



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

Nazal Poliplerde Doku HGF/c-MET Ekspresyonu ile Serum Düzeylerinin İncelenmesi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol BOZBORA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şenol ÇOMOĞLU

İSTANBUL

(2022)



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

Nazal Poliplerde Doku HGF/c-MET Ekspresyonu ile Serum Düzeylerinin İncelenmesi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erol BOZBORA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şenol ÇOMOĞLU

İSTANBUL

(2022)

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan ve bana destek olan danışman hocam Doç. Dr. Şenol Çomoğlu'na, uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkıları için saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Nesil Keleş Türel'e, Prof. Dr. Ö. Erkan Kıyak'a, Prof. Dr. Kemal Değer'e, Prof. Dr. Yahya Güldiken'e, Prof. Dr. İsmet Aslan'a, Prof. Dr. Yusufhan Süoğlu'na, Prof. Dr. K. Serkan Orhan'a, Prof. Dr. Bora Başaran'a, Doç. Dr. Murat Uluşan'a, Doç. Dr. Beldan Polat'a, Doç. Dr. Mehmet Çelik'e, Uzm. Dr. Levent Aydemir'e ve Uzm. Dr. Cömert Şen'e, Uzm. Dr. Said Sönmez'e,

Asistanlığımın büyük bir kısmında birlikte çalıştığım ve üzerimde büyük emekleri olan ekip arkadaşlarım Uzm. Dr. Eren Yılmaz, Uzm. Dr. İbrahim Yağcı, Uzm. Dr. İlker Erdinç Öztürk, Uzm. Dr. Can Doruk, Uzm. Dr. Berkay Çaytemel ve benden sonra asistanlığa başlayıp her daim yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum ekip arkadaşlarım Dr. Halime Kılıç, Dr. Yasin Çetinkaya, Dr. Ahmet Özkan, Dr. Ömer Orak, Dr. Tülay Günsay ve Dr. Furkan Olgun başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm İstanbul Tıp Fakültesi KBB kliniği çalışanlarına,

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nde Prof. Dr. Bedia Çakmakoglu, Dr. Barış Ertuğrul, Dr. Göksu Kaşarcı'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim anne ve babama,

Sonsuz teşekkürlerini sunarım.

Dr. Erol Bozbora- 2022



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından desteklenmiştir (Proje ID: 38328)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER.....	7
A. Burun, nazal kavite ve paranasal sinüslerin embriyolojisi	7
B. Nazal kavite anatomisi	11
1. Anatomik yapılar	11
2. Nazal kavite innervasyon ve kanlanması.....	14
C. Paranasal sinüs anatomisi	16
1. Osteomeatal kompleks	16
2. Etmoid sinüs	17
3. Maksiller sinüs.....	19
4. Sfenoid sinüs.....	19
5. Frontal sinüs.....	19
D. Nazal kavite fizyolojisi	21
1. Solunum	21
2. Olfaksiyon.....	22
3. Fonasyon	22
E. Nazal kavite ve paranasal sinüs radyolojisi	23
1. Radyografik yöntemler	23
2. Bilgisayarlı tomografi	23
3. Manyetik rezonans görüntüleme.....	23
4. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi.....	24
F. Endoskopik sinüs cerrahisi	24
1. Tarihçe	24
2. Endoskopik sinüs cerrahisi prensipleri ve endikasyonları	25

G. Kronik sinüzit	26
1. Tanım ve insidans	26
2. Patofizyoloji.....	27
3. Tanı	35
4. Tedavi	37
III. GEREÇ VE YÖNTEM	39
A. Hasta örneklerinin toplanması	39
B. Dokudan RNA izolasyonu	40
C. Örneklerin homojenizasyonu	40
D. RNA'ların DNA ve proteinden uzaklaştırılması	40
E. RNA'nın çöktürülmesi	40
F. RNA'nın yıkanması ve homojenizasyonu.....	40
G. RNA konsantrasyonu ve saflık tayini	40
H. RNA örneklerinin cDNA'ya çevrilmesi	40
I. Real time PCR çalışması	41
J. ELISA yöntemi ile protein miktarlarının tayini	42
K. İstatistiksel analiz.....	43
IV. BULGULAR.....	44
V. TARTIŞMA.....	52
VI. SONUÇ	59
VII. KAYNAKÇA	60

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1: İlk burnun embriyolojik gelişimi

Şekil 2: Burnun kemik ve kıkırdak yapılarının embriyolojik gelişimi

Şekil 3: Lateral nazal duvar yapıları

Şekil 4: Orta konka bazal lamellası

Şekil 5: Nazal kavite kanlanması

Şekil 6: Nazal kavite innervasyonu

Şekil 7: Etmoid hücreler BT görüntüsü

Şekil 8: Frontal recess çevresindeki hücreler

Şekil 9: EPOS 2020 primer KRS sınıflaması

Şekil 10: EPOS 2020 KRS endotip ve fenotip

Şekil 11: Meltzer nazal polip skorlaması

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: PCR Mix içeriği

Tablo 2: PCR koşulları

Tablo 3: RT-PCR koşulları

Tablo 4: Kullanılan primer bilgileri

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 6: Hasta grubunun anamnez ve muayene bulguları

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun D vit., eozinofil, SNOT-22, doku HGF ve c-MET, serum HGF ve c-MET düzeyleri

Tablo 8: Hasta grubunda bakılan parametrelerin korelasyon değerlendirmesi

Tablo 9: Erken ve ileri evre polip gruplarının karşılaştırılması

Tablo 10: Atopili ve atopisiz hasta gruplarının karşılaştırılması

Tablo 11: Astımlı ve astımsız hasta gruplarının karşılaştırılması

Tablo 12: Mükerrer tedavi almış ve almamış hasta gruplarının karşılaştırılması

Tablo 13: Eozinofil sayısı yüksek ve düşük hasta gruplarının karşılaştırılması

Tablo 14: Eozinofil yüzdesi yüksek ve düşük hasta gruplarının karşılaştırılması

KISALTMALAR:**KRS:** Kronik rinosinüzit**HGF:** Hepatosit growth faktör**tPA:** Doku tipi plazminojen aktivatörü**FNK:** Frontonazal kabartı**OMK:** Osteomeatal kompleks**UP:** Unsinat proçes**ANH:** Agger nasi hücresi**AFRS:** Alerjik fungal rinosinüzit**LM:** Lund-Mackay**HDM:** Host defans molekülleri**PAMP:** Patojen-ilişkili moleküler paternler**PRR:** Patern tanıma reseptörleri**KF:** Kistik fibrozis

ÖZET

Nazal Poliplerde Doku HGF/c-MET Ekspresyonu ile Serum Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda nazal polipli kronik sinüzit hasta grubundan alınan doku ve serum örneklerinde HGF ve reseptörü HGF-R (c-MET) düzeylerini kontrol grubu düzeyleri ile karşılaştırmak ve grupların kendi içlerinde doku ve serum düzeyleri arasındaki korelasyonu belirlemek amaçlanmıştır. Aynı zamanda hasta grubunun eozinofil düzeyi, D vitamini düzeyi, hastalık şiddeti gibi özelliklerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntemler: Çalışmamızda 15.10.2021-15.01.2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi KBB-BBC ABD'nda nazal polipozis sebebiyle opere edilen 18 yaş üstü hastalar ile kontrol grubu olarak aynı tarihlerde septoplasti veya septorinoplasti yapılan hastalar dahil edilmiştir. Polipler Meltzer ve Lund-Mackay ile skorlanmıştır. Kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alındı. Genotipleme doku örneklerinde uygun probler kullanılarak RT-PCR yöntemiyle tayin edildi. HGF/c-MET bölgeleri için ELİSA ile serum düzeyleri belirlendi. Hastaların yaşam kalitesi SNOT-22 anketiyle değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların D vitamini düzeyi kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; eozinofil seviyeleri, SNOT-22 skoru, doku HGF ve HGF-R (c-MET) düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,039$). Serum ELISA HGF ve HGF-R (c-MET) düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,962$, $p=0,465$). HGF ve HGF-R için doku ekspresyonu ile serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızdaki hasta grubunda HGF ve c-MET'in doku ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmış olup serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Doku ekspresyon düzeyleri ile serum seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. D vitamini düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Eozinofil düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

ABSTRACT

The Comparison of Tissue Expression and Serum Levels of HGF/c-MET in Nasal Polyposis

Objective: The aim of this study is to compare tissue expression and serum levels of HGF and its receptor HGF-R (c-MET) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) to control group and to assess the correlation of tissue and serum levels in each group. Serum eosinophil levels, vitamin-D levels and disease severity are also to be evaluated.

Methods: Patients over 18-years of age that were operated in Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between 15.10.2021-15.01.2022 for CRSwNP and that were operated with septoplasty or septorhinoplasty during the same dates were included as patient and control groups, respectively. Polyps were graded with Meltzer and Lund-Mackay systems. Blood samples were collected in EDTA tubes. Genotyping of the tissues was performed with RT-PCR using appropriate probes. Serum levels were determined using ELISA. Quality of life was evaluated using SNOT-22 questionnaire.

Results: The low levels of vitamin-D and high levels of eosinophil, SNOT-22 scores, tissue HGF and c-MET found in patient group compared to control group were statistically significant ($p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,039$, respectively). The difference between serum HGF and c-MET levels of patient and control groups was not statistically significant ($p=0,962$, $p=0,465$). Significant correlation between serum and tissue levels of HGF and c-MET was not found.

Conclusions: Tissue expression levels of HGF and c-MET in patient group were found higher compared to control group while the difference between serum levels was not significant. There was not significant correlation between tissue and serum levels. Vitamin-D levels of patient group were significantly lower while eosinophil levels were significantly higher compared to control group.

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project Number: 38328

I. GİRİŞ:

Kronik rinosinüzit (KRS) ve nazal polipozis eskiden iki ayrı hastalık olarak kabul edilmekteydi ve birincisi eksik tedavi edilmiş enfeksiyon olarak tanımlanmaktayken diğeri bir alerjik hastalık formu olarak tanımlanmaktaydı. Günümüzde ise nazal polipozis, daha kapsayıcı bir tanım olan kronik rinosinüzitin alt gruplarından biri olarak sınıflandırılmaktadır.

KRS, 12 haftadan uzun süre ile persiste eden semptomlarla nazal ve paranasal sinüs mukozasının inflamasyonudur. Erişkinlerde tanı konulması için biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı olmak üzere fasiyal ağrı, yüzde basınç hissi ve koku kaybı semptomlarından en az ikisinin mevcut olması gerekmektedir (1).

KRS, burun aracılığıyla inhale edilen ekzojen ajanların konak immün sistemi ile etkileşimi ile ortaya çıkan nazal ve paranasal mukozal inflamasyon ile karakterize, konak ilişkili faktörlere göre tetiklenen inflamasyon tiplerinin hastadan hastaya farklılık gösterdiği ve bunun sonucunda klinik özelliklerin, hastalığın gidişatının ve tedaviye yanıtın değişiklik gösterdiği klinik bir sendromdur (2). Yani, çevresel ve başta genetik özellikler olmak üzere konak ilişkili faktörlere göre çeşitli mekanik yolların tetiklendiği ve farklı klinik tablolar ile sonuçlanan bir hastalık spektrumudur. Bu çeşitlilik, hastalığın patofizyolojisinin kesin olarak ortaya konmasını, hastaların tedavi seçiminin yapılmasını ve prognozlarını belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Çevresel ve konakla ilgili faktörler zamanla bir veya daha fazla mekanik yolağı (endotip) tetikleyip kronik doku inflamasyonuna yol açar ve buna göre çeşitli klinik durumlarla (fenotip) sonuçlanır (2). Endotip, hastalığın patofizyolojik özelliklerine göre eozinofili, artmış IgE, IL-5 vb. özelliklere bakılarak tahmin edilmektedir (3). Günümüz şartlarında etkili patofizyolojiyi belirlemekte kullanılabilecek parametreler ne yazık ki sınırlıdır. Fenotip ise hastalığın klinik özelliklerine göre endoskopide nazal polip görülmesi, BT özellikleri vb. bulgulara göre belirlenmektedir (3).

Eskiden KRS polipli ve polipsiz olarak iki gruba ayrılmaktayken günümüzde artık birçok alt tipinin mevcut olduğu kabul edilmektedir. Geleneksel olarak yapılan patofizyolojik tanımlamada polipsiz KRS fibrozis, bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi ile karakterizeyken polipli KRS stromal doku ödemi, subepitelyal hücre infiltrasyonu, psödokist oluşumu ve azalmış kollajen miktarı ile karakterizedir (4). EPOS 2020 (5) ile endotip (inflamasyon paternleri) ve fenotipe (klinik özellikler) göre gruplandırmaya verilen önem

iyice artmıştır. Bu sayede hastalarda KRS'in nasıl seyredeceği, hangi tedaviye daha iyi yanıt alınabileceğini tahmin konusunda ilerleme kaydedilmiş ve daha hasta spesifik tedavi algoritmaları belirlenebilmiştir. Gruplamaların daha iyi yapılabilmesi için kullanılacak serum ve doku markerlarının önemi vurgulanmıştır.

Yıllar içerisinde KRS hastaları incelenerek çeşitli patofizyolojik hipotezler ileri sürülmüştür ve günümüzde hala bu hipotezler üzerinde araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Fungal hipotez, mikrobiyom hipotezi, biyofilm hipotezi, süperantijen hipotezi ve immün bariyer hipotezi bunlardan en çok kabul görmüş olanlardır (6).

KRS, artmış ve uzamış edinsel bağışıklık yanıtı ile ilişkilidir ve bu yanıtın özelliklerini belirlemek hastalığı alt gruplara ayırmaya ve klinik gidişatı tahmin etmeye olanak sağlar. Yapılan çalışmalarda özellikle polipli olanlarda olmak üzere KRS hastalarında genel T hücre sayısı daha yüksek saptanmıştır (7). Tip 2 baskın polipli KRS'te göreceli olarak Treg hücrelerinde azalma gözlenmektedir (8). Polipli KRS'de gözlenen bozulmuş Treg aktivitesi sub-terapötik D vitamini düzeyleri ile ilişkilidir (9). Polipsiz KRS'te T hücre matürasyonu karışık bir paternde seyretmekte olup görece olarak nötrofilik infiltrasyon baskın gözlenmektedir. Batı tipi polipli KRS'te Th2 yolağı ve eozinofili baskın izlenmektedir. Batı tipi poliplerde bu Th2 baskınlığı önemli bir rol oynuyor gibi gözükse de Asya tipi polipler Th1/Th17 baskın yanıt ile karakterize olup buna artmış nötrofili, azalmış IL-5, azalmış eozinofili ve batı tipi poliplere kıyasla daha az oranda konkomitan astım eşlik etmektedir. Kistik fibroz hastalarındaki polipler ve batı tipi poliplerin küçük bir alt grubunda Th1/Th17 baskınlığı ile nötrofilik infiltrasyon görülmektedir (10). Buradan yola çıkarak Th2 ve eozinofilinin etkili tek mekanizma olmadığı anlaşılabilmektedir.

Polipli KRS hastalarında IgE patofizyoloji ile en ilişkili antikor olarak kabul edilmektedir. Sistemik atopiden bağımsız olarak nazal poliplerde artmış IgE seviyeleri lokal sınıf değişimi ile gelişmekte olup kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (11). Anti-IgE ajanların nazal polipozisteki terapötik potansiyeli sebebiyle güncel yönergelerde kullanım kriterleri belirlenmiştir (5).

Çeşitli çalışmalarda HGF (Hepatosit Growth Faktör) ve reseptörü c-Met yolağının üst hava yolu inflamasyonu, polipli KRS ve inverted papillomada rolünü destekleyen bulgular elde edilmiştir. Farklı hücre tiplerinde motilite, proliferasyon ve diferansiyasyonu tetikleyici özelliği bilinen HGF'nin (HGF reseptörü olarak bilinen c-MET'in ligandı) üst hava yolu epitel hücrelerinde de benzer etkiyi yaptığı bilinmektedir. Bu yolağın aynı zamanda persistan

Th2 inflamasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12). Daha önce yapılmış olan *in vivo* çalışmalarda HGF'nin alerjik havayolu inflamasyonu, havayolu hipersensitivitesi ve havayolu *remodeling*'ini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerini Th2 sitokin üretimini baskılayarak ve direkt etki ile eozinofil migrasyonunu engelleyerek göstermektedir (13). HGF/c-MET yolağının bu mekanizmalar ve bunlardaki bozukluklar ile KRS patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Aynı zamanda baş boyun kanserleri ile yapılan moleküler çalışmalarda HGF/c-MET yolağının tümör gelişiminde hücrel ayrışma, bazal laminanın proteolitik yarıklanması, ekstraselüler matriksten migrasyon ve epitel hücre apoptozunun inhibisyonu gibi mekanizmalarla rol aldığı gösterilmiştir (14). Bir tümör olmasa bile tümör benzeri durdurulamayan büyüme gösteren ve sık rekürrens gözlenen nazal polipli KRS hastalarında bu yolağın bahsi geçen biyolojik etkilerle patofizyolojide rol alabileceği düşünülmektedir. Bir hücre yüzey reseptörü olan c-MET ve ligandı HGF, embriyogenezde de hücre migrasyonu gibi birçok önemli göreve sahiptir (15). Yapılan bir fare deneyinde olfaktör sistem gelişim sürecinde olfaktör nöroepitelde HGF aktivatörü etkisi bilinen doku-tip plazminojen aktivatörü (tPA) ve c-MET ekspresyonu, komşu mukozada ise HGF ekspresyonu gözlenmiştir. Erişkin dönemde de bunların ekspresyonları olfaktör bulbusta devam etmektedir (16). t-PA'nın HGF üzerinden etki ile olfaktör sistem gelişimi ve kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir.

Tedavi seçimi ve hastalık prognozunu tahmin etmekte endotip belirlemenin önemi günümüzde daha iyi anlaşılmaktadır. Endotiplemenin daha başarılı yapılabilmesi için yeni biyomarker'ların belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde polipli KRS hastalarında hala tedaviye direnç ve rekürrens oldukça sık gözlenmektedir. Önceki çalışmalarda mekanizması tam çözülememiş olsa da HGF/c-MET yolağındaki değişikliklerin doku çalışmaları ile polipli KRS'te etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda polip doku örnekleri incelenerek, bu yolağın doku düzeylerindeki değişiklikler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak etkinliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Doku düzeyleri aynı zamanda serum düzeyleri ile karşılaştırılarak, HGF veya reseptörü HGF-R'nin (c-MET) doku düzeyinde değişiklik saptanan hastalarda bu değişikliğin seruma yansımaları değerlendirilmek hedeflenmiştir. Doku ve serum düzeyleri arasında korelasyon değerlendirilerek, HGF/c-MET yolağının etkili olduğu endotipteki hastaların belirlenmesinde serum düzeyi bakılmasının uygun olup olmadığını değerlendirmek hedeflenmiştir. Böylece HGF ve c-MET'in doku ve serum biyomarker'ı olarak kullanılması ile bu KRS alt grubunun belirlenmesini mümkün kılmak amaçlanmaktadır. Aynı zamanda bu hasta grubunda eozinofil düzeyleri, D vitamini

düzeyle, SNOT-22 anketi ile hastalık şiddeti gibi özelliklerin değerdendirilmesi amaçlanmaktadır. Mevcut medikal ve cerrahi tedavilere yanıtı tahmin edebilmek, rekürrens riskini saptayabilmek, hastalara prognoz hakkında bilgi verebilmek, mevcut hedefe yönelik tedavilerle tedavi şansını arttırabilmek ve yeni hedefe yönelik tedaviler geliştirebilmek için bu yolağın etkili olduğu bir KRS alt grubu belirlenmesine katkı sağlamak çalışmamızın ana hedeflerindedir.



