stevens WW, Peters AT, Suh L, Norton JE, Kern RC, Conley DB, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jan 14];3(1):14–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25866636/>
130. Most Recent National Asthma Data | CDC [Internet]. [cited 2025 Jan 21]. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm
131. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 21];27(5):314–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383287/>
132. MOLONEY JR, OLIVER RTD. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 1980 Jun [cited 2025 Jan 21];5(3):183–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7408219/>
133. Alnahas S, Abouammoh N, Althagafi W, Abd-Ellatif EE. Prevalence, severity, and risk factors of allergic rhinitis among schoolchildren in Saudi Arabia: A national cross-sectional study, 2019. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jan 21];16(10):100824. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10582485/>

134. Gelardi M, Iannuzzi L, Tafuri S, Passalacqua G, Quaranta N. Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 21];34(1):36. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3970223/>
135. Won HK, Kim YC, Kang MG, Park HK, Lee SE, Kim MH, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Jan 23];120(4):389–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432969/>
136. Wills-Karp M, Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2003 Jan [cited 2025 Jan 28];9(1):21–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12476080/>
137. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2016 Jan 24 [cited 2025 Mar 17];12:331. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5514544/>