II. GENEL BİLGİLER:

A. Burun, nazal kavite ve paranasal sinüslerin embriyolojisi

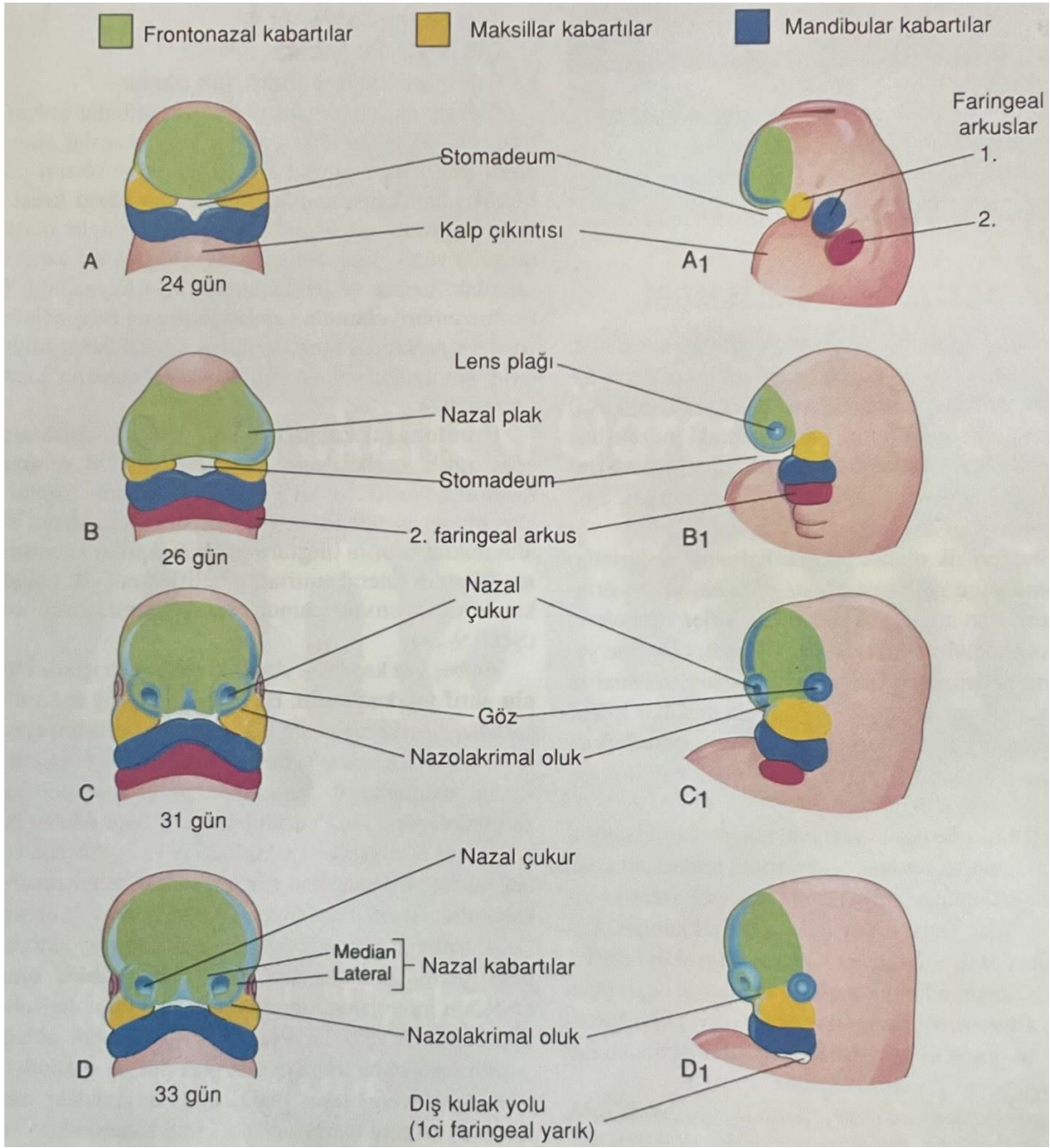
Embriyolojik gelişimin 4. haftasında, ağız boşluğunun prekürsörü olan stomadeum etrafında yüz taslakları oluşmaya başlar. Bu taslaklar beş adet yüz kabartısından oluşmaktadır; bir frontonazal kabartı (FNK), bir çift maksiller kabartı ve bir çift mandibüler kabartı. Yüz gelişimi esas olarak 4. ve 8. haftalar arasında olur.

Maksiller ve mandibüler kabartılar 1. faringeal arkustan köken alır. Yüz ve ağız bölgesinde kıkırdak, kemik ve ligamentlerin ana kaynağı bu hücrelerdir. FNK, göz çukurlarının geliyeceği optik veziküllerin olduğu önbeyin kısmını çevreler. Bu kabartının frontal kısmı alın bölgesini oluştururken nazal kısmı stomadeum ve burnun rostral sınırını oluşturur. Maksiller ve mandibüler kabartılar stomadeumun sırasıyla lateral ve kaudal sınırlarını oluşturur.

4. haftanın sonunda nazal plaklar oluşur ve frontonazal kabartının inferolateralinde bilateral ilkel burun epitelisi gelişir. Plakların kenarlarında tümsekler gelişerek nazal kabartılar oluşur. Bu plakların ortasının çökmesiyle nazal çukurlar oluşur. Bu çukurlar ön burun delikleri (nares) ve burun boşluklarının taslağını oluşturur. İlkel burun deliklerinin derinleşmesiyle ilkel burun keseleri oluşur (Şekil 1).

Maksiller tümseklerin mezenkim dokusu çoğalarak mediale doğru genişler ve bu sırada medial nazal çıkıntıların orta hatta birbirine doğru hareket etmelerini sağlar. Lateral nazal kabartılar ise maksiller kabartıdan nazolakrimal oluk denen yarıklar ile ayrılır. Nazolakrimal olukların lateralinde maksiller tümsekler tarafından yanak oluşturulur. Nazolakrimal olukların tabanındaki ektodermin kalınlaşması ile nazolakrimal kanal oluşur. Bu kanalın superior ucu genişleyerek lakrimal keseyi oluşturur.

7 ve 10. haftalar arasında medial nazal tümsekler orta hatta birbirine doğru ilerleyerek kaynaşırken aynı zamanda lateral nazal tümsek ve maksiller tümsek ile kaynaşırlar. Bu kaynaşma sonucunda burun delikleri ile stomadeumun ayrılması sağlanmış olur (17).



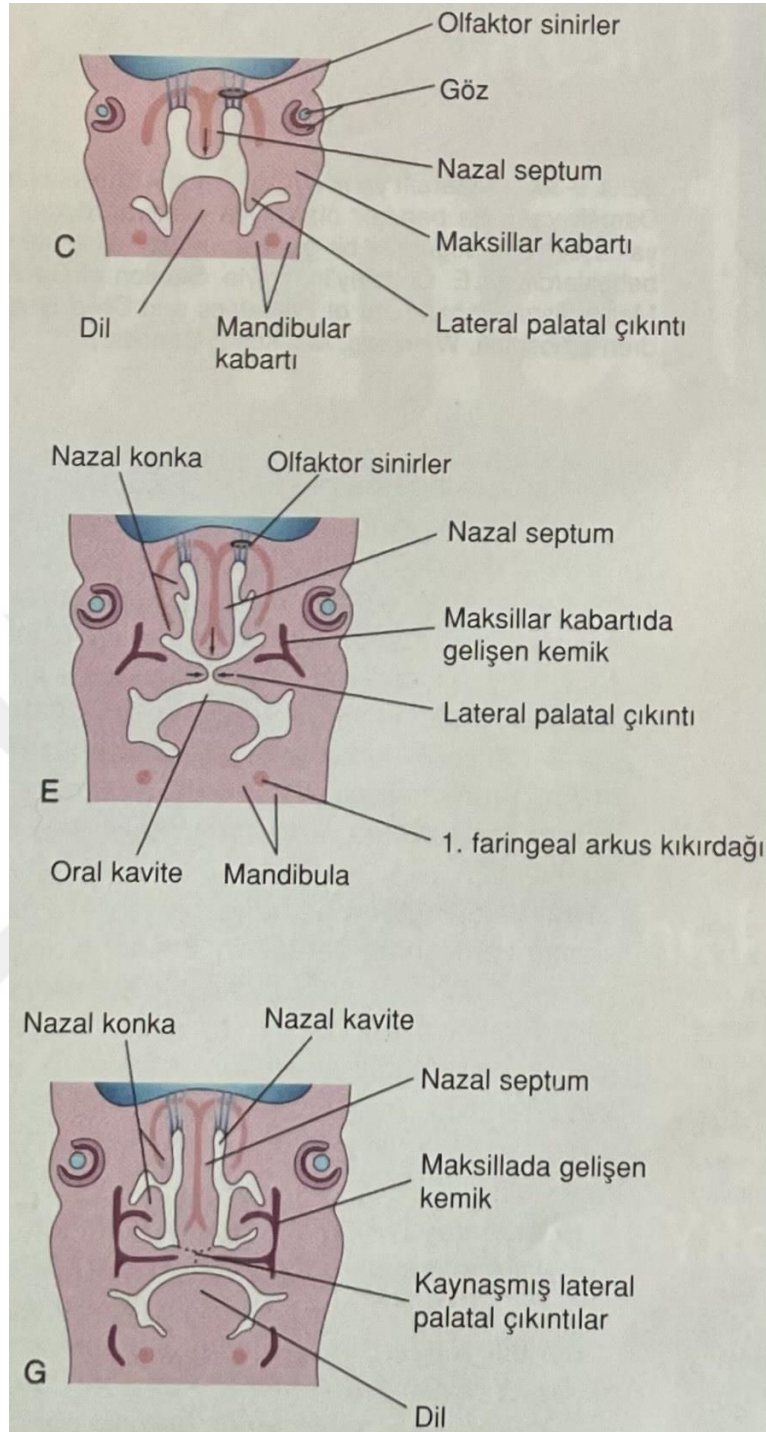
Şekil 1: İlkel burnun embriyolojik gelişimi (Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi 8. Baskıdan alınmıştır.)

Başlangıçta ilkel burun keseleri oral kaviteden oronazal membran ile ayrılır. Bu membran 6. haftanın sonunda yırtılır ve burun ve ağız boşlukları ilişkili hale gelir. Bu sürecin devamında burun boşluğunu döşeyen epitel çoğalarak epitel tıkaçlarını oluşturur ve bu tıkaçlar 13-15. haftalarda kaybolur.

Burun ve ağız boşluğu arasındaki devamlılığın sağlandığı bölge primer damağın posteriorundaki ilkel koanadır. Sekonder damağın oluşmasını takiben koanalar burun boşluğu ile farinks bileşke bölgesine yerleşir (18). Bu değişimlerle benzer süreçte lateral nazal duvarda yükselti şeklinde alt, orta ve üst konkalar gelişmeye başlar. Yine bu dönemde burun boşluklarının tepesinde ektodermal epitel farklılaşır ve koku epitelini oluşturur. Bazı hücreler özelleşerek olfaktör reseptör hücreleri olan nöronları oluşturur. Bu nöronların aksonları bir araya gelerek olfaktör bulbusa giden olfaktör sinirleri oluşturur. (19)

FNK içerisindeki mezenkimal dokunun genişlemesi ile ilkel nazal kavitenin üst orta hattında pre-kartilijöz nazal septum oluşmaya başlar. 6. haftanın ortasında, gelişmekte olan sfenoid kemik gövdesinden kıkırdak dokusu öne doğru nazal septum içerisine uzanarak nazal septumun primer kıkırdak dokusunu oluşturmuş olur.

Kıkırdak nazal kapsül, oluşmakta olan nazal kaviteler ve nazal septum çevresinde iki ayrı kitle olarak gelişir. Orta hattaki kitle septumun öncüsü olurken, lateraldeki kitleler lateral nazal duvar yapılarına dönüşür. Kapsülün çatısındaki kıkırdak başlangıçta septumun her iki yanında açık olup olfaktör fasiküllerin geçişine izin verir. 3. ayda bu sinirler çevresi kapsül kıkırdak ile dolar ve kribriform plate'ler oluşur (20) (Şekil 2).



Şekil 2: Burnun kemik ve kıkırdak yapılarının embriyolojik gelişimi (Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi 8. Baskıdan alınmıştır.)

Konkaların ve paranazal sinüslerin tümü kartilaj nazal kapsülden gelişir. Lateral nazal duvarda “preturbinal” ismi verilen çeşitli yumuşak doku katlantıları oluşur. Bunlar öncelikle kıkırdak ile desteklenmekteyken daha sonra kemik ile desteklenir. Öncelikle inferiorda bir adet maksilloturbinal gelişir ve bunu beş adet etmoturbinalin gelişimi takip eder. Regresyon ve füzyon ile bunlardan yalnızca 3-4 tanesi varlığını devam ettirir (21).

Birinci etmoturbinal gelişim sırasında regrese olur ve çıkan kısmı agger nasi’yi oluştururken inen kısmı uncinat proçes lateral uzantısını oluşturur. İkinci etmoturbinalden orta konka, üçüncü etmoturbinalden üst konka gelişir. Supreme konka her insanda mevcut olmayıp, dördüncü ve beşinci etmoturbinalin birleşimi ile oluşur. Maksilloturbinalden ise nihai olarak alt konka gelişir (22).

Paranasal sinüslerin birçoğu yenidoğanlarda rudimenterdir veya yoktur. Bu sinüsler burun boşluğu duvarlarının dışarı doğru büyümesi veya divertiküllerinden gelişirler. Divertiküllerin açılım yerleri erişkin sinüslerin orifisleri olarak kalır. Maksiller ve etmoid sinüsler geç fetal hayatta gelişmeye başlarken geri kalanı postnatal dönemde gelişir (19). 2 yaş civarı en öndeki etmoid hücreler frontal kemiğin içerisine doğru büyüyerek frontal sinüsleri oluştururlar. Benzer dönemlerde en arkadaki etmoid hücreler sfenoid kemiğin içine doğru gelişerek sfenoid sinüsleri oluştururlar.

B. Nazal kavite anatomisi

1. Anatomik yapılar

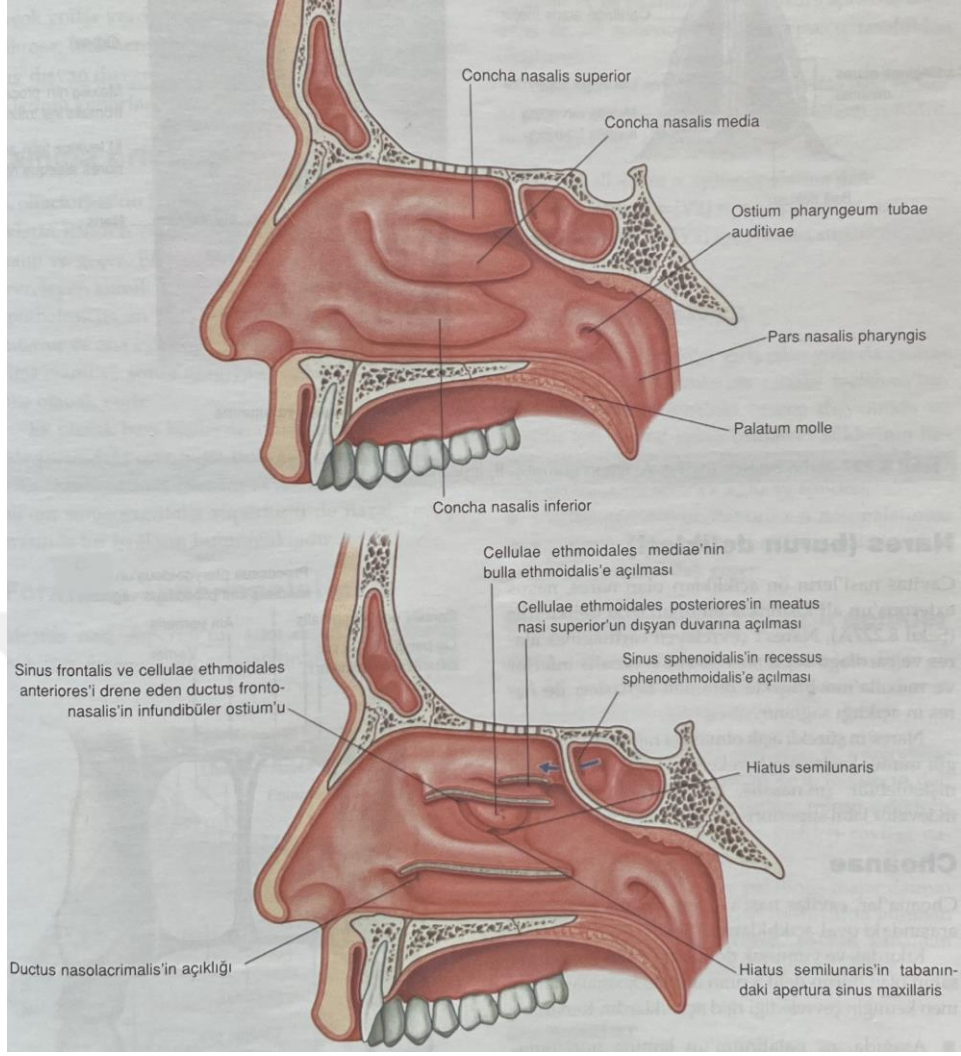
Solunum yollarının en üst bölümünü *cavitas nasi* oluşturur ve septum ile iki bölüme ayrılır. Kaviteler altta geniş bir tabana, üstte dar bir tepeye sahiptirler. Kavitelerin kemik iskeletine os ethmoidale, os sphenoidale, os frontale, vomer, os nasale, os palatinum, os lacrimale, maksilla ve concha nasalis inferior katılır. Ortadaki septum ile birbirlerinden, damak ile *cavitas oris*’ten, frontal, etmoid ve sfenoid kemikler ile *cavitas cranii*’den ayrılırlar. Septum nasi, önde cartilago septi nasi, arkada aslen vomer ve etmoid kemik lamina perpendicularis’i tarafından oluşturulur (23).

Burnun alt yüzeyine açılan ön açıklıkları *nares* olarak adlandırılır. Arka açıklıkları ise koana adını alır ve nazofarenks ile devam eder. Dış yan duvarları aracılığıyla orbitalarla komşuluk gösterirler.

Nazal kaviteler üç ana kısımdan oluşur; vestibulum nasi, pars respiratoria, pars olfactoria. Nazal vestibül, burun deliklerinin iç yüzünde kıl folikülleri içeren deri ile kaplı, kavitenin alt-ön kısmını oluşturan küçük boşluktur. Pars respiratoria, kavitenin en büyük kısmını oluşturur. Çoğunlukla silyalı ve müköz salgı yapan hücreler içeren solunum epiteli ile kaplıdır ve nörovasküler yapılar açısından zengindir. Nazal kavitelerin tepesindeki kısma pars olfactoria adı verilir. Olfaktör reseptörler içeren olfaktör epitel ile döşelidir (24).

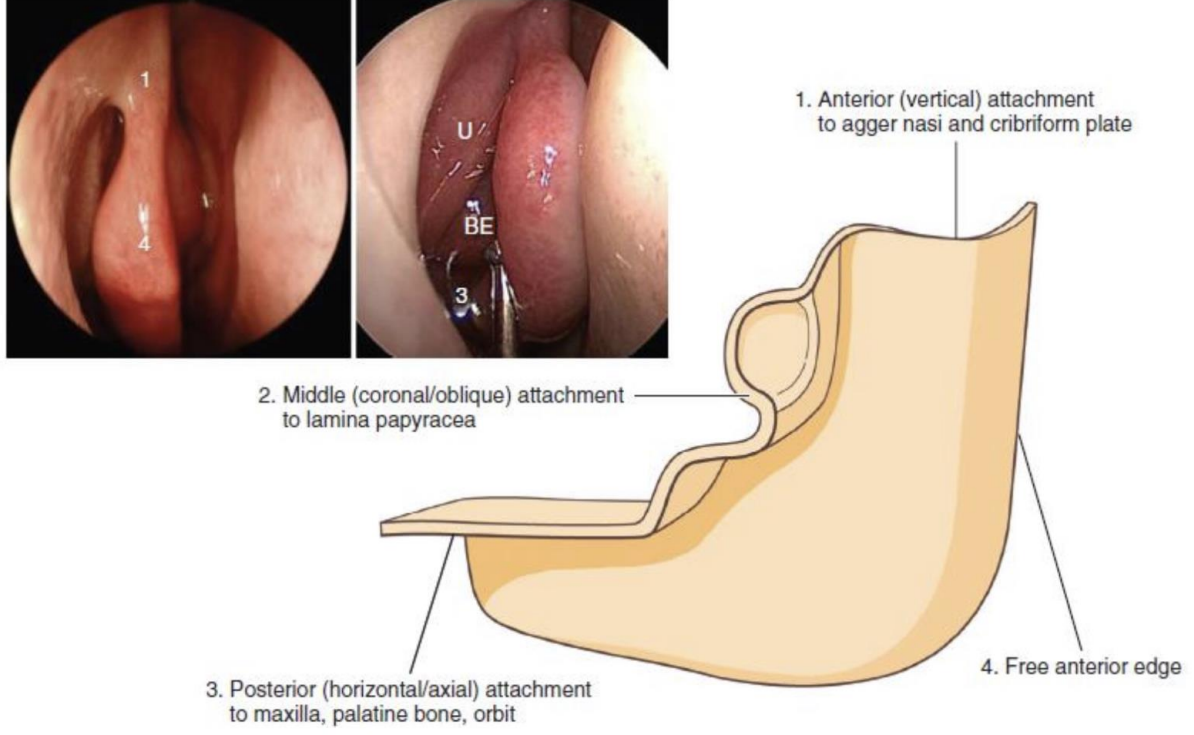
Nazal kavitelerin dış yan duvarında üçer adet kıvrık şekilli kemik raflar (konka) mevcuttur. Bu konkalar nazal kaviteleri dörder hava kanalına ayırır. Bu kanallar aşağıdan yukarıya doğru meatus nasi inferior, meatus nasi medius, meatus nasi superior ve recessus sphenoidalis olarak adlandırılır. Ductus nasolacrimalis ve paranasal sinüslerin çoğunun açıklıkları da nazal kavite dış yan yüzeyinde bulunur. Nazolakrimal kanal meatus nasi inferiora açılır (23).

Orta konkanın lateral nazal duvara tutunma bölgesinin hemen altında, orta meatusun lateral duvarında kubbe şeklinde bulla ethmoidalis bulunur. Lateral nazal duvar mukozası tarafından yukarıda bulla ethmoidalis, aşağıda unsinat proçes arasındaki defekt kapatılırken oluşan oluğa hiatus semilunaris adı verilir. Bu açıklığın ön ucunun oluşturduğu kanal infundibulum ethmoidale olarak adlandırılır ve yukarı doğru kıvrılarak ön etmoid hücreler içerisinden geçerek ductus frontonasalis adını alır ve sinüs frontalisine açılır (24) (Şekil 3).



Şekil 3: Lateral nazal duvar yapıları (Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Anatomi, 2007 kitabından alınmıştır.)

Orta konkanın kafa tabanı ve lateral nazal duvara bağlantısını sağlayan bazal lamella'sı 3 kısımda incelenir: Agger nasi ve kribriform plate'e tutunan vertikal parça, orbita medial duvarına bağlı oblik parça, lamina papycea, maksilla ve palatin kemik perpendiküler uzantısına tutunan horizontal parça (25) (Şekil 4).



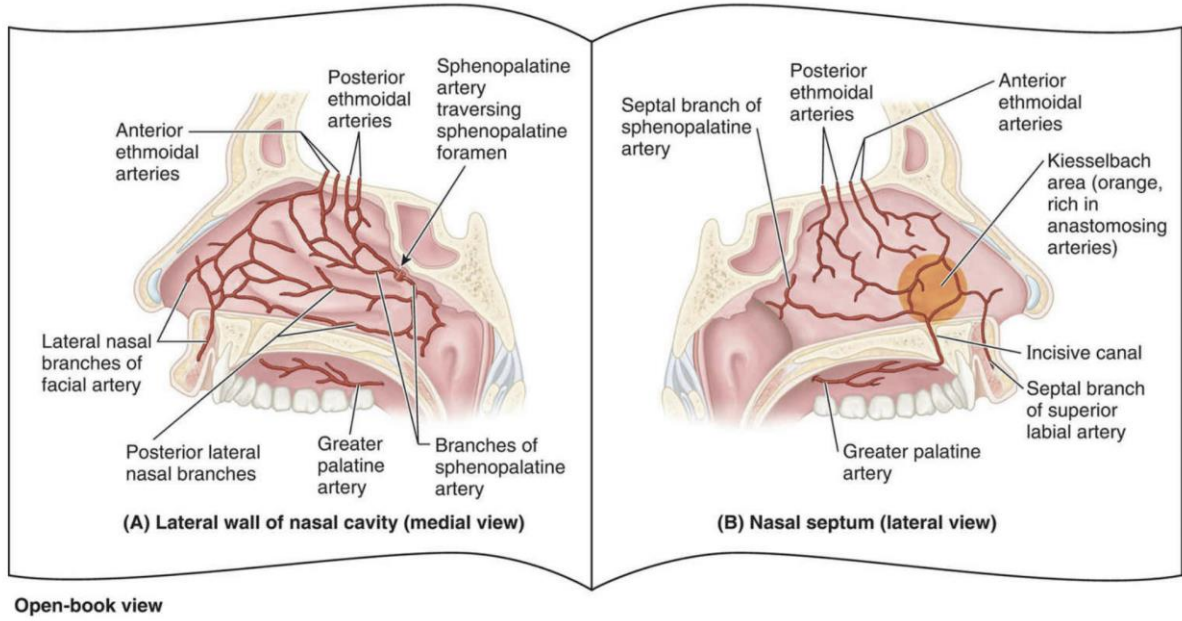
Şekil 4: Orta konka bazal lamellası (Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery 7th edition'dan alınmıştır.)

Nazal kavite tavanı etmoid kemik lamina cribrosa'sı tarafından oluşturulur. Kemik bu kısmında bulunan delikler nervus olfactorius liflerinin geçişine izin verir. Bu açıklıkların önünde a. v. n. ethmoidalis anterior için ayrı bir foramen ile tavan delinir. Sfenoid sinüs ile recessus sphenoidalis arasındaki açıklık ise tavanın arka köşesinde bulunmaktadır (24).

2. Nazal kavite innervasyon ve kanlanması

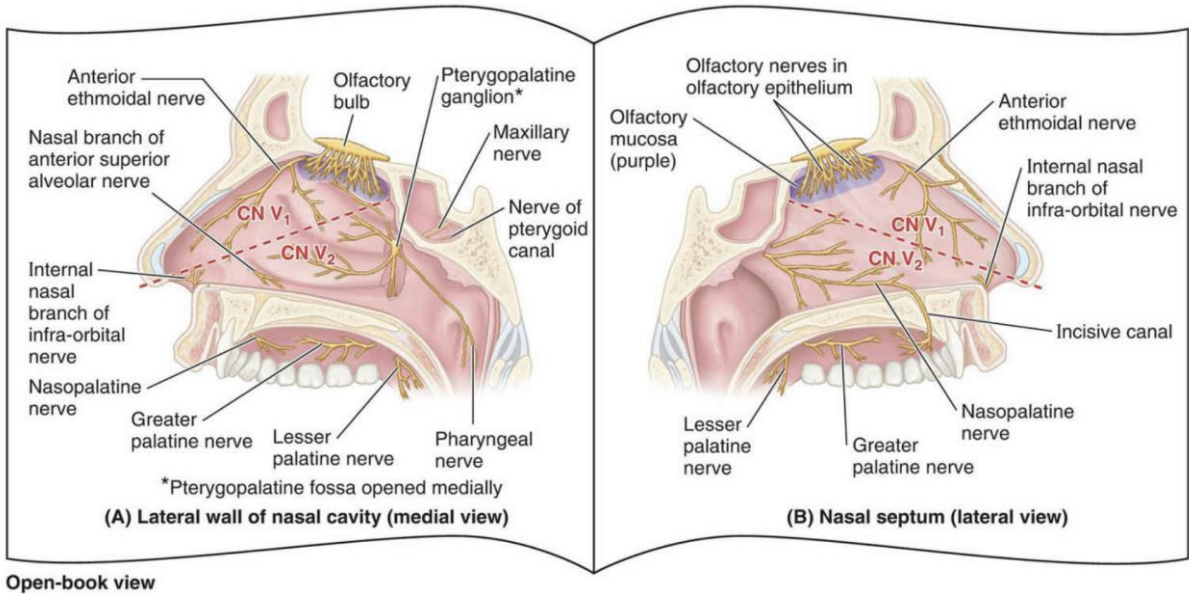
Maksiller arterin bir dalı olan sfenopalatin arter ve oftalmik arterin dalı olan anterior etmoidal arter nazal kaviteyi besleyen en önemli arterlerdir. Nazal septumu ise sfenopalatin arterin septal dalı, posterior ve anterior etmoidal arterler, superior labial arterin septal dalı ve büyük palatin arter besler. Bu 5 damar septumun anteroinferior bölgesinde yoğun anastomoz yaparlar. Bu alan Kiesselbach alanı olarak adlandırılır ve özellikle kronik epistaksiste klinik öneme sahiptir (Şekil 5).

Nazal mukozanın derininde zengin bir submuköz venöz pleksus bulunur. Burnun venöz drenajı sfenopalatin, fasiyal ve oftalmik venler aracılığıyla gerçekleşir. Bu venöz pleksus burundan giren havayı ısıtarak vücudun termoregülatuar sistemine katılır.



Şekil 5: Nazal kavite kanlanması (Clinically Oriented Anatomy, 8th edition'dan alınmıştır.)

Burnun duyuşal innervasyonunda nazal mukoza anterior nazal spine'dan sfenoetmoidal recess'e uzanan oblik hat ile anterosuperior ve posteroinferior kısımlara ayrılır. Posteroinferior kısım temel olarak maksiller sinir tarafından innerve edilir. Nazal septum nazopalatin sinir ile innerve edilirken lateral duvar majör palatin sinirin posterior superior lateral nazal ve inferior lateral nazal dalları ile innerve olur. Anterosuperior kısım ise temel olarak oftalmik sinir ile innerve olur. Bu kısmın innervasyonunda nazosilyer sinirin dalları olan anterior ve posterior etmoidal sinirler rol alır (Şekil 6).



Şekil 6: Nazal kavite innervasyonu (Clinically Oriented Anatomy, 8th edition'dan alınmıştır.)

Paranasal sinüslerin innervasyonları ve kanlanmaları lokalizasyonları ile uyum gösterir. Frontal sinüsler supra-orbital sinirlerin dalları tarafından innerve edilir. Supra-orbital sinirler ise trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alır. Etmoidal hücreler Nazosilyer sinirlerin anterior ve posterior etmoidal dalları tarafından innerve olurlar. Nazosilyer sinirler de tıpkı supraorbital sinirler gibi trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alır. Sfenoid sinüsleri innerve eden sinirler ve besleyen damarlar ise posterior etmoidal sinirlere ve arterlere eşlik eder. Paranasal sinüslerin en büyüğü olan maksiller sinüsleri maksiller arterin süperior alveolar dalı besler. Maksiller sinüslerin duysal innervasyonu ise maksiller sinirin dalları olan anterior, orta ve posterior alveolar sinirler tarafından sağlanır (26).

C. Paranasal sinüs anatomisi

1. Osteomeatal kompleks

Osteomeatal kompleks (OMK), orta konka ile medial orbital duvarın arasında yer alan, etmoid, maksiller ve frontal sinüslerin drenaj ve ventilasyon yolunu sağlayan fonksiyonel bir ünedir. OMK yapısına unsinat proçes (UP), etmoid infundibulum, hiatus semilunaris, anterior etmoid hücreler, anterior etmoid, maksiller ve frontal sinüslerin ostiumları katılır (27).

Orta konka medialize edildiğinde ilk karşımıza çıkan yapı lateral nazal duvarda unsinat prosestir. Anterosuperiordan posteroinferiora doğru uzanan orak şeklinde bir yapıdır. Etmoid infundibulumun medial duvarını oluşturur. Etmoid infundibulum anterior sinüslerin açıldığı, UP ile lamina papricea arasında kalan huni şeklinde üç boyutlu bir boşluktur. Bu boşluğun inferior yüzüne 45 derecelik açı ile maksiller sinüs ostiumu açılırken superior yüzüne frontal sinüs ostiumu açılır. UP ile etmoid bulla arasında kalan 2 boyutlu yarığa *hiatus semilunaris* denir ve bu yarık orta meatusu lateralde infundibulumla bağlar.

UP superior bağlantısı değişkenlik göstermekte olup lamina papricea, kafa tabanı veya orta konkaya bağlanır. Bu superior tutunma yerindeki değişikliğe bağlı olarak frontal sinüs drenajında farklılıklara sebep olur. UP, kafa tabanı veya orta konkaya tutunuyor ise frontal sinüs infundibulum süperioruna drene olur. Eğer UP orbita medialine tutunuyorsa, *recessus terminalis* denen kör sonlanan yapıyı oluşturur ve frontal sinüs etmoid infundibulum yerine UP medialinden orta meatusa açılır. UP'in aynı zamanda multiple tutunma noktası mevcut olabilir (28).

UP posteroinferior parçası maksiller sinüs doğal ostiumunun üzerini kapar ve sinüs cerrahisi sırasında ostiumu görmek için ve maksiller sinüs, anterior etmoid hücreler ile frontal recess'e ulaşmak için UP'nin çıkarılması gerekmektedir.

2. Etmoid sinüs

Etmoid hücreler orta konkanın bazal lamellasının oblik parçası ile anterior ve posterior etmoid hücreler olarak iki gruba ayrılır. Anterior etmoid hücreler orta meatusa drene olurken posterior hücreler superior meatusa drene olur (27). Bazı etmoid hücreler komşu sinüslere doğru pnömotize olur ve onların drenajını etkiler: maksiller sinüs içerisine infraorbital/Haller hücresi, sfenoid sinüs içerisine sfenoetmoid/Onodi hücresi, frontal recess içerisine frontoetmoid/supraorbital hücre.

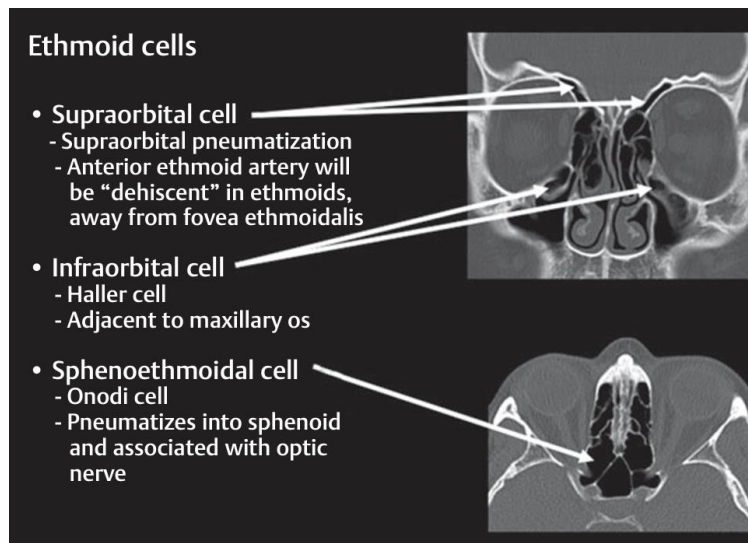
Etmoid bulla, UP'yi geçince karşımıza çıkan ilk hücredir ve etmoid kompleksin en büyük ve en belirgin hücrelidir. Suprabullar veya retrobullar recess'e drene olur. Bu iki recess'in birleşimi *sinus lateralis* olarak adlandırılır. Bunlar birer hücreden ziyade birer yarıktırlar ve iki boyutlu bir boşluk olan *hiatus secundaris* ile orta meatus ile bağlanırlar (28).

Agger nasi, orta konkanın lateral nazal duvarı bağlantı yerinde anteriorda yer alan kemik tümsektir ve pnömatize olduğunda agger nasi hücresi (ANH) olarak adlandırılır. ANH

tüm etmoid hücreler arasında en önde yer alan hücredir ve çekilen BT'lerin >%98'inde saptanmasıyla en değişmez hücrelerden biridir. ANH nazolakrimal duktus superioru ve nazolakrimal kesenin hemen posteriorunda yer alması sebebiyle göz yaşı drenaj sistemiyle oldukça yakın ilişki içerisindedir (29). ANH frontal sinüs cerrahilerinde oldukça önemlidir. Endoskopik bakıda orta konkanın lateral nazal duvara bağlantı yerinin önünde bir çıkıntı olarak görülür. Bazen yukarıya doğru pnömotizasyonu çok fazla olup frontal sinüsün kendisiyle karıştırılabilir.

Haller hücresi adı verilen infraorbital etmoid hücreler, orbital tabana doğru maksiller sinüs ostiumu üzerinde pnömotizasyon ile gelişir ve ostiumun açıklığını bozabilir (28). Bu hücrenin lateral duvarı infraorbital sinir kanalı ile yakın ilişkide olabilir ve cerrahi sırasında bu açıdan dikkatli olunması gerekir.

Posterior etmoid komplekste pnömotizasyon fazla olduğunda orbita superiorunda havalanma ile supraorbital etmoid hücre ve sfenoid sinüs superior ve lateralinde havalanma ile sfenoetmoid hücre (Onodi hücresi) görülebilir. Onodi hücresi içerisinde internal karotis arter ve optik sinir açıkta olabilir; bu sebeple Onodi hücresi mevcut olan hastalarda cerrahi sırasında oldukça dikkatli olmak gerekmektedir (27) (Şekil 7).



Şekil 7: Etmoid hücreler BT görüntüsü (Endoscopic Sinonasal Dissection Guide Including Orbit and Skull Base'den alınmıştır.)

3. Maksiller sinüs

Paranasal sinüslerin en büyüğü maksiller sinüslerdir ve maksiller kemik corpusunun tamamını doldururlar.

Maksiller sinüs doğal ostiumu etmoid infundibulumun alt kısmına drene olur ve orbita tabanının hemen altında yerleşiktir. Ostium, sinüsün anterior ve posterior duvarlarının orta noktası hizasında yer alan oval bir açıklıktır. Lateral nazal duvarda mukozaların arasında kemik yapının bulunmadığı iki bölge mevcuttur: anterior ve posterior fontaneller. Bu fontaneller birbirinden UP ile ayrılmaktadır. Hastaların %10'unda saptanan aksesuar ostium bu fontanel bölgelerinde görülür ve doğal ostiumdan farklı olarak genelde daire şeklindedir (30). Endoskopik muayenede UP çıkarılmamış olan bir hastada doğal ostiumun görülmesi beklenmez; eğer kolayca görülebilen bir ostium mevcutsa aksesuar ostiumdan şüphelenilmelidir. Cerrahi sırasında doğal ostiumu maksiller antrostomiye dahil etmemek en sık başarısızlık sebebidir ve aksesuar ostiumu doğal ostiumla karıştırmak bunun sık sebeplerinden biridir.

4. Sfenoid sinüs

Sfenoid sinüs en arkada yerleşmiş olan paranasal sinüstür ve ostiumu sfenoetmoid recess'e açılır. Bu açıklık sfenoid sinüs anterior duvarında, duvarın orta seviyesi ile $\frac{2}{3}$ 'lük kısmı arasında, üst konka posteromedialinde yerleşiktir. Ostiumun seviyesi her zaman maksiller sinüs çatısının seviyesinden daha alçaktadır (31). Cerrahi esnasında kafa tabanına girilmemesi için ostiumun tanınması önemlidir ve maksiller sinüs çatısı seviyesinin altında çalışıldığı sürece bu risk azaltılmış olmaktadır.

Sfenoid sinüs çevresinde oldukça önemli yapılar yer almaktadır: internal karotis arter, optik sinir ve kafa tabanı. Sinüs içerisindeki septasyonların genelde arter ile bağlantıları mevcut olduğundan işlem yapılması gerektiğinde oldukça dikkatli davranılmalıdır.

5. Frontal sinüs

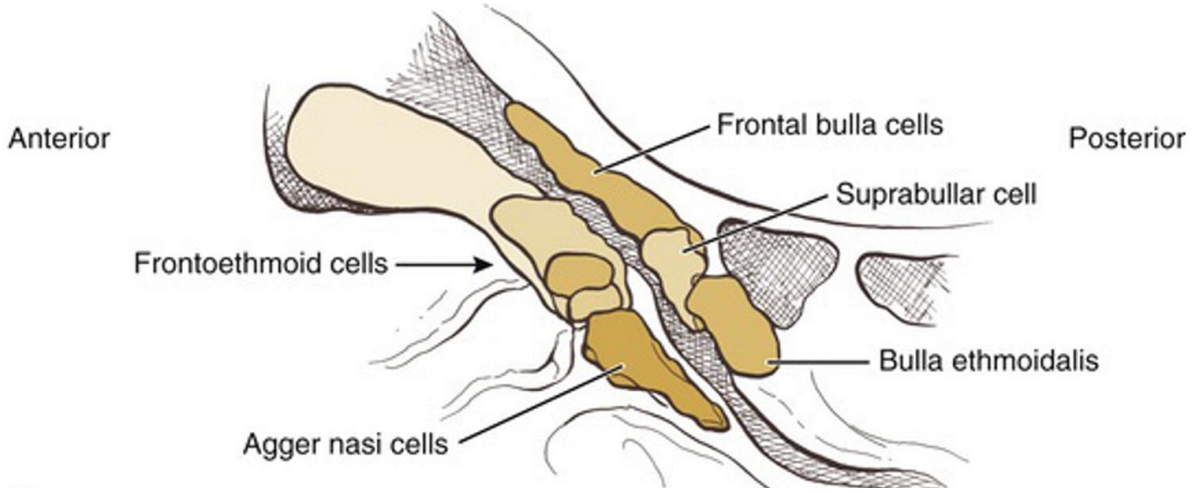
Erişkinlerde frontal sinüsler ön tabulası arka tabulasından daha kalın yapıda piramit şekilli sinüslerdir. Arka duvarları ön kafa çukurunun anteroinferior sınırını oluşturur ve beynin frontal lobları ile yakın komşuluktadır.

Frontal sinüsler birbirinden intersinüs septum denilen ince kemik lamel ile ayrılırlar. Bu septum orta hatta füzyona uğramış, kemikleşmiş embriyolojik sütür hattının devamı olarak düşünülmektedir (32).

Frontal sinüs embriyolojik olarak ön etmoid hücrelerden kaynaklanır ve aralarındaki bağlantı kum saati şeklinde bir boşluk ile sağlanır. Bu boşluğun en dar kısmı gerçek bir ostium yapısı olmamasına rağmen frontal ostium olarak adlandırılır. Frontal sinüs frontal recess aracılığıyla sıklıkla orta meatusa, daha nadir olarak ise infundibulumun üst kısmına drene olur. Drenajın nereye olacağını belirleyen en önemli faktör UP'nin superior bağlantı noktasıdır. Sıklıkla lamina paprycea'ya tutunur ve sinüs orta meatusa drene olur. Daha nadir olarak kafa tabanı veya orta konkaya tutunduğunda sinüs infundibulum üst kısmına drene olur (29).

1955 yılında Messerklinger tarafından frontal sinüs mukosilyer akımı mukusun intersinüs septumdan yukarı doğru sinüs çatısına, çatıdan laterale ve devamında aşağıya, tabanda ise lateralden mediale doğru ostiuma ve ostium aracılığıyla frontal recess'e ilerlemesi olarak tarif edilmiştir. Bu mukusun yaklaşık %40-60'ının recess medialinden yeniden yukarı doğru intersinüs septuma aktığı ve yeniden aynı yolak ile dolaştığı düşünülmektedir (33).

Frontal recess frontal sinüs drenaj yolağının inferior kısmını oluşturur. Frontal recess'in medialini orta konkanın en ön kısmı, lateralini lamina paprycea, anterior sınırını agger nasi posterior duvarı, posterior sınırını etmoid bulla ve bullar lamella oluşturur. Frontal sinüs drenaj yolağı sıklıkla bu yolağı daraltan, *frontal recess hücreleri* olarak adlandırılan çeşitli anterior etmoid hücrelerle dolu olarak saptanır. Frontal recess etrafı da pnömatize olan frontoetmoid hücreler Kuhn tarafından tarif edilmiştir. Frontal hücreler recess anteriorunda agger nasi üzerinde yerleşik iken suprabullar, supraorbital ve frontobullar hücreler recess posteriorunda yerleşiktir (29) (Şekil 8). Bunlarla ilgili oldukça küçük patolojilerde bile zaten dar olan frontal sinüs drenaj yolağı tıkanıp sinüs drenajında problem yaşanabilir.



Şekil 8: Frontal recess çevresindeki hücreler (Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery 7th edition'dan alınmıştır.)

D. Nazal kavite fizyolojisi

Nazal kavitenin asıl görevi, dışarıdan alınan havanın dolaşım sistemi oksijenasyonu için pulmoner sisteme taşınmasında geçiş yolu sağlamaktır. Havayolunun devamına kıyasla oldukça kısa olmasına rağmen total havayolu direncinin yarısı burun içerisinde gelişmektedir. Bu özelliği burnun hava akımının düzenlenmesindeki önemli rolünü vurgulamaktadır. Düzenleme görevi yanında inspire edilen havanın filtrelenmesi, nemlendirilmesi ve ısıtılmasını sağlamaktadır. Koku ve fonasyonda da görev almaktadır (34).

1. Solunum

Havanın nazal kaviteden geçişi oluşturulan basınç farkı ile sağlanır. İnspirasyon sırasında oluşan intranasal negatif basınç ile hava akımının nazal kaviteden geçişi sağlanır. İnspire edilen havanın çoğunluğu inferior konkanın üzerinden orta meatustan geçerek ilerler. En yüksek hava yolu direnci internal nazal valv bölgesinde gözlenir (35).

Nazal kavitedeki hava akımı laminer veya türbülant olarak tarif edilebilir. Türbülant akım sırasında partiküllerde spiral veya girdap şeklinde hareketler görülmesi, partiküllerin mukozal yüzeyler ile temas miktarını artırır (36).

Partikül filtrasyonu havanın nazal vestibülden geçişi ile başlar. Bu bölgedeki burun kılları daha büyük boyuttaki partiküller için birincil mekanik bariyeri oluştururlar. Vestibülü aşan partiküller nazal mukozal yüzeylerde birikirler. Hava yolu yapısının kıvrımlar ve keskin dönüşlerden oluşması sayesinde bu partiküllerin yüzeylerde birikimi artar. Yüzeyin üzeri iki katlı müköz tabaka ile örtülüdür: ince bir derin tabaka ile daha kalın ve visköz yüzeysel tabaka. Derinde mevcut olan silyalar 1000 vuru/dk hızında hareket eder. Bu müköz örtünün pozitif iyonik yükü sayesinde negatif yüklü partiküller daha iyi yakalanır ve mukosilyer temizleme ile atılır. Silyaların hareketi ile yakalanan partiküller paranazal sinüs drenaj mayii ile nazofarenkse doğru hareket eder (34).

İnspire edilen hava alveole ulaşana kadar nemlendirilir ve bunun büyük bölümü nazal kavitede gerçekleşir. Bu nemlendirme işlemi düzgün bir sinonazal fonksiyon için önemlidir. Bunun yanında nemlendirme ile yakın ilişki içerisinde nazal kavitede havanın ısı regülasyonu da sağlanır. Hava larenkse ulaşmadan önce vücut ısıyla dengeli hale getirilmiş olur. Ekspirasyon ise havanın soğumasıyla sonuçlanır. Soğuk hava sıcak havaya kıyasla daha az nem barındırdığı için ekspirasyon sırasında inspirasyonla kaybedilen sıvının bir kısmı geri alınmış olur.

2. Olfaksiyon

Koku, vücuda dış ortam hakkında bilgi sağlar ve tat, hafıza, potansiyel tehlikelerden kaçınma gibi görevlerde rol alır. Olfaksiyon nazal kavitenin önemli görevleri arasında yer alır. Alerjik rinit, rinosinüzit gibi kronik patolojiler, travma, mekanik obstrüksiyon, ilaçlar, siliyer disfonksiyon, endokrin bozukluklar, konjenital hastalıklar gibi birçok sebeple kısmi veya tam koku kaybı gelişebilir.

Nazal kavite çatısında yerleşik olan olfaktör epitele inspirasyon sırasında hava partikülleri temas eder. Koku molekülleri elektrik sinyallerine çevrilerek olfaktör transdüksiyon gelişmiş olur ve bu iletiler beyin tarafından koku olarak algılanır.

3. Fonasyon

Hem nazal kavite hem paranazal sinüsler fonasyon esnasında rezonansa katkıda bulunurlar. *M* ve *n* gibi nazal ünsüzler için nazal hava yolunun açık olması gerekmektedir; hava yolu obstrüksiyonu hiponazalite ile sonuçlanmaktadır. Septal perforasyon mevcut olan hastalarda nefes alma sırasında ısıklı sesi oluşabilmektedir (34).

E. Nazal kavite ve paranasal sinüs radyolojisi

1. Radyografik yöntemler

Bilgisayarlı tomografi ve MR görüntülemelerinin bulunmasından önce düz radyografiler paranasal sinüs hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktayken günümüzde kullanım alanları oldukça kısıtlıdır. Bu yöntem ile elde edilen görüntülerde üst üste binme problemi yaşanması, yumuşak dokuların yeterli bilgi verecek şekilde görüntülenememesi, özellikle posterior etmoid hücreler ile osteomeatal kompleksin iyi görüntülenememesi sebebiyle düz radyografinin yeri BT ve MR'a bırakılmıştır.

2. Bilgisayarlı Tomografi

Günümüzde rinosinüzitin değerlendirilmesinde tercih edilen standart görüntüleme yöntemi hipertrofik mukoza, kemik ve hava ayırımını yeterli düzeyde yapabilmesi ile BT'dir. Ayrıca, BT'nin cerrahi navigasyon ve planlamadaki yararları da görüntüleme olarak ön plana çıkmasını sağlamaktadır. Çekimin hızlı olması, hastayı belirli pozisyonlarda uzun süre bekletme gerekliliğinin olmaması, oldukça ince kesitler elde edilip hızlıca iki veya üç boyutlu rekonstrüksiyonların yapılabilmesi de BT'yi tercih sebebi yapmaktadır.

BT'nin iyonize radyasyon kullanması, malignite gelişimine sebep olabileceği için özellikle tekrarlayan çekim ihtiyacı olan hastalarda ve çocuk hastalarda dikkat edilmesi gerekmektedir. Radyasyon dozunu azaltan yöntemler geliştirilmiş olsa bile gereksiz çekimlerden kaçınılması gerekmektedir. CBCT radyasyon dozunu %50-70 azaltan bir yöntem olup maksillofasyal alanda kemik yapıların gösterilmesinde oldukça başarılıdır ancak yumuşak dokuların değerlendirilmesinde yeterince güvenilir değildir (37). Rinosinüzit değerlendirilmesinde kontrast kullanımı gerekli değildir; yalnızca neoplastik oluşumların değerlendirilmesinde veya seçilmiş olgularda akut sinüzit komplikasyonu değerlendirmede kullanılmalıdır.

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR görüntüleme sinonazal kavite için daha çok neoplastik oluşumların değerlendirilmesinde tercih edilmektedir çünkü BT'ye kıyasla inflamatuvar değişiklikler ve normal anatomik yapılardan ayırmda daha başarılıdır. Ancak tümörlerin değerlendirilmesinde genelde MR ve BT bir arada kullanılmaktadır.

4. Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

Çözünürlüğünün MR ve BT'ye kıyasla daha düşük olması sebebiyle kafa tabanı ve sinonazal tümörlerde PET-BT'nin kullanımı sınırlıdır. PET-BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla önemli avantajı, cerrahi tedavi veya radyoterapi almış olan hastalarda BT ve MR'da tedavi sonrası değişikliklerle nüksün ayırt edilemediği noktalarda önemli bilgiler sağlayabilmesidir (38). Bu nedenle tedavi almış olan hastaların takibinde önemli bir yere sahiptir.

F. Endoskopik sinüs cerrahisi

1. Tarihçe

Maksiller sinüse ön duvarı aracılığıyla cerrahi yaklaşım Molinetti tarafından 1675'te tarif edilmiştir (39). 1890'larda Caldwell, Spicer ve Luc tarafından inferior meatus yaklaşımıyla maksiller sinüse ulaşım literatüre eklenmiştir. 20. yüzyıl başlarında Caldwell-Luc prosedürleri kronik rinosinüzitte primer cerrahi tedavi seçeneği olmuştur (40). Nazal kavitenin endoskopik muayenesi ilk olarak Hirschmann tarafından 1901'de sitoskop ile yapılmıştır ancak modern endoskopik sinüs cerrahisi 1950'lerde Hopkins'in çubuk şekilli endoskoplarının geliştirilmesiyle ilerleme kaydetmiştir. Messerklinger bu dönemde paranazal sinüslerin endoskopik anatomisi ve patofizyolojisi konusunda araştırmalara öncülük etmiştir. Endoskopik sinüs cerrahisindeki deneyimleriyle rinosinüzit patofizyolojisinde osteomeatal kompleksin rolünü vurgulamış ve cerrahi esnasında bu bölgeye yönelinmesini önermiştir (33). Messerklinger'in öğrencisi olan Stammberger ise o dönemde endoskopik tekniğin Almanya ve Avusturya dışında popülerleşmesinde ve yaygınlaşmasında önemli rol oynamıştır (40). Amerika'da ise 1985'te Kennedy endoskopik sinüs cerrahisini tanıtmıştır (41). Endoskopik aletlerin giderek daha ulaşılabilir olmasıyla ve eğitimin zamanla endoskopik yöntemlere odaklanmaya başlamasıyla kronik rinosinüzitte primer cerrahi seçenek tamamen endoskopik yöntemler olmuştur. Cerrahi gerekliliği ve cerrahinin genişliği hastanın semptomları ve mevcut hastalığın patofizyolojisine göre karar verilmektedir. Cerrahi tedavi uygulanmadan önce hastanın beklentileri, cerrahi anatomisi, endoskopik muayenesi detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, mevcut ise uygun medikal tedavi uygulanıp başarısız olursa cerrahi kararı verilmelidir.

2. Endoskopik sinüs cerrahisi prensipleri ve endikasyonları

Endoskopik sinüs cerrahisinin komplike olmamış inflamatuvar sinonazal hastalıklar için hiçbir kesin endikasyonu yoktur. Buna kıyasla, orbital veya intrakraniyal komplikasyon riski mevcut olduğunda, invaziv fungal rinosinüzit varlığında, BOS rinore, sinonazal tümörler, orbital veya kafa tabanı erozyonu yapan ekspansil mukosel veya polip varlığı gibi sinonazal hastalıklarda cerrahi tedavi zorunlu olabilmektedir. Bunun yanında, yeterli ekspozisyon sağlanabilecekse, gerekli aletler mevcutsa, hekimin bu alanda yeterli deneyimi mevcutsa endoskopik sinüs cerrahisinin kesin kontraendikasyonu yok denebilir.

Endoskopik sinüs cerrahisinde tarif edildiği ilk zamanlardan beri kabul edilen prensip, cerrahi tedavinin verilen primer medikal tedaviye dirençli hastalık varlığında düşünülmesi gerektiğidir. Medikal tedaviye dirençli semptomatik kronik rinosinüzit varlığı cerrahi için en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (42). Ancak medikal tedavinin ne düzeyde yeterli, ne zaman başarısız, hangi hastalığın ne zaman dirençli sayıldığı konusunda belirsizlik mevcuttur. Ayrıca bahsi geçen medikal tedavinin içeriği konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Kronik rinosinüzitte cerrahi kararı verilmeden önce denenmesi gereken yeterli medikal tedavinin intranasal kortikosteroid ve salin irrigasyon içermesi yüksek kanıt düzeyi ile güçlü bir şekilde önerilmekteyken uzun süreli antibiyoterapi ve oral kortikosteroid kullanımı açısından literatürde kararsızlık mevcuttur.

Cerrahi kararı alındığı durumlarda da tedavinin medikal tedavi ile kombine edilerek desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle nazal polipli kronik sinüzitte uzun süreli idame tedavileri düzenlenmeli, alevlenmeler sırasında medikal tedavinin artırılması önerilmektedir. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinin primer amacı ventilasyon ve mukosilyer transportun normal fizyolojik düzenini yeniden sağlayarak paranazal sinüs fonksiyonunu düzeltmektir. Normal mukosilyer hareketin sağlanması osteomeatal geçişin sağlanması için elzemdir. Nazal polipoziste sebep her zaman osteomeatal komplekste tıkanıklık değildir; eozinofilik inflamasyon vb. patolojiler bulgulara sebep olabilmektedir. Bu hastalarda cerrahinin amacı polipleri, debris ve müsinini temizleyip ventilasyon ve drenajı artırmanın yanında, topikal ilaç tedavilerinin sinüslere ulaşımını sağlayabilmek için yol açmak ve poliklinikte sınırlı debridmanlara olanak sağlamaktır. Nazal polipsiz kronik sinüzitte cerrahi tedavinin amacı osteomeatal kompleksteki obstrüksiyonu giderip sinüs drenajını sağlamak ve mukosilyer fonksiyonu düzeltmektir. Odontojenik kaynaklı sinüzit gibi alt tiplerinde cerrahi tedavi kütatif olabilmektedir (43).

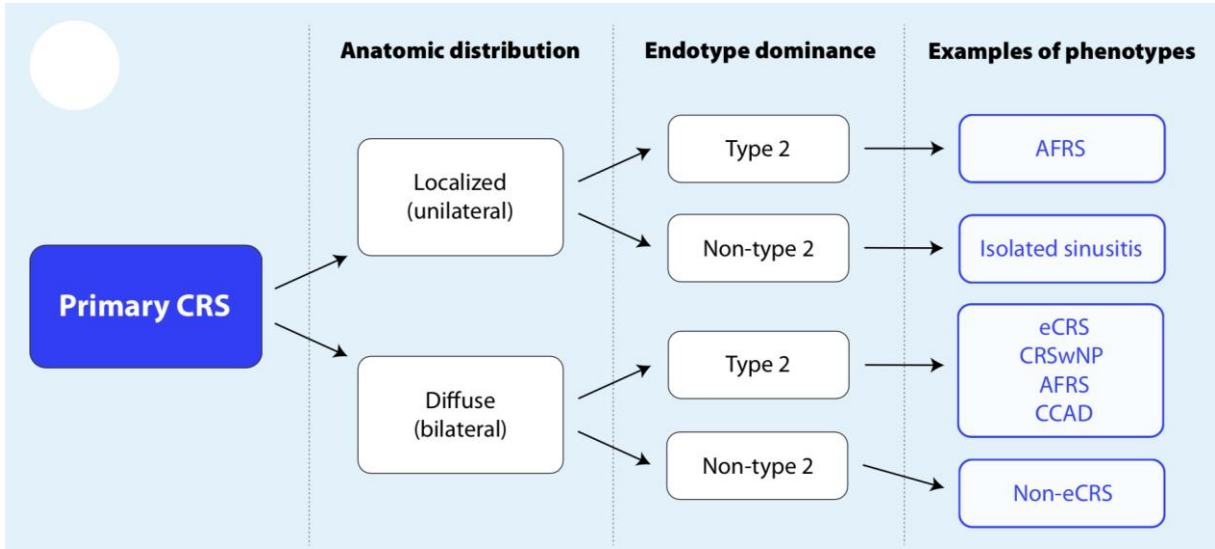
G. Kronik rinosinüzit

1. Tanım ve İnsidans

Kronik rinosinüzit (KRS) ve nazal polipozis eskiden iki ayrı hastalık olarak kabul edilmekteydi ve birincisi eksik tedavi edilmiş enfeksiyon olarak tanımlanmaktayken diğeri bir alerjik hastalık formu olarak tanımlanmaktaydı. Günümüzde ise nazal polipozis, daha kapsayıcı bir tanım olan kronik rinosinüzitin alt gruplarından biri olarak sınıflandırılmaktadır.

KRS, 12 haftadan uzun süre ile persiste eden semptomlarla nazal ve paranasal sinüs mukozasının inflamasyonudur. Erişkinlerde tanı konulması için biri burun tıkanıklığı veya burun akıntısı olmak üzere fasiyal ağrı, yüzde basınç hissi ve koku kaybı semptomlarından en az ikisinin mevcut olması gerekmektedir (1).

Çevresel ve konakla ilgili faktörler zamanla bir veya daha fazla mekanik yolağı (endotip) tetikleyip kronik doku inflamasyonuna yol açar ve buna göre çeşitli klinik durumlarla (fenotip) sonuçlanır (2). EPOS2020 tarafından KRS primer ve sekonder olmak üzere gruplanmış, bunların her biri ise lokalize ve diffüz olarak ikişer alt gruba ayrılmıştır. Bunlar ise endotipik ve fenotipik özelliklerine göre daha spesifik küçük gruplarda incelenmektedir (44). Endotip, hastalığın patofizyolojik özelliklerine göre eozinofili, artmış IgE, IL-5 vb. özelliklere bakılarak belirlenmektedir. Fenotip ise hastalığın klinik özelliklerine göre endoskopide nazal polip görülmesi, BT özellikleri vb. bulgulara göre belirlenmektedir (3). Primer KRS, tip 2 veya non-tip 2 inflamasyon mekanizmalarının baskınlığına göre endotipik olarak gruplanmaktadır. Bu endotipik patofizyolojik mekanizmaların kliniğe yansımalarına örnekler; primer, lokalize, tip 2 baskın endotipik KRS için akut fungal rinosinüzit (AFRS), primer, lokalize, non-tip 2 baskın endotipte KRS için izole sinüzit, primer, diffüz, tip 2 baskın endotipte KRS için eozinofilik KRS, nazal polipli KRS, AFRS ve santral kompartman atopik hastalık, primer, diffüz, non-tip 2 baskın endotipte KRS için non-eozinofilik KRS'dir (Şekil 9). Sekonder KRS ise altta yatan odontojenik, immün yetmezlik, sistemik inflamatuvar hastalıklar, kistik fibroz vb. patolojilere göre alt gruplara ayrılmaktadır (44).



Şekil 9: EPOS 2020 primer KRS sınıflaması (European Posisiton Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020'den alınmıştır.)

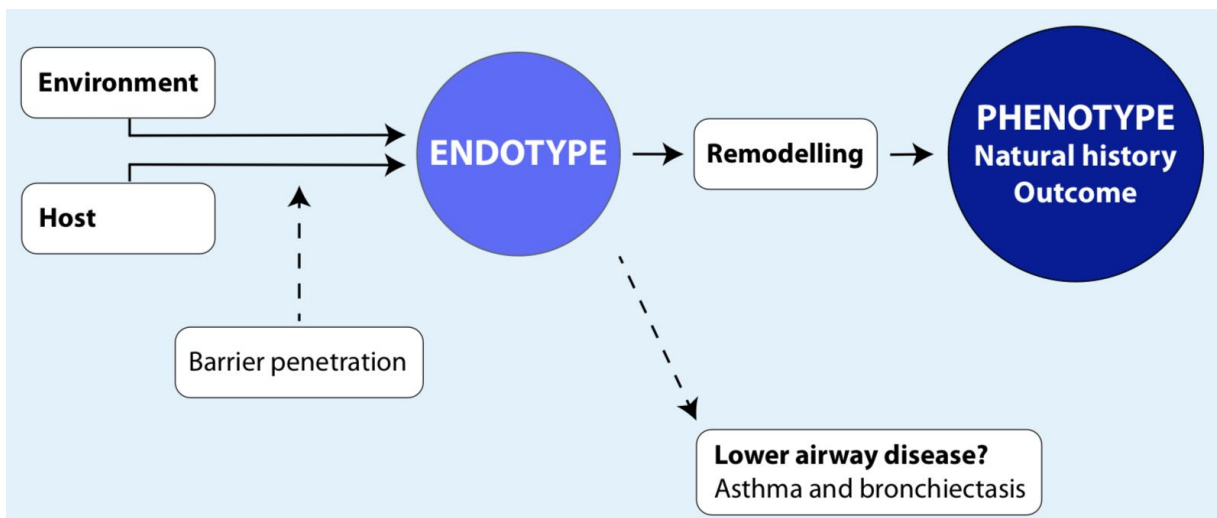
Diğer rinolojik hastalıklarla bulguları benzer olduğu için sinüzit prevalansının yapılan çalışmalarda gösterildiğinden aslında daha düşük olduğu sanılmaktadır. Avrupa'da 12 ülkeden 19 farklı merkezde yapılan GA2LEN çalışmasında genel KRS prevalansı %10.9 olarak raporlanmış. Bu çalışmada Finlandiya'da %6.9 ile Portekiz'de %27.1 olmak üzere oranlar arasında geniş bir değişkenlik olduğu görülmüştür (45). Daha sonra yapılan diğer çalışmalarda bu oran Çin'de %8, Amerika'da %12 ve İran'da %28 olarak bildirilmiştir (46-48). Bahsi geçen bu çalışmalar yalnızca anket doldurularak tamamlanmış çalışmalar olup daha sonrasında endoskopi ve/veya görüntüleme yöntemleri ile desteklenmiş çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalar ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmiş ve prevalansın aslında daha düşük olduğu saptanmış; endoskopi ile destekli iki farklı çalışmada sırasıyla KRS prevalansı %1.2 ve %6.8 bulunmuştur (49, 50). BT görüntülemeleriyle korele edilen bir çalışmada Lund-Mackay sınıflamasına göre yapılan gruplandırma ile farklı eşik değerlere göre (Örn: $LM \geq 4$ veya $LM > 0$) KRS prevalansı %3 ve %6.4 olarak raporlanmıştır (1).

2. Patofizyoloji

KRS, burun aracılığıyla inhale edilen ekzojen ajanların konak immün sistemi ile etkileşimi ile ortaya çıkan nazal ve paranazal mukozal inflamasyon ile karakterize, konak

ilişkili faktörlere göre tetiklenen inflamasyon tiplerinin hastadan hastaya farklılık gösterdiği ve bunun sonucunda klinik özelliklerin, hastalığın gidişatının ve tedaviye yanıtın değişiklik gösterdiği klinik bir sendromdur (2). Yani, çevresel ve başta genetik özellikler olmak üzere konak ilişkili faktörlere göre çeşitli mekanik yolların tetiklendiği ve farklı klinik tablolar ile sonuçlanan bir hastalık spektrumudur. Bu çeşitlilik, hastalığın patofizyolojisinin kesin olarak ortaya konmasını, hastaların tedavi seçiminin yapılmasını ve prognozlarını belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Eskiden KRS polipli ve polipsiz olarak iki gruba ayrılmaktayken günümüzde artık birçok alt tipinin mevcut olduğu kabul edilmektedir. Geleneksel olarak yapılan patofizyolojik tanımlamada polipsiz KRS fibrozis, bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi ile karakterizeyken polipli KRS stromal doku ödemi, subepitelyal hücre infiltrasyonu, psödokist oluşumu ve azalmış kollajen miktarı ile karakterizedir (4). EPOS 2020 (5) ile endotip (inflamasyon paternleri) ve fenotipe (klinik özellikler) göre gruplandırmaya verilen önem artmıştır (Şekil 10). Bu sayede hastalarda KRS'in nasıl seyredeceği, hangi tedaviye daha iyi yanıt alınabileceği konusunda ilerleme kaydedilmiş ve daha hasta spesifik tedavi algoritmaları belirlenebilmiştir. Gruplamaların daha iyi yapılabilmesi için kullanılacak serum ve doku markerlarının önemi vurgulanmıştır.



Şekil 10: EPOS 2020 KRS endotip ve fenotip (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020'den alınmıştır.)

KRS, artmış ve uzamış edinsel bağışıklık yanıtı ile ilişkilidir ve bu yanıtın özelliklerini belirlemek hastalığı alt gruplara ayırmaya ve klinik gidişatı tahmin etmeye olanak sağlar. Yapılan çalışmalarda özellikle polipli olanlarda olmak üzere KRS hastalarında genel T hücre sayısı daha yüksek saptanmıştır (7). Tip 2 baskın polipli KRS'te göreceli olarak Treg hücrelerinde azalma gözlenmektedir (8). Polipli KRS'de gözlenen bozulmuş Treg aktivitesi sub-terapötik D vitamini düzeyleri ile ilişkilidir (9). Polipsiz KRS'te T hücre matürasyonu karışık bir paternde seyretmekte olup görece olarak nötrofilik infiltrasyon baskın gözlenmektedir. Batı tipi polipli KRS'te Th2 yolağı ve eozinofili baskın izlenmektedir. Batı tipi poliplerde bu Th2 baskınlığı önemli bir rol oynuyor gibi gözükse de Asya tipi polipler Th1/Th17 baskın yanıt ile karakterize olup buna artmış nötrofil, azalmış IL-5, azalmış eozinofili ve batı tipi poliplere kıyasla daha az oranda konkomitan astım eşlik etmektedir. KF hastalarındaki polipler ve batı tipi poliplerin küçük bir alt grubunda Th1/Th17 baskınlığı ile nötrofilik infiltrasyon görülmektedir (10). Buradan yola çıkarak Th2 ve eozinofilinin etkili tek mekanizma olmadığı anlaşılabilmektedir.

Edinsel bağışıklık sisteminin diğer kolunu B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından üretilen immünoglobulinler oluşturmaktadır. B hücreleri sinonazal mukozada proliferasyon gösterir ve diferensiyasyona uğrarlar ve immünoglobulin sınıf değişimi ile matür plazma hücrelerine dönüşürler. Bu sayede lokal antikor sentezleyebilirler. Normal koşullarda sekretuar IgA'nın tonik salgılanması, diğer doğal bağışıklık faktörleri ve mukosilyer akım ile beraber çalışarak doku hasarı oluşturmayan bir inflamasyon ile mukozal kolonizasyonu sınırlarlar (51). Mukozada hasar olması durumunda IgA salınımı artar ve IgG ile beraber artmış inflamatuvar yanıt oluşur. IgE'nin de bu bölgede antijen sunumu, mukozal savunma gibi fizyolojik görevleri mevcuttur (52).

Bazı polipsiz KRS alt tiplerinde B hücre sayısında azalma ve antikor üretiminde azalma ile sonuçlanan B hücre fonksiyonel defektleri görülebilmektedir (53). Polipli KRS hastalarının polip dokularının yüksek seviyede plazma hücresi içerdiği ve yüksek IgA, IgM, IgG ve IgE seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (54). Özellikle dirençli hastalık izlenen polipli bir hasta grubunda IgA ve IgG antinükleer antikorların yüksek izlenmesi, otoimmüitenin bazı polipli KRS alt gruplarında etkili olabileceğini düşündürmektedir (55). Daha güncel çalışmalarda gösterilen kompleman aktivasyonu KRS patofizyolojisinde antikor-ilişkili olayların önemini vurgulamaktadır (56).

Polipli KRS hastalarında IgE patofizyoloji ile en ilişkili antikor olarak kabul edilmektedir. Sistemik atopiden bağımsız olarak nazal poliplerde artmış IgE seviyeleri lokal sınıf değişimi ile gelişmekte olup kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (11). Anti-IgE ajanların nazal polipozisteki terapötik potansiyeli sebebiyle güncel yönergelerde kullanım kriterleri belirlenmiştir (5).

Yıllar içerisinde KRS hastaları incelenerek çeşitli patofizyolojik hipotezler ileri sürülmüştür ve günümüzde hala bu hipotezler üzerinde araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Fungal hipotez, mikrobiyom hipotezi, biyofilm hipotezi, süperantijen hipotezi ve immün bariyer hipotezi bunlardan en çok kabul görmüş olanlardır (6).

Mantar hipotezi

Yapılan çalışmalarda hem KRS hastaları hem de kontrol gruplarının nazal kaviterlerinde mantar tespit edilmiştir ancak KRS hastalarının tümünde eozinofilik müninle beraber mantar saptanması bu hipotezin temelini oluşturmaktadır. Bu hipotez, *Alternaria* mantarına karşı abartılı inflamatuvar yanıt ile ortaya çıkan polipli ve polipsiz KRS'in aynı hastalığın farklı şiddetteki çeşitleri olduğunu savunmaktadır. Yapılan çalışmalarda *Alternaria*'nın hem kendi proteinleri duyarlı T hücrelerine sunularak sitokin yanıtını başlatıp eozinofilleri bölgeye çektiği hem de eozinofil degranülasyonunu sağlayarak mukozal hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda ise fungus ile indüklenen bu sitokin yanıtı KRS hastalarında gösterilememiştir; fungus hipersensitivitesinin evrensel olmadığını gösteren bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Ek olarak, intranazal antifungallerin de yararı literatürde gösterilememiştir. Mantarların KRS'te ana stimulan olduğu düşüncesinden uzaklaşılsa da etyoloji ve patogeneze çeşitli sebeplerle dışlanmamıştır. KRS'in bir alt tipi olan AFRS mantarlara karşı tip 1 hipersensitivite ile karakterizedir. Funguslar intrinzik proteaz aktivitesine sahip olup kronik sinüzit hastalarında nazal epitelyal hücrelerin artmış proteaz-aktive reseptörleri (PAR) ile beraber KRS hastalarındaki primer inflamatuvar sürecin arttırılmasında potansiyel patojenik mekanizma olarak rol alabilirler. Bazı fare ve insan çalışmalarında fungus hücre duvarında mevcut olan kitinin eozinofilik yanıtta etyolojik sebep olabileceği gösterilmiştir. Bütün bunlar göz önüne alındığında, KRS'te gözlenen mukozal immün yanıtta fungal antijenlerin primer hedefler olmadığı, bazı alt tiplerde epitelyal immün yanıt oluşturarak sekonder bir rolü olabileceği düşünülmektedir (57).

Stafilokokal süperantijen hipotezi

Polipli kronik sinüzit için mevcut olan süperantijen hipotezi stafilokoklar tarafından salgılanan ekzotoksinlerin karakteristik bir immün yanıtı sebep olup tip 2 sitokinlerin salgılanmasını, eozinofil aktivasyonunu ve IgE üretimini sağlayarak nazal polip oluşumuna sebep olduğunu ileri sürmektedir. Belirli Batı toplumlarındaki polipli KRS hastalarının önemli bir kısmında süperantijen maruziyeti ile uyumlu B ve T hücre yanıtlarının gözlemlendiği çalışmalarda gösterilmiştir. Avrupa’da çok merkezli yapılmış olan güncel geniş çaplı bir çalışmada bu süperantijen etkisinin polipli hastaların yalnızca az bir kısmında gözlemlendiği raporlanmıştır. Polipsiz KRS hastalarında süperantijen etkisi gösterilememiştir. Asya tipi nazal poliplerde yapılan çalışmalarda (bunların Batı tipine göre daha az tip 2 inflamasyon gösterdiği bilinmektedir) süperantijen etkisi çok daha az olarak bulunmuştur. Bütün bu bulgular göz önüne alındığında, süperantijenlerin inflamasyona sebep olan bir faktör değil, inflamasyonu arttıran bir faktör olarak ağır tip 2 ağırlıklı polipli KRS hastalarının bir alt grubunda rol aldığı söylenebilir (57).

İmmün bariyer hipotezi

Konak faktörünün etyoloji ve patogenezdeki önemi hem epidemiyolojik hem genetik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerin ışığında, solunum yollarının lokal mukozal immün yanıtındaki farklılıkların KRS gelişiminde anahtar rolü oynadığı söylenebilmektedir (57).

Sağlıklı insanlarda sinonazal mukoza çevresel uyarı ile kendisini sınırlayan ve spesifik bir immün yanıt oluşturur. Patojenin penetre olmasıyla tip 1, 2 ve 3 immün yanıt yolları aktive olur. Tip 1 sitokinler IFN-gamma ve IL-12 olup viral patojenlere karşı aktivitede, tip 2 sitokinler IL-4, IL-5 ve IL-13 olup anti-helmint ve doku rejenerasyonu düzenlemesinde, tip 3 sitokinler ise IL-17A ve IL-22 olup ekstraselüler bakteri ve mantarlara karşı aktivitede görev alırlar. Sağlıklı insanlarda bu yanıtlar karışık bir halde, spesifik olarak ve kendisini sınırlayıcı şekilde olurken, KRS hastalarında kronik, poliklonal ve çeşitli hedeflere karşı aynı anda olan bir yanıt şeklinde gözlenir (5).

İmmün bariyer hipotezi, sinonazal mukozanın eksternal stimülanlara karşı mekanik ve immünolojik bir bariyer oluşturduğunu ve bu nedenle sinonazal immün yanıtındaki genetik ve epigenetik farklılıkların KRS gelişimine yatkınlık yaratabileceğini ileri sürmektedir (2).

Mukosilyer klirens ve epitelyal hücreler arası apikal bağlantı kompleksleri, çevre ile konak arası mekanik bir bariyer oluşturur ve burun ve sinüslerde konaktaki ilk savunma hattını oluşturur. Mukus bariyerinin altındaki sinonazal epitelyal hücreler arasındaki bağlantılar görece olarak geçirgen olmayan bir bariyer oluştururlar ancak bu bariyer alerjenler, bakteriler ve mantarlarda bulunan ekzojen proteazlar tarafından yıkıma duyarlıdır. Tip 2 inflamasyonun gözlendiği bazı KRS çeşitlerinde, adezyon-kompleks proteinleri artmış seviyede ve intrinik koruyucu anti-proteaz aktivitesi düşük olarak saptanmıştır (58). Hipoksi ve tip 1 ve 17 sitokinler KRS'te bariyer hasarı yapabilecek diğer faktörler olarak bilinmektedir (59). Bütün bu bilgiler KRS hastalarında mekanik bariyerin penetrasyona daha geçirgen olduğunu düşündürmektedir.

Nazal epitelyal hücreler normalde herhangi bir uyarı olmadan da host defans molekülleri (HDM) salgırlar. Çevresel uyarı ile mikroplar ve diğer yabancı cisimler üzerinde bulunan patojen-ilişkili moleküler paternler (PAMP) sinonazal mukozadaki patern-tanıma reseptörlerini (PRR) uyararak HDM salınımını arttırlar. Bu moleküllerdeki azalmış salınım KRS ile ilişkili bulunmuştur (60). Epitelyal hücre ürünlerinin konak-defans yanıtına ek olarak epitelyal bariyer fonksiyonu, yara iyileşmesi, nötrofil ve lenfosit çağırma ve hücreyel farklılaşma gibi görevleri de vardır. Bu görevler IL-22 bağlanması ile uyarılan bir transkripsiyon faktörü olan STAT3 tarafından düzenlenmektedir. Bu yolaktaki down-regülasyon bazı çalışmalarda KRS ile ilişkili bulunmuştur (61).

Sinonazal mukozaya eozinofilik hasar KRS'in ana patofizyolojik mekanizması olduğuna inanılmaktaydı. Ancak non-eozinofilik KRS formlarının da olduğu her zaman bilinmekteydi. Doku eozinofilisinin batı tipi polipli kronik sinüzitte daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Asya tipi polipte ve polipsiz kronik sinüzitte mukozal eozinofili saptanmamıştır. Bu bulgular KRS patofizyolojisinde eozinofillerin rolünün önemini azaltmış olsa da güncel çalışmalarda doku eozinofilisi saptanan hastalarda prognoz daha kötü seyredeceğini belirttiği gösterilmiştir (57). Yapılan çalışmalarda eozinofillerin aktivasyonu ve kemotaksisinde eotaksin isimli kemokinin kilit role sahip olduğu gösterilmiştir (62). Eozinofillerin steroide yanıtı hücreler olması KRS'te glukokortikosteroidlerin terapötik etkilerinin en azından bir kısmını açıkladığı düşünülmektedir.

Eozinofiller gibi makrofajlar da polipli KRS, polipsiz KRS ve kistik fibroz (KF) hastalarının sinonazal mukozasında artmış olarak izlenmektedir. M2 tip makrofajlar polipli KRS, M1 tip makrofajlar KF hastalarında ağırlıklı olarak yüksek izlemen makrofaj türleridir.

Polipli KRS hastalarında CCL23 aracılığıyla eozinofiller makrofajları çekme açısından kilit rol oynamaktadır. Bölgeye gelen makrofajlar M2 tipe dönüşür. Poliplerde gözlenen bu makrofajların fagositoz fonksiyonlarının bozuk olduğu ve polipli KRS'nin patofizyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir. Nazal poliplerde mevcut olan M2 makrofajlar CCL18 sitokini salgılayarak dendritik hücre, naif T hücreler ve Th2 hücreler için kemotaktik özellik gösterirler. Bu hücreler de polipli KRS patofizyolojisinde katkısı olabilecek hücrelerdir. M2 makrofajlar batı tipi polipli KRS'de önemli faktör XIII-A kaynağı olup bu yol ile nazal poliplerde aşırı fibrin birikimi ile doku ödemeine sebep olabilmektedir (57).

Mukozal yüzeylere nötrofillerin çekilmesi PRR'ler aracılığıyla mikrobiyal uyarıyla ve epitelyal IL-8 salınması ile olur. Nötrofiller de degranülasyonu takiben doku hasarına sebep olabilmektedir. KRS patofizyolojisindeki rolleri bilinmemesine rağmen nötrofiller neredeyse tüm vakaların mukozalarında bulunmakta olup en yoğun olarak KF hastalarında gözlenir (63). Polipsiz KRS hastalarında nötrofillerin eozinofillere oranı polipli KRS hastalarına kıyasla daha yüksek gözlenmektedir. Çinli hastaların polipleri ile yapılan çalışmalarda hem nötrofil hem eozinofil miktarı batı tipi poliplere göre çok daha azalmış görülmekte olup, eozinofildeki düşüş çok daha belirgin olduğundan bu polipler görece olarak nötrofilik kabul edilmektedir (57).

Bazofiller alerjik hastalıklar ve parazitlere karşı bağışıklıkta görev alan, genel olarak kan dolaşımında saptanan granülositlerdir. KRS hastalarında Th2 ağırlıklı yanıt oluşmasında erken dönem IL-4 kaynağı olarak görev aldığı düşünülmektedir. Aspirin duyarlılığı olmayan poliplerde yüksek oldukları görülmüştür (64).

Mast hücreleri, sinonazal mukozada yerleşik bulunan ve doğal bağışıklık ile yara iyileşmesinde fizyolojik rolü olan hücrelerdir. Hastalık durumunda antijen aracılı IgE ile çapraz bağlanma gibi mekanizmalarla mast hücre degranülasyonu gelişir. Bunun sonucunda doku ödemi, ekstraselüler matrikste degradasyon ve bariyer bütünlüğünde bozulma meydana gelir. IgE bağımlı ve bağımsız yollar üzerinden eozinofilik inflamasyonu başlatabilme, arttırabilme ve düzenleme özelliklerinden dolayı mast hücrelerinin özellikle nazal polipozis rolü üzerinde durulmuştur. Atopiden bağımsız olarak nazal poliplerde yüksek mast hücre düzeyleri saptanmıştır. Anti-IgE ilaçlarla yapılan güncel klinik çalışmalarda sistemik alerjiden bağımsız olarak nazal polipli KRS hastalarında iyi yanıtlar alınması en azından bir KRS alt tipinde mast hücrelerin potansiyel rolünü düşündürmektedir (57).

Dendritik hücreler doğal ve edinsel bağışıklık arasında bir köprü görevi görürler. Mukozal antijenlere yanıt olarak hangi tür T hücre yanıtının verileceğini belirlemede önemlidirler. Epitelyal hücreler ile iletişimlerinin düzenlenmesinin terapötik etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Trombositler asıl olarak hemostazda görevli hücreler olup hasar bölgelerine hızla göç ederler. KRS hastalarında ise özellikle aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı fenotipinde trombositlerin etkili olduğu görülmektedir. Bu hastalara patofizyolojik açıdan bakacak olursak araşidonik asit metabolizmasında bozulma ile bazı pro-inflamatuvar lökotrien ve prostaglandinlerde artış gelişir. Mast hücreleri ve trombosit-lökosit agregatları bu lökotrienlerin kaynağı olarak düşünülmektedir. Araşidonik asit yollarında bozulmanın aspirin duyarsız nazal polipozis hastalarında da gözlenmesi bu mekanizmanın nazal polipoziste daha genel bir yolak olduğunu düşündürmektedir (57).

D vitamini, anti-inflamatuvar, immünmodülatör ve anti-proliferatif etkileri sebebiyle nazal polipozis etyopatogenezinde ve tedavisindeki rolü açısından yaygın olarak araştırılmaktadır. Antijen sunucu hücreler ve T hücreleri üzerinden etki göstererek inflamatuvar yanıtları baskılar ve T-reg hücrelerini artırır; bu sayede periferik tolerans gelişimini sağlar (63). Yapılan in vitro çalışmalarda eozinofil atraktan kemokinlerin salınımını azalttığı gösterilmiştir (64). Aynı zamanda nazal polipoziste gözlenen doku *remodeling* sürecinde anti-proliferatif etkisi ile koruyucu etkide bulunduğu düşünülmektedir (65).

Nazal polipozis histopatolojisinde solunum epitelinin skuamöz metaplazisinin yanında subepitelyal fibroziste ve ekstraselüler matrikste artış izlenmektedir. Nazal mukozaya yerleşik olan fibroblastlar kollajen ve fibronektin salgılayarak doku *remodeling* sürecinde ve ekstraselüler matriks oluşumunda etkilidirler (66).

Etyolojide yer aldığı düşünülen çeşitli reseptörler ve yollar üzerine de birçok çalışma bulunmaktadır. Siklooksijenaz 2 (COX2) ve MET protoonkogeninin, proinflamatuvar prostanoidler üzerinden etki göstererek nazal polipozis, astım ve alerji gibi çeşitli hastalıklarda rol aldığı düşünülmektedir (67).

Çeşitli çalışmalarda HGF ve reseptörü c-MET yolağının üst hava yolu inflamasyonu, polipli KRS ve inverted papillomada rolünü destekleyen bulgular elde edilmiştir. Farklı hücre tiplerinde motilite, proliferasyon ve diferansiyasyonu tetikleyici özelliği bilinen HGF'nin (HGF reseptörü olarak bilinen c-MET'in ligandı) üst hava yolu epitel hücrelerinde de benzer

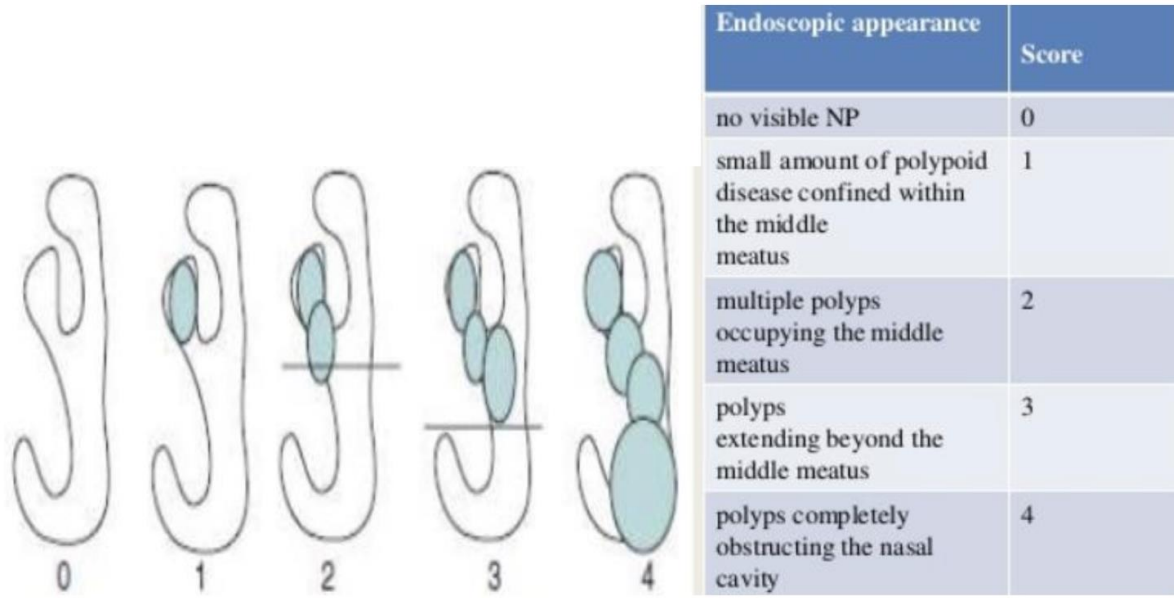
etkiyi yaptığı bilinmektedir. Bu yolağın aynı zamanda persistan Th2 inflamasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12). Daha önce yapılmış olan *in vivo* çalışmalarda HGF'nin alerjik havayolu inflamasyonu, havayolu hipersensitivitesi ve havayolu *remodeling*'ini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerini Th2 sitokin üretimini baskılayarak ve direkt etki ile eozinofil migrasyonunu engelleyerek göstermektedir (13). HGF/c-MET yolağının bu mekanizmalar ve bunlardaki bozukluklar ile KRS patofizyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Aynı zamanda baş boyun kanserleri ile yapılan moleküler çalışmalarda HGF/c-MET yolağının tümör gelişiminde hücrel ayrışma, bazal laminanın proteolitik yarıklanması, ekstraselüler matriksten migrasyon ve epitel hücre apoptozunun inhibisyonu gibi mekanizmalarla rol aldığı gösterilmiştir (14). Bir tümör olmasa bile tümör benzeri durdurulamayan büyüme gösteren ve sık rekürrens gözlenen nazal polipli KRS hastalarında bu yolağın bahsi geçen biyolojik etkilerle patofizyolojide rol alabileceği düşünülmektedir. Bir hücre yüzey reseptörü olan c-MET ve ligandı HGF, embriyogenezde de hücre migrasyonu gibi birçok önemli göreve sahiptir (15). Yapılan bir fare deneyinde olfaktör sistem gelişim sürecinde olfaktör nöroepitelde HGF aktivatörü etkisi bilinen doku-tip plazminojen aktivatörü (tPA) ve c-MET ekspresyonu, komşu mukozada ise HGF ekspresyonu gözlenmiştir. Erişkin dönemde de bunların ekspresyonları olfaktör bulbusta devam etmektedir (16). t-PA'nın HGF üzerinden etki ile olfaktör sistem gelişimi ve kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir.

Aile öyküsünün bulunması bazı KRS alt gruplarında gözlenmekte olup prognoz, tedaviye yanıt ve komorbiditeler açısından bilgi verici kabul edilmektedir. Genetik faktörlerin kronik sinüzit gelişimindeki önemi göz önüne alındığında pozitif aile öyküsü bulgusunun varlığı daha çok önem kazanmaktadır. Genetik faktörlerin rolünü vurgulayan iki önemli hastalık ise kistik fibrozis ve primer siliyer diskinezidir.

3. Tanı

Nazal polipozis hastaları kliniğe genelde ilk olarak burun tıkanıklığı, burun akıntısı veya koku alamama şikayetleri ile başvururlar. 12 haftadan uzun süreli uygun anamneze sahip olan hastaların yapılan endoskopik muayenesinde veya radyolojik görüntülemesinde polip ile uyumlu görünüm görülmesi ile tanı konulabilir. Sinonazal kavitede yaygın inflamasyona bağlı olduğu için genelde bilateral gözlenir. Hidrate stroması ile mukoza altındaki ödem sebebiyle soluk renkli izlenir. Genellikle orta meatustan nazal kaviteye uzanır şekilde gözlenir. Nazal septum kaynaklı veya inferior meatus kaynaklı polip oldukça nadir görülmektedir ve eğer saptanırsa neoplazi açısından mutlaka değerlendirmek gerekmektedir.

Nazal polipozis için endoskopik muayene ile çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiş olup hastaların takibi, tedaviye yanıtı ve ameliyat gerekliliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Endoskopik derecelendirme için en sık kullanılan yöntemlerden birisi Meltzer sistemidir: (0) görünür nazal polip yok, (1) orta meatusta sınırlı nazal polip, (2) orta meatusu dolduran nazal polip, (3) orta meatusu aşan nazal polip, (4) nazal kaviteyi tamamen obstrükte eden nazal polip (68) (Şekil 11).



Şekil 11: Meltzer nazal polip skorlaması (Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al (2006) Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. J All Clin Immun 118:17–61)

Radyolojik görüntülemeler tanısal olarak oldukça değerli olmasına rağmen endoskopik muayeneye ek olarak kabul edilmektedir. Özellikle cerrahi planlanan hastalarda preoperatif olarak radyolojik değerlendirme önerilmektedir ve bu hastalarda tercih edilen yöntem bilgisayarlı tomografidir. BT’de sekresyon ve polip aynı yumuşak doku dansitesinde gözüktüğü için muayene ile desteklenmesi gerekmektedir. BT özellikle kemik yapıları

değerlendirmede değerlidir. Mevcut hastalığa bağlı orbita duvarı veya kafa tabanı gibi önemli kemik yapılarda bozulma varlığını veya cerrahi planlanan hastalarda kemik yapılarda yapısal farklılık mevcudiyetini değerlendirmek için BT tercih edilmektedir.

Eğer tek taraflı polip saptanırsa malignite ve meningoensefalosel benzeri kitlelerle ayırımı yapılmalıdır. Bunun için öncelikle gerekli görüntülemeler çekilmeli, sonrasında gerekirse biyopsi planlanmalıdır.

4. Tedavi

Geleneksel olarak KRS polipli ve polipsiz olarak gruplandırılıp tedavi algoritması buna göre belirlenmekteydi. EPOS 2020 önerisi ile bu uygulamadan uzaklaşıp endotipleme ve fenotipleme ile tedavi kararı alınmasına yönelinmiştir. Hastaların lokalize ve diffüz olarak iki gruba ayrılıp, daha ileri olarak ise tip 2 ve tip 2 olmayan hastalık olarak gruplanıp tedavi edilmesi önerilmiştir (5).

Lokalize KRS çeşitlerinin çoğu medikal tedaviye yanıtız olup cerrahi tedavi gerektirmektedir. Diffüz bilateral KRS çeşitlerinde ise lokal kortikosteroidler ve salin irrigasyon tedavinin ana basamağını oluşturmaktadır. Bu tedaviler yetersiz kaldığı zaman endotipleme yapılarak ve BT görüntüleme ile ileri inceleme önerilmektedir. Endotipleme ve tedaviye yanıt için günümüzde yeterli bilgi verebilecek güvenilir biyomarkerlar bulunmamaktadır. Günümüzde bunun yerine doku veya kanda eozinofil değeri, periostin, IgE gibi markerlar fenotip (polipli KRS, NSAİİ'lerle alevlenen hava yolu hastalığı vb) ve sistemik steroide yanıt gibi bulgularla birlikte değerlendirilip endotip ve tedaviye yanıt tahmini yapılmaktadır.

Endotip yönlendirmesine göre hastaların ileri tedavisine tip 2 veya tip 2 olmayan algoritma ile devam edilmektedir. Her iki grupta da yeterli medikal tedavi verilmesi veya cerrahi tedavi seçeneği bulunmaktadır. Literatürde farklılıklar olmasına rağmen tip 2 profilde yeterli medikal tedaviye oral kortikosteroidler dahil edilirken tip 2 olmayan profile kısa süreli kültür spesifik geniş spektrumlu antibiyotik veya uzun süreli antiinflamatuvar etkili düşük doz antibiyotik tedavileri dahil olmaktadır (69).

Literatürde endoskopik sinüs cerrahisi zamanlaması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Güncel bir çalışmada BT Lund-Mackay skoru ≥ 1 olan ve en az 8 haftalık yeterli medikal tedaviye rağmen SNOT-22 skoru ≥ 20 olan hastalara cerrahi tedavi önerilmesinin

uygun olduğu belirtilmiştir. Bu kriterleri karşılayan tđm hastalara cerrahi tedavi uygulamak zorunlu olmayıp gereksiz cerrahi ihtimalini azaltma ve standardizasyon sağlama açısından uygulanması yararlı olarak gđrđlmektedir (70). Cerrahi tedavinin asıl amacı lokal tedavi için uygun ortamı hazırlamak olduğu unutulmamalıdır. Cerrahi tedavi sonrası sđrekli olarak uygun medikal tedavinin devam edilmesi başarı için zorunludur.

Uygun medikal tedavi ile kombine edilmiş cerrahi tedaviye rağmen kontrol edilemeyen hastalık mevcut ise aspirin desensitizasyonu sonrası aspirin tedavisi, uzun sđreli antibiyotik tedavisi, daha uzun sđreli oral kortikosteroid tedavileri ve/veya biyolojik ajanlarla tedavi dđřđnđlmelidir (69).

Yapılan gđncel çalışmalar ve endotipleme konusundaki ilerlemelerle gđnđmzde nazal polipoziste biyolojik ajanların kullanımı sđz konusu olmuştur. Oldukça pahalı tedaviler olmaları ve endotiplemedeki kısıtlamalar sebebiyle kullanımları sınırlıdır. 2019 yılına kadar monoklonal antikorlar yalnızca konkomitan ağır astımı olan hastalarda kullanılabilmektedirken EUFOREA grubunun önerisiyle biyolojik ajanların KRS'te kullanımı için kriterler belirlenmiştir (71). EPOS 2020 (5) ise bu kriterleri dđzenleyerek en gđncel haline getirmiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hasta örneklerinin toplanması

Çalışmamız kapsamında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim dalı kliniğine başvurup, 15.10.2021-15.01.2022 tarihleri arasında 3 aylık süre içinde nazal polipli kronik rinosinüzit sebebiyle opere edilen 40 hastaya ait polip doku ve serum örnekleri toplanmıştır. Aynı zamanda 40 adet kronik sinüzit olmayan bireye ait inferior konka mukozasından doku ve serum örneği de kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Gruplar arasında geniş etki büyüklüğündeki farkın 0,8 fark kabul edilmesi öngörülerek %95 power, 0,05 alfa anlamlılık seviyesi için örneklem büyüklüğü toplam 70 vaka (35 hasta, 35 kontrol) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen gönüllü katılımcılara, çalışma hakkında bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş onam formları imzalatılmıştır. Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.10.2021 tarihli 18 sayılı toplantı sonucu 2021/1725 dosya numarası ile izin ve onay alınmıştır.

Hastaların anamnez sorgulamasında cinsiyet, yaş, kilo, boy, vücut kitle endeksi gibi demografik özellikleri, alkol ve sigara kullanımı, astım, NSAİİ intoleransı, atopi, diğer akciğer hastalıklarının eşlik edip etmediği, başvuru semptomları, aile öyküsü, önceden aldığı sistemik steroid tedavi sayısı, topikal tedavi kullanımı ve önceki cerrahi sayısı ile ilgili veriler toplandı. Endoskopik muayene için 4 mm'lik 0 ve 30 derecelik rijit endoskoplar kullanıldı. Endoskopik derecelendirme Meltzer'in endoskopik nazal polip derecelendirme ve Lund-Mackay rinosinüzit skorlamasının polip puanlama sistemlerine göre yapıldı. D vitamini düzeyleri (ng/ml) ile ilgili veriler toplandı. Hastaların yaşam kalitesi SNOT-22 anketi kullanılarak değerlendirildi.

HGF/c-MET yolağının ligand ve reseptörü için ayrı ayrı olmak üzere hem doku ekspresyon düzeyleri hem serum düzeyleri incelenmiştir. Doku örnekleri, RNA'ların bozunmaması için RNA later sıvısı içerisinde vidalı kapaklı tüplerde -80°C derin dondurucuda izolasyon işlemleri yapılana kadar saklanmıştır. Serum elde etmeye uygun jel içeren tüplere alınan kan örnekleri ise alındığı gün santrifüj edilerek her bir hasta, kontrole ait serum örneği küçük tüplere bölünmüş olup, daha sonra ELISA çalışmasının yapılacağı güne kadar -40°C derin dondurucuda saklanmıştır.

B. Dokudan RNA izolasyonu

Hasta ve kontrol olarak iki ayrı grup olarak toplanan doku örneklerinden RNA izolasyonu için RNAzol RT (R4533) kullanılmıştır. Bu yöntemde örnekler trizol içerisinde, parçalayıcı bir mikser tipi cihaz (ISOLAB) ile homojenize edilmiştir.

C. Örneklerin homojenizasyonu

Dokular dondurucudan alınıp çözündürülmüş ve her doku miktarı eşitlenecek şekilde ayarlanmıştır. Doku miktarları çok küçük olduğu için her doku miktarı yaklaşık 5-10 mg olarak ölçülüp kullanılmıştır. Ardından dokular parçalama işlemi için trizollü tüplere aktarılıp cihazın mekanik etkisi ile birlikte parçalanmıştır.

D. RNA'ların DNA ve proteinden uzaklaştırılması

DNA ve protein birimlerinin RNA'dan ayrılması için su ile vorteks işlemi uygulanmış olup, ardından yapılan inkübasyon ve santrifüj işlemleri ile RNA sıvı faz olarak ayrılmıştır. DNA ve protein ise dipte toplanmıştır.

E. RNA'nın çöktürülmesi

Bir önceki adımda elde edilen sıvı faza izopropanol eklenerek santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası RNA pellet olarak elde edilmiştir.

F. RNA'nın yıkanması ve homojenizasyonu

%75 oranında etil alkol kullanılarak 2 kez yıkama işlemi uygulanmıştır. Buz üzerinde inkübasyonun amacı RNA pelletlerini görünür hale getirmektir. Tüpler alkolden kuruyana kadar bekletilmiştir, ardından 40-60µl bidistile su eklenerek homojen bir karışım elde etmek için vorteks işlemi yapılmıştır.

G. RNA konsantrasyon ve saflık tayini

RNA ölçümleri için, spektrofotometrik temelli Nanodrop cihazı (MaestroNano) kullanılmıştır. A260/A280 oranı 2.1' e yakın olan örnekler dahil edilirken, 1.8' den düşük örnekler ise kontaminasyon riski taşıdığı için çalışmadan çıkarılmıştır.

H. RNA örneklerinin cDNA'ya çevrilmesi

Hasta ve kontrol RNA' larından reverse transkriptaz enzimi kullanılarak tamamlayıcı bir DNA olan cDNA (komplementer DNA) elde etmek için Jena Bioscience Sscript cDNA sentez kiti kullanılmıştır. Hazırlanan PCR Mix her bir çalışılacak örnek tüpüne 20µl olacak şekilde dağıtılmış ve üzerine 2 µl RNA örneği eklenerek, PCR işlemine alınmıştır. PCR Mix içerisinde yer alan içerikler Tablo 1.' de verilmiştir. PCR koşulları Applied Biosystem cihazı kullanılarak Tablo 2. içerisinde verilen koşullarda gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. PCR Mix içeriği

Reaktifler	Hacimleri (µL)
RNAse free su	10,5
Script RT buffer	4
dNTP mix	1
Oligo dT Primer	0,5
DTT	1
RNAse Inhibitor	0,5
RT Enzyme	0,5
RNA ürün	2

Tablo 2. PCR koşulları

Sıcaklık	Süre
42°C	10 dakika
50°C	60 dakika
70°C	10 dakika

I. Real Time PCR çalışması

Elde edilen cDNA örnekleri, Real Time PCR adımı için 96 well plate içine konulan standart ve örnek karışımları Biorad CFX Connect cihazına koyularak reaksiyon Tablo 3. koşullarına göre gerçekleştirilmiştir. Ticari olarak satın alınan qPCR Sybr Master Mix kit (Jena Bioscience, Almanya, Cat No: PCR 372) kullanılarak çalışılmıştır. Toplam reaksiyon

hacmi 20 µl olacak şekilde; 0,6µl forward primer, 0,6µl reverse primer 6,8 µl PCR grade su, 10 µl qPCR SybrMasterMix ve 2 µl cDNA içeren reaksiyon karışımı Tablo 4.' te verilen primer bilgileri kullanılarak hazırlanmıştır. Tamamlanan reaksiyon sonucunda CT (Threshold cycle) değerleri belirlenmiştir. Δ CT değerlerini belirlerken, örneklerin CT değerleri, housekeeping gen olarak seçilen GAPDH' e karşılık gelen CT değerlerinden çıkarılmıştır. $\Delta\Delta$ CT değeri ise, hasta örneklerinin Δ CT değerinden, kontrol örneklerinin Δ CT ortalamasının çıkarılması ile bulunmuştur. Kat değişimini hesaplamak için de $2^{-\Delta\Delta CT}$ formülü kullanılmıştır.

Tablo 3. RT-PCR koşulları

Basamak	Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
İlk Denatürasyon ve Polimeraz Aktivasyon	95°C	2 dakika	1 döngü
Denatürasyon	95°C	15 saniye	45 döngü
Bağlanma ve Uzama	°C (Primerin erime sıcaklığına göre değişmektedir.)	1 dakika	

Tablo 4. Kullanılan primer bilgileri

Primer	Sıcaklık	Forward Primer Dizisi	Reverse Primer Dizisi
HGF	54.6 °C	5'-GAGAGTTGGGTCTTACTGCACG-3'	5'-CTCATCTCCTCTCCGTGGACA-3'
c-MET (HGF-R)	54 °C	5'-ATTCATCAGGCTGTGAAGCG-3'	5'-CTGCAGTCAATGCCTCTCT-3'
GAPDH	60 °C	5'-GCCGCATCTTTTGCCTC-3'	5'-GACGAACATGGGGGCATCAG-3'

J. ELISA yöntemi ile protein miktarlarının tayini

Human Hepatocyte Growth Factor (HGF) ve Human Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGF-R) protein seviyeleri, BT-LAB firmasından ticari olarak tedarik edilen insan ELISA kitlerinin (Katolog No: E0106Hu; E2068Hu) içeriğindeki kılavuz göre çalışılmıştır. Plate, İnsan MET antikoru ile önceden kaplanmış olup numunede bulunan MET eklenir ve

kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş İnsan MET Antikoru eklenmesiyle, numunedeki MET'ye bağlanır. Streptavidin-HRP eklenerek, Biotinylated MET antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama işlemiyle uzaklaştırılır. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle MET miktarıyla orantılı olarak renk oluşumu gözlenir. Reaksiyonu durdurmak için son adımda durdurma solüsyonu eklenir ve 450 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilir. Deneye başlamadan önce tüm reaktiflerin, numune ve standartların hazırlığı kit protokolüne göre yapılır. Plate'ler yıkanarak hazırlanır. Substrat solüsyonları sırası ile eklenerek 37°C'de 10 dakika inkübe edilir. Durdurma solüsyonlarının eklenmesiyle renk değişimi gözlenir ve ardından absorbansların değeri ölçülür. Standart kuyucuklarının absorbansına göre standart eğri grafiği çizilir. Grafiğin eğimindeki formüle göre prosedürde önerilen şekilde numunelerin absorbansına denk gelen aralıklar hesaplanarak örnek konsantrasyonları belirlenir. HGF için kit hassasiyeti 5.11ng/L saptama aralığı: 10-4000ng/L olarak bildirilmiştir. HGF-R için hassasiyet: 0.21ng/ml, saptama aralığı ise: 0.4-100ng/ml olarak verilmiştir. Her iki kit için, firmanın önerdiği doğrultuda, örneklere dilüsyon işlemi uygulanmamıştır.

K. İstatistiksel analiz

Örnekleme büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenin karşılaştırması normal dağılım koşulu sağlandığında Student t-test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Hasta grubunun BMI ortalamaları, astım, atopi, aspirin hipersensitivite, rinore, koku kaybı, tat kaybı oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (atopi $p=0,007$, aspirin $p=0,002$, diğer karşılaştırmalar $p<0,001$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları benzerdi. İki grup arasında burun tıkanıklığı, sigara ve alkol kullanımını açısından anlamlı fark saptanmadı (burun tıkanıklığı $p=0,055$, sigara $p=0,204$). 40 hastanın 7'sinde aile öyküsü mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	<i>p</i>
Yaş Ort.±SD Median (Min-Maks)	28,5±7,7 25,5 (20-49)	44,4±10,7 44 (23-68)	<0,001 [#]
Cinsiyet n (%)	Kadın	17 (42,5%)	1,000 [¥]
	Erkek	23 (57,5%)	
BMI Ort.±SD Median (Min-Maks)	22,9±2,3 23 (18,4-28,4)	26,1±3,7 26,1 (19,3-33,8)	<0,001 [#]
Astım öyküsü n (%)	0 (0,0%)	16 (40,0%)	<0,001 [¥]
Atopi öyküsü n (%)	1 (2,5%)	9 (22,5%)	0,007 [¥]
Diğer akciğer hastalığı öyküsü n (%)	0 (0,0%)	1 (2,5%)	1,000 [¥]
Aspirin hipersensitivite öyküsü n (%)	0 (0,0%)	9 (22,5%)	0,002 [¥]
Burun akıntısı n (%)	4 (10,0%)	40 (100%)	<0,001 [¥]
Burun tıkanıklığı n (%)	35 (87,5%)	40 (100%)	0,055 [¥]
Koku kaybı n (%)	0 (0,0%)	36 (90,0%)	<0,001 [¥]
Tat kaybı n (%)	0 (0,0%)	27 (67,5%)	<0,001 [¥]
Sigara kullanımı n (%)	8 (20,0%)	13 (32,5%)	0,204 [¥]
Alkol kullanımı n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Aile öyküsü n (%)		7 (17,5%)	

[¥]Ki Kare Test ^{*}Student t Test [#]Mann Whitney U Test

Hastaların fizik muayene bulguları ve nazal polipozis ilişkili tedavi öyküleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Lund Mackay endoskopik skorlamasına göre 1 puan alan (erken) hasta sayısı 8 (%20) iken, 2 puan alan (ileri) hasta sayısı 32 (%80) saptandı. 40 hastanın 25’inin (%62,5) daha önce cerrahi tedavi almadığı saptandı. Hastaların 24’ünün (%60) daha önce sistemik steroid tedavisi aldığı, 16’sının (%40) almadığı bulundu. Daha önce ≥ 4 kez tedavi almış olan (medikal+cerrahi) hasta sayısı 12 (%30), almamış olan hasta sayısı 28 (%70) saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunun anamnez ve muayene bulguları

		n	%
Sağ polip endoskopi (Meltzer skoru)	Yok	0	0,0%
	Grade 1	1	2,5%
	Grade 2	13	32,5%
	Grade 3	18	45,0%
	Grade 4	8	20,0%
Sol polip endoskopi (Meltzer skoru)	Yok	2	5,0%
	Grade 1	0	0,0%
	Grade 2	7	17,5%
	Grade 3	20	50,0%
	Grade 4	11	27,5%
Polipozis evre	Erken (LM endoskopik skoru: 1)	8	20,0%
	İleri (LM endoskopik skoru: 2)	32	80,0%
Cerrahi öyküsü	Yok	25	62,5%
	1 kez	6	15,0%
	2 kez	4	10,0%
	3 kez	2	5,0%
	4 kez	2	5,0%
	5 kez	1	2,5%
Oral steroid tedavisi	Kullanmamış	16	40,0%
	Kullanmış	24	60,0%
Oral steroid kullanım sayısı Ort.±SD Median (Min-Maks)		2,68±4,74	
		1 (0-20)	
Mükerrer tedavi (≥ 4)	Almamış	28	70,0%
	Almış	12	30,0%
Topikal steroid tedavisi	Kullanmamış	1	2,5%
	Kullanmış	39	97,5%

Hasta grubunun 25-hidroksi D3 vitamin düzeyi ortalama $17,1\pm 11,0$ saptanırken kontrol grubunda $26,4\pm 13,3$ olarak saptandı. Hasta grubunun preoperatif serum eozinofil düzeyi ($\times 10^3$) ve yüzdesi ortalama $0,42\pm 0,44$ ve $\%5,38\pm 4,69$ iken kontrol grubunun $0,17\pm 0,18$ ve $\%2,16\pm 2,17$ olarak saptandı. Hastalara preoperatif olarak doldurtulan SNOT-22 anketi skorları hasta grubunda ortalama $54,1\pm 14,6$ olup kontrol grubunda $21,4\pm 8,5$ olarak bulundu. Doku ekspresyon düzeyini gösteren $2^{\Delta\Delta}$ HGF ve $2^{\Delta\Delta}$ HGF-R (c-MET) değerleri hasta grubunda ortalama $0,54\pm 0,67$ ve $46,94\pm 183,56$ saptanırken kontrol grubunda $1,26\pm 1,22$ ve $1,06\pm 0,88$ saptandı. Hastalardan peroperatif olarak alınan serumdan ELISA ile değerlendirilen HGF ve HGF-R (c-MET) düzeyleri hasta grubunda ortalama $1583,8\pm 2023,6$ ve $39,6\pm 64,6$ iken kontrol grubunda $1833,7\pm 1973,4$ ve $51,1\pm 61,6$ olarak saptandı. Hasta grubunun D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; eozinofil sayısı, eozinofil yüzdesi, SNOT-22 skoru, $2^{\Delta\Delta}$ HGF ve $2^{\Delta\Delta}$ HGF-R (c-MET) düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırası ile $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,039$). Serum ELISA HGF ve HGF-R (c-MET) düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,962$, $p=0,465$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun D vit., eozinofil, SNOT-22, doku HGF ve c-MET, serum HGF ve c-MET düzeyleri

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
	Ort. \pm SD	Median (Min-Maks)	Ort. \pm SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	26,4 \pm 13,3	26,5 (5-52,6)	17,1 \pm 11,0	13,9 (5-46,9)	0,001
Eozinofil sayısı ($\times 10^3$)	0,17 \pm 0,18	0,1 (0-1,2)	0,42 \pm 0,44	0,4 (0-2,7)	<0,001
Eozinofil yüzdesi (%)	2,16 \pm 2,17	1,65 (0-13,7)	5,38 \pm 4,69	4,7 (0-26,5)	<0,001
SNOT-22	21,4 \pm 8,5	20,5 (8-44)	54,1 \pm 14,6	54 (9-77)	<0,001
$2^{\Delta\Delta}$ HGF	1,26 \pm 1,22	0,93 (0,16-5,08)	0,54 \pm 0,67	0,33 (0,05-3,4)	<0,001
$2^{\Delta\Delta}$ HGF-R (c-MET)	1,06 \pm 0,88	0,77 (0,11-4,27)	46,94 \pm 183,56	0,21 (0-1134)	0,039
ELISA HGF (ng/L)	1833,7 \pm 1973,4	816,8 (355,3-9316,8)	1583,8 \pm 2023,6	884,7 (60,5-9492,3)	0,962
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	51,1 \pm 61,6	17,3 (7,9-254,5)	39,6 \pm 64,6	17,3 (6,2-321,7)	0,465

*Mann Whitney U Test

Hasta grubunda doku ekspresyon düzeyleri ile serum düzeyleri korelasyon değerlendirmelerinde, doku HGF ve HGF-R (c-MET) ekspresyon düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde, serum HGF ve HGF-R (c-MET) seviyeleri arasında pozitif yönde iyi düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,008$, $p<0,001$). Benzer şekilde kontrol grubunda da doku HGF ve doku HGF-R ekspresyonları arasında ve serum HGF ve serum HGF-R düzeyleri arasında pozitif yönde mükemmel düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (her ikisi için $p<0,001$). HGF ve HGF-R için doku ekspresyonu ile serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. HGF ve HGF-R doku ekspresyon ve serum düzeylerinin D vitamini, eozinofil ve SNOT-22 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunda bakılan parametrelerin korelasyon değerlendirmesi

Hasta Grup	$2^{\Delta\Delta}$ HGF		$2^{\Delta\Delta}$ HGF-R		ELISA HGF		ELISA HGF-R	
	r	p	r	p	r	p	r	p
$2^{\Delta\Delta}$ HGF-R	0,419	0,008	1,000	.	0,212	0,188	0,134	0,409
ELISA HGF	0,097	0,559	0,212	0,188				
ELISA HGF-R	0,255	0,118	0,134	0,409	0,668	<0,001		
D Vitamini	0,113	0,495	0,037	0,819	0,132	0,418	0,132	0,416
Eozinofil sayısı	0,102	0,535	0,059	0,717	-0,047	0,772	-0,023	0,889
Eozinofil yüzdesi	0,099	0,549	0,016	0,923	-0,119	0,463	-0,131	0,422
SNOT-22	-0,216	0,186	-0,090	0,580	0,158	0,331	0,085	0,603

p: Spearman Korelasyon Analizi r:Korelasyon Katsayısı

Hasta grubu kendi içinde belirli özelliklere göre gruplanarak alt grup analizleri yapıldı. Lund-Mackay skoru 1 ve 2 olan hasta grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında HGF-R (c-MET) doku ekspresyon düzeyi ileri evre poliplerde erken evre poliplere kıyasla istatistiksel

açından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,004$). İncelenen diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Erken ve ileri evre polip gruplarının karşılaştırılması

	Polip Evre				$p^{\#}$
	Erken		İleri		
	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	15,9±8,3	13,7 (7,15-28,1)	17,4±11,7	13,9 (5-46,9)	0,892
Eozinofil sayısı (*10³)	0,34±0,25	0,35 (0-0,8)	0,45±0,48	0,4 (0-2,7)	0,744
Eozinofil yüzdesi (%)	4,21±2,83	4,4 (0-8,8)	5,67±5,05	4,7 (0-26,5)	0,648
SNOT-22	52,0±21,2	52,5 (9-74)	54,7±12,9	55 (28-77)	0,946
2^{ΔΔ} HGF	0,29±0,14	0,3 (0,09-0,47)	0,60±0,74	0,33 (0,05-3,4)	0,434
2^{ΔΔ} HGF-R (c-MET)	0,12±0,13	0,08 (0-0,41)	58,64±204,16	0,5 (0-1134)	0,004
ELISA HGF (ng/L)	1104,5±1221,3	748,9 (60,5-4035,6)	1703,6±2177,4	945,1 (451,3-9492,3)	0,398
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	33,0±34,5	17,3 (11,5-112,2)	41,2±70,4	17,41 (6,2-321,7)	0,660

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test

Hastalar atopi varlığına göre alt gruplara ayrıldığında atopi olan hastaların ELISA HGF-R (c-MET) düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,040$). İncelenen diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Atopili ve atopisiz hasta gruplarının karşılaştırılması

	Atopi				
	Yok		Var		p [#]
	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	15,8±9,3	12,52 (5-35,2)	21,5±15,3	15,8 (6,4-46,9)	0,339
Eozinofil sayısı (*10³)	0,41±0,48	0,3 (0-2,7)	0,48±0,26	0,4 (0-0,8)	0,086
Eozinofil yüzdesi (%)	5,21±5,03	4,2 (0-26,5)	5,98±3,43	5 (0-12,6)	0,136
SNOT-22	52,3±15,0	53 (9-76)	60,3±12,0	57 (46-77)	0,212
2^{ΔΔ} HGF	0,43±0,48	0,3 (0,05-2,42)	0,89±1,05	0,46 (0,21-3,4)	0,099
2^{ΔΔ} HGF-R (c-MET)	52,5±204,7	0,2 (0-1134)	27,9±81,7	0,22 (0,08-245,7)	0,674
ELISA HGF (ng/L)	1357,8±2006,9	761,3 (60,5-9492,3)	2362,2±1995,0	1158,8 (617,8-6392)	0,054
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	36,1±70,0	15 (6,23-321,7)	51,6±41,5	30,12 (11,7-112,2)	0,040

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test

Astım varlığına göre yapılan gruplamada astım olanla olmayan hastaların değerlendirilen parametrelerinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Astımlı ve astımsız hasta gruplarının karşılaştırılması

	Astım				
	Yok		Var		p [#]
	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	15,8±9,0	13,7 (5-35,2)	19,0±13,6	14,4 (5-46,9)	0,751
Eozinofil sayısı (*10³)	0,39±0,53	0,3 (0-2,7)	0,48±0,28	0,4 (0-1,1)	0,066
Eozinofil yüzdesi (%)	4,82±5,16	3,85 (0-26,5)	6,22±3,89	4,95 (0,5-15,5)	0,092
SNOT-22	50,5±15,5	51,5 (9-76)	59,6±11,5	56,5 (44-77)	0,103
2^{ΔΔ} HGF	0,36±0,30	0,30 (0,06-1,26)	0,80±0,94	0,465 (0,05-3,4)	0,141
2^{ΔΔ} HGF-R (c-MET)	18,2±44,3	0,155 (0-175,95)	90,05±285,1	0,51 (0,08-1134)	0,125
ELISA HGF (ng/L)	1640,7±2283,8	884,7 (60,5-9492,3)	1498,5±1623,7	820,7 (451,3-6392)	0,639
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	46,2±79,2	18,82 (6,23-321,7)	29,6±32,4	13,74 (7,51-112,2)	0,282

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test

Sistemik steroid ve cerrahi tedavi toplamda ≥ 4 kez almış olan hastalar daha az veya hiç tedavi almamış hastalarla karşılaştırıldığında değerlendirilen parametrelerinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Mükerrer tedavi almış ve almamış hasta gruplarının karşılaştırılması

	Mükerrer tedavi (≥ 4)				<i>p</i> [#]
	Almamış		Almış		
	Ort. \pm SD	Median (Min-Maks)	Ort. \pm SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	18,6 \pm 12,0	14,4 (5-46,9)	13,7 \pm 7,4	13,9 (5-32,86)	0,368
Eozinofil sayısı (*10³)	0,42 \pm 0,50	0,35 (0-2,7)	0,43 \pm 0,28	0,4 (0-0,8)	0,400
Eozinofil yüzdesi (%)	5,28 \pm 5,06	4,65 (0-26,5)	5,63 \pm 3,89	4,95 (0-12,6)	0,535
SNOT-22	51,6 \pm 14,6	51,5 (9-77)	59,9 \pm 13,5	61 (29-75)	0,089
2^{ΔΔ} HGF	0,63 \pm 0,76	0,4 (0,06-3,4)	0,30 \pm 0,25	0,31 (0,05-0,91)	0,169
2^{ΔΔ} HGF-R (c-MET)	53,7 \pm 216,9	0,2 (0-1134)	31,2 \pm 60,2	0,32 (0,08-176)	0,384
ELISA HGF (ng/L)	1640,8 \pm 2311,2	816,1 (60,5-9492,3)	1450,8 \pm 1174,7	1058,8 (451,3-4035,6)	0,376
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	43,3 \pm 73,8	18,8 (6,2-321,7)	30,9 \pm 35,7	13,3 (10,4-112,2)	0,345

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test

Hastalar eozinofil sayısı için 0,4, eozinofil yüzdesi için 4,7 cut-off değeri olarak belirlenip gruplanarak karşılaştırıldığında değerlendirilen parametrelerinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13-14).

Tablo 13. Eozinofil sayısı yüksek ve düşük hasta gruplarının karşılaştırılması

	Eozinofil sayısı (*10 ³)				p [#]
	0,4 ve altı (n=31)		>0,4 (n=9)		
	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	18,3±11,5	14,7 (5-46,9)	13,1±8,3	13,1 (5-30,1)	0,231
SNOT-22	51,8±15,1	52 (9-77)	62,0±10,1	63 (47-74)	0,062
2^{ΔΔ} HGF	0,52±0,62	0,335 (0,08-3,4)	0,61±0,85	0,21 (0,05-2,42)	0,494
2^{ΔΔ} HGF-R (c-MET)	58,2±207,6	0,2 (0-1134)	8,2±22,8	0,41 (0,01-68,9)	0,859
ELISA HGF (ng/L)	1541,6±2040,9	905 (60,5-9492,3)	1729,3±2076,7	731,5 (451,3-6392)	0,507
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	40,5±70,6	16,1 (7,5-321,7)	36,3±40,3	20,42 (6,2-112,2)	0,910

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test**Tablo 14.** Eozinofil yüzdesi yüksek ve düşük hasta gruplarının karşılaştırılması

	Eozinofil yüzdesi (%)				p [#]
	4,7 ve altı (n=22)		>4,7 (n=18)		
	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	Ort.±SD	Median (Min-Maks)	
D vitamini (ng/ml)	15,5±9,6	11,73 (5-35,2)	19,1±12,5	16,755 (5-46,9)	0,438
SNOT-22	53,8±15,2	53,5 (9-77)	54,6±14,3	55 (28-76)	0,957
2^{ΔΔ} HGF	0,39±0,31	0,31 (0,08-0,9)	0,71±0,91	0,335 (0,05-3,4)	0,422
2^{ΔΔ} HGF-R (c-MET)	61,3±241,3	0,195 (0-1134)	29,4±69,3	0,335 (0-245,7)	0,683
ELISA HGF (ng/L)	1353,7±1943,4	764,5 (60,5-9492,3)	1865,0±2139,4	983,7 (451,3-7927,7)	0,430
ELISA HGF-R (c-MET) (ng/mL)	36,4±66,7	15,4 (7,5-321,7)	43,5±63,5	19,5 (6,2-267,8)	0,568

*Student t Test [#]Mann Whitney U Test

V. TARTIŞMA

“Scatter faktör” olarak da bilinen HGF, çeşitli biyolojik aktiviteleri bilinen pleotropik polipeptid yapıda bir growth faktördür. Reseptörü olan HGF-R (c-MET) ise tirozin kinaz aktivitesi olan bir transmembran proteindir. c-MET reseptörüne ligandı olan HGF'nin bağlanması sonucunda epitel hücre proliferasyonu, hücre motilitesi stimülasyonu, mitogenez, morfogenez, anjiogenez ve hücre invazyonu tetiklenmiş olur. (72) HGF ve c-MET aynı zamanda doku hasarı sırasında artış göstermektedir ve doku iyileşmesinde de görev almaktadır. İnflamasyon, epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve doku *remodeling*'inde etkileri mevcuttur.(73)

Vücuttaki çeşitli dokularda HGF ve c-MET'in bahsi geçen etkileri detaylı şekilde gösterilmiş ve kanıtlanmıştır. Bu proteinlerin nazal mukozada varlığı ve etkinliği daha sonraki yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Rho ve ark. tarafından 2006 yılında üçüncü basamak merkez olan bir hastanede yapılan prospektif çalışmada 20 polipli KRS sebebiyle opere olan hastanın polip dokusu ve 20 rinoplasti yapılan kontrolün inferior konka dokusunda HGF ve c-MET ekspresyon ve dağılımları incelenmiştir. Normal nazal mukoza ve nazal polip dokusunda HGF ve c-MET ekspresyonunu gösteren ilk çalışmalardan birisi olmuştur. İmmünohistokimyasal inceleme ile HGF hem polip dokusunda hem kontrol grubunun inferior konka dokusunda submukozal glandlarda, c-MET ise yine her ikisinde ancak hem submukozal gland hem epitelial hücrelerde saptanmıştır. Bu dağılım şekli, glandüler hücreler tarafından salgılanan HGF'nin otokrin veya parakrin olarak etki edebileceği yönünde yorumlanmıştır. HGF'nin ve c-MET'in polip dokusundaki seviyeleri orta-yüksek saptanırken kontrol grubunda soluk boyanma saptanmıştır. RT-PCR ve Western blot ile yapılan incelemede HGF ve c-MET ekspresyonları nazal polip dokusunda kontrol konka dokusuna kıyasla artmış olarak bulunmuştur. (74) Çalışmamızda da bu bulguları destekler nitelikte 40 kişilik hasta grubunun polip dokusunda HGF ve c-MET ekspresyonu, 40 kişilik kontrol grubunun inferior konka mukozasından alınan örneğe kıyasla artmış bulunmuştur. Ancak çalışmamızda HGF ve c-MET ekspresyonu için lokalizasyon incelemesi yapılmamıştır. Bunun yerine çalışmamızda HGF ve c-MET'in serum marker'ı olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek için hasta grubundaki doku ekspresyon artışının serum düzeylerine yansımaları incelendi. Çalışmamız bu konuda hem serum hem doku düzeylerini bir arada inceleyen ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. ELISA ile yapılan serum düzeyi incelemelerinde hasta grubunda HGF veya c-MET'te kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmasa da azalma gözlenmiştir. Yapılan korelasyon incelemelerinde doku ekspresyonu ile

serum düzeyleri arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı. Ancak hem hasta grubunda hem kontrol grubunda dokuda HGF ve HGF-R ekspresyonları kendi aralarında, serum düzeyleri de kendi aralarında pozitif yönde anlamlı korele izlenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre HGF/c-MET yolağının etkili olduğu endotipteki hastaları belirlemede doku örneğinden çalışmanın serum düzeylerine bakılmasından daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Hasta sayısının artırılması ile serum düzeyleri ile anlamlı korelasyonun sağlanabileceği düşünülmüştür.

Segboer ve ark. (75) tarafından alerjik ve non-alerjik rinit hastalarını endotipik olarak gruplama için yapılan çalışmada nazal sekresyonda ayırım için kullanılacak biyomarkerlar incelenmiş ve HGF, gruplar arasında farklılık gösterebilecek bir marker olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda serum düzeyleri ile korelasyon saptanamayan doku ekspresyon düzeyleri, yapılacak ileri çalışmalarda nazal sekresyonla karşılaştırılarak HGF'nin KRS'de biyomarker olarak kullanımı açısından yararlı bilgiler elde edilebilir.

HGF'nin Th2 aracılı eozinofilik havayolu hasarını hafifletici etkisi olduğu düşünülmektedir. Reh ve ark. tarafından yapılan moleküler çalışmada 6 polipli KRS hastalarından ve 6 kontrol grubundan izole edilen sinonazal epitelyal hücreler hücre kültürlerinde geliştirilmiş ve bu hücrelerin Th2 inflamatuvar sitokinlere yanıtları HGF varlığında ve yokluğunda incelenerek karşılaştırılmıştır. Hücre kültürlerine HGF varlığında veya yokluğunda IL-13 24 saatliğine uygulanmış ve bu süre sonunda eotaksin-3 ve c-MET ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür. Hem polipli hastada hem kontrol grubunda IL-13 maruziyeti sonrası eotaksin-3 ekspresyonu belirgin şekilde artmış bulunmuştur. c-MET ekspresyonunda ise anlamlı bir artış görülmemiştir. HGF stimülasyonu sonrası hasta ve kontrol grubu arasında c-MET mRNA seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Protein ekspresyonu bakıldığında ise HGF stimülasyonu ile hasta grubunda c-MET'te belirgin düşüş gözlenirken bu bulgu kontrol grubunda gözlenmemiştir (76). Çalışmamızda ise incelenen hasta polip ve kontrol inferior konka dokularında HGF ve HGF-R arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Her ikisi benzer oranda artış göstermiş bulunsa da eksternal HGF uygulanmasının reseptör (c-MET) miktarına etkisi çalışmamızda incelenmemiştir. Reh ve ark.'ın çalışmasında kontrol grubunda HGF, IL-13 aracılı eotaksin-3 ekspresyonunu anlamlı düzeyde engellerken bu etki polipli KRS hastalarından izole edilen epitel hücrelerinde gözlenmemiştir. Bu bulgular, polipli KRS hastalarında epitel hücrelerinin, HGF'nin mevcut olan Th2 sitokinler aracılı pro-eozinofilik inflamatuvar yanıtı hafifletici etkisine dirençli olduğunu göstermektedir. Yani, polipli KRS hastalarında HGF'nin Th2

baskın inflamasyonu düzenleme görevinin disfonksiyonel olduğu anlaşılmaktadır (76). HGF/c-MET yolağındaki bozuklukların belirli bir polipli KRS alt grubunda saptanan persistan eozinofilik inflamatuvar durumun altında yatan mekanizma olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla HGF ekspresyonu artmış bulunmasının yanında eozinofil düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, nazal polipli hastalarda HGF'nin pro-eozinofilik yanıtı hafifletici etkisinin defektif olduğunu destekler niteliktedir. Ancak yapılan korelasyon incelemelerinde doku ekspresyon düzeyleri ile serum eozinofil düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Hasta sayısının artırılması ile anlamlı düzeyde korelasyona ulaşılabileceği düşünülmüştür. Hastalar eozinofil düzeyleri için cut-off değeri belirlenerek gruplara ayrılarak incelendiğinde çalışmamızda gruplar arasında HGF ve c-MET açısından doku ekspresyon düzeyleri ve serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Shen ve ark.'ın (77) rekombinan human HGF'nin trakeal epitelyal hücreler üzerine etkisini araştıran *in vitro* çalışmasında c-MET (HGF reseptörü) ekspresyonunda azalma gözlenirken c-MET mRNA seviyelerinde değişiklik görülmediği raporlanmıştır. Bu bulgu, HGF ile stimülasyonun c-MET üzerine etkisi açısından Reh ve ark.'ın (76) çalışmasını destekler niteliktedir.

Stankovic ve ark. (78) üçüncü basamak merkez olan bir klinikte yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada 10 nazal polipli KRS hastası, 10 Samter triadlı KRS hastası ve 10 başka sebeple opere edilecek kontrol hastası üzerinde tüm insan genomu çapında ekspresyon analizi yaparak bahsi geçen polip fenotipiyle ilişkili genleri karşılaştırmıştır. Up-regüle olduğu gözlenen MET protoonkogeninin KRS hastaları için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında araştırılan genler arasında en karakteristik genlerden birisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada bahsi geçen 2 polip grubu birbiriyle karşılaştırıldığında MET ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamış, çalışmada hedef alınmayan farklı gen lokuslarında farklılıklar saptanmıştır. MET protoonkogenindeki up-regülasyon, çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunan c-MET ekspresyonu ile uyumludur. Bu bulgu, ileride bu endotipteki hasta grupları için hedefe yönelik tedavi algoritmaları geliştirilmesi için anlamlı kabul edilebilir. Hem Samter pozitif hem negatif hasta gruplarında benzer up-regülasyon gözlenmesi, polipli KRS hastalarında HGF/c-MET yolağıyla ilgili patolojilerin daha geniş bir hasta grubunda etkin olduğunu düşündürmektedir. Bununla uyumlu şekilde 40 hastadan oluşan hasta grubumuz alt gruplara ayrılarak incelendiğinde gruplar arası bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı belirgin farklılık saptanmamıştır. Yalnızca hastalar polip düzeyine

göre erken ve ileri evre olarak gruplandırıldığında, HGF-R doku ekspresyon düzeyi ileri evre poliplerde anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmasa da ileri evre polipli hastalarda benzer şekilde HGF doku ekspresyonu da yüksek saptanmıştır. Bu bulgunun ışığında, doku ekspresyon düzeylerinin farklı bir endotip grubu sunmak yerine daha şiddetli polipozisle seyreden bir fenotipik grup oluşturabileceği düşünülmüştür. Klinik semptomların şiddeti açısından değerlendirildiğinde ise hastaların kontrol grubuna kıyasla SNOT-22 skorları yükselmiş saptanmasına rağmen hastaların HGF veya HGF-R düzeyleri ile SNOT-22 skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Reh ve ark.'ın bahsi geçen çalışmasında (76) hem kontrol hem hasta gruplarında membrana bağlı c-MET ekspresyonu gözlenmiştir. Bundan farklı olarak Rho ve ark. (74) ve Stankovic ve ark. (78) çalışmalarında, kontrol grubu inferior konka mukozasına kıyasla hasta grubundaki polip dokusunda respiratuvar epitelin bazal tabakasında ve submukozal glandüler epitelde artmış c-MET ekspresyonu gözlenmiştir. Bu farkın Reh ve ark.'ın çalışmasında (76) hasta grubunda doku direkt polip dokusundan değil inflame mukozal dokudan alınırken diğer çalışmalarda (74, 78) direkt olarak polip dokusundan alınmasına bağlı olabileceği düşünülmüş. (76). Buradan yola çıkarak farklı doku toplama yöntemlerinin sonuçlarda kısmi değişikliğe yol açabileceği anlaşılmaktadır. Choi ve ark.'ın (79) inverted papillomlarla sağlıklı hasta inferior konka mukozasından alınan örneklerde HGF ve c-MET ekspresyonunu inceleyen çalışmasında, kontrol grubu inferior konka mukozasında HGF ekspresyonu submukozal glandlarda saptanırken c-MET ekspresyonu hem epitelyal hücre hem submukozal glandlarda saptanmıştır. Çalışmamızda proteinlerin ekspresyon bölgeleri hakkında inceleme yapılmamıştır ancak bahsi geçen bulgular örnek alımının sonuçlar üzerindeki etkilerini vurgular niteliktedir. Daha fazla sayıda hasta dahil edilerek yapılabilecek ileri çalışmalarda, hasta grubunun hem masif polip dokusundan hem de polipsiz inflame mukozal yüzeyinden örnek alınarak farklı gruplarda incelenmesi ile ekspresyon farklılıkları değerlendirilebilir.

Li ve ark. 34 polipsiz KRS, 29 polipli KRS ve 21 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmalarında KRS gelişim sürecinde, TGF- β 1/HGF dengesinin hem polipli hem polipsiz alt tipler için etkili olduğunu göstermiştir. Bu oranın yüksek olmasının polipsiz KRS grubunda artmış kollajen ve α -SMA ekspresyonu ile sonuçlandığını, düşük olmasının ise polipli KRS hastalarında nazal mukozada ödemle sonuçlandığını düşünmüşler. Bu çalışmadan elde ettikleri veriler, polipli ve polipsiz KRS gelişiminde ortaya çıkan fenotipin belirlenmesinde HGF'nin TGF- β 1 ile beraber karar verici bir rolü olduğunu desteklemektedir. Polipsiz hasta grubunda TGF- β 1 ve kollajen miktarının artmış olduğunu raporlamış olup polipli hasta

grubunda her ikisinin de azalmış olduğunu ancak kontrol grubuyla benzer durumda olduğunu belirtmişlerdir. Bu noktada polipli hasta grubunun fenotipik özelliklerinin gelişiminde HGF'nin rolü önem kazanmaktadır. (80) *In vitro* çalışmalarda HGF'nin TGF- β 1'in profibrotik etkilerine spesifik olarak karşı çalıştığı gösterilmiştir. (81) HGF'nin anti-fibrotik etkileri farklı deneysel çalışmalarda karaciğer, akciğer, böbrek, cilt ve kalp dokularında gösterilmiştir. (82) Figueiredo ve ark. (83) nazal polip hastalarında inflamatuvar genler üzerine yaptığı çalışmada TGF- β 1'de değişiklikler saptamışken Stankovic ve ark.'ın (78) genomik çalışmasında bu gende KRS hastalarında değişiklik saptanmamıştır. Buradan yola çıkarak polipli KRS hastalarının alt gruplarında HGF/TGF- β 1 dengesinde bozulmanın iki proteinden herhangi birinin disfonksiyonu ile olabileceği ve hastaların endotipine göre farklılık gösterebileceği söylenebilir. Çalışmamıza yalnızca polipli KRS hastaları dahil edilmiş olup bu hasta grubunda HGF düzeylerinde farklılık saptanması bahsi geçen çalışmalarla uyumludur.

Çeşitli çalışmalarda HGF'nin alerjik havayolu hastalıklarındaki rolü incelenmiştir. 2008 yılında Ito ve ark. (13) tarafından yayınlanan bir derlemede HGF'nin alerjik havayolu inflamasyonunu, havayolu hipersensitivitesini, Th2 sitokinlerinin ve TGF- β gibi growth faktörlerinin üretimini baskılayan özellikleri vurgulanmıştır. Bu etkilerini özellikle eozinofil kemotaksisini azaltarak gösterdiği düşünülmüştür. Okunishi ve ark.'ın (12) çalışmasında fare modelinde intratrakeal HGF uygulanması ile eozinofilik havayolu inflamasyonunun belirgin şekilde azaldığı ve akciğerlerde T hücrelerine antijen sunumunun down-regüle olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da polipli KRS hastalarında HGF ve HGF-R'nün lokal ekspresyonundaki farklılığın gösterilmesi ile bu yolağın KRS'teki rolü vurgulanmıştır. KRS'te genotiplemenin yaygınlaştığı durumda patofizyolojisinde HGF'nin etkili olduğu bulunan hasta gruplarında, etki mekanizması daha detaylı olarak ileri çalışmalarla çözüldüğü zaman HGF üzerinden etkili preparatların terapötik kullanımının benzer şekilde mümkün olabileceği düşünülmüştür. Bu aşamada yeni lokal tedavilerin kullanımı açısından ileri çalışmalara ihtiyaç mevcuttur. Havayolu hastalıklarının patofizyolojisindeki HGF/c-MET'in rolü göz önüne alındığında hasta grubu astımı olan ve olmayan olarak alt gruplara ayrıldığında, doku ekspresyon ve serum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmasa da astımlı grupta hem HGF hem de c-MET doku ekspresyon düzeylerinde artış izlenmiştir. Ayrıca genel hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla astım varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Hastalar atopisi olan ve olmayan olarak gruplandırıldığında atopisi

olanlarda serum HGF-R düzeyi açısından anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p=0,04$). Atopili grupta istatistiksel olarak anlamlılık sınırında serum HGF düzeyi de artmış olarak izlenmiştir ($p=0,054$). Hasta sayısının artırılması ile bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşılabileceği düşünülmüştür. Doku ekspresyon düzeyinde anlamlı farklılık saptanmaması, daha önce belirtildiği gibi HGF/c-MET yolağının polipli KRS hastalarının polip gelişim patofizyolojisinde daha geniş bir grupta etkili olabilmesi ile açıklanabilir. Alt gruplarda hem bu nedenle hem de daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç olması sebebiyle belirgin farklılık saptanmadığı düşünülmektedir. Serum düzeyindeki farklılık açısından ise, atopinin daha global bir hastalık olması ve vücuttaki diğer eozinofilik inflamatuvar süreçlerle beraber belirgin farklılık oluşturabileceği düşünülmüştür.

MET geni, bir transmembran protein reseptör tirozin kinaz olan c-MET reseptörünü kodlamaktadır. Ligandı olan HGF'nin bağlanması ile epitelyal hücre stimülasyonu ve proliferasyonu ile hücre motilitesinde stimülasyon gerçekleşmiş olur. Bu yolağın birçok benign ve malign tümör gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (84). Histolojik olarak nazal poliplerin mukozal epitel proliferasyonu ve kalınlaşması, fokal skuamöz metaplazi, glandüler hiperplazi, bazal membran kalınlaşması ve damarlanma artışı ile ödematöz stromayla karakterize olduğu bilinmektedir. Growth faktörler birçok dokuda buna benzer etkiler gösterirler ve bilinen onkojenik etkilerinin yanında literatürde nazal poliplerin patofizyolojisindeki yerleri araştırma konusu olmuştur. HGF'ye ek olarak TGF, VEGF, PDGF, İGF ve KGF'nin patofizyolojide rol aldığını düşündüren bilgiler mevcuttur. (80, 85, 86, 87, 88) Castano ve ark. Kanadalı hasta popülasyonu üzerinde yaptıkları genetik ilişkilendirme çalışmalarına 206 hasta ve 196 kontrol dahil ederek MET geninde 33 farklı polimorfizmin KRS ile ilişkisini incelemişlerdir. Bu yolağın onkogenezdaki etkilerinden yola çıkarak ve başka çalışmaların sonuçları ile göz önüne alınarak doku hipertrofisi ile sonuçlandığı düşünülen etkileri ile c-MET ve HGF'nin polip gelişiminde etkili olabileceği çalışma ekibi tarafından düşünülmüş, genetik ilişkilendirme çalışması planlanmıştır. Yapılan incelemede MET geninde 8 tek nükleotid polimorfizminin KRS ile istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili olabileceğini bulmuşlardır (89). Amerika'da yapılmış olan bir genomik taramada KRS'e yakınlık yaptığı düşünülen lokuslar için en güçlü kanıtlar 7q31.1-7q31.2 bölgesinde saptanmıştır; MET geninin 7q31 gen lokusunda haritalanmış olması bu yolağın KRS patofizyolojisindeki rolünü daha da ön plana çıkarmaktadır. (90) Çalışmamızda da hasta grubunda c-MET ekspresyonu yüksek saptanmış olup polipli KRS'te rolü vurgulanmıştır.

D vitamini bilinen immünmodülatör etkileri sebebiyle nazal polipli KRS gibi kronik inflamatuvar süreçlerin patogenezi ve tedavisinde araştırılmıştır. Chandrakar ve ark. (63) çalışmasında 80 hasta ve 80 sağlıklı kontrolde serum 25-hidroksi vitamin D düzeyleri çalışılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun düzeyleri karşılaştırılmış ve hastalar kendi içlerinde hastalık şiddetine göre sınıflanarak D vitamini düzeyleri ile korelasyon incelenmiştir. D vitamini seviyeleri hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Hasta grubunun polipozis şiddeti ile serum 25-hidroksi vitamin D seviyesi arasında ise belirgin negatif korelasyon saptanmıştır. Carroll ve ark.'ın çalışmasında (65) D vitamini eksikliğinin polipli KRS'te etkili mekanizmalardan birisi olan human sinonazal fibroblast proliferasyonu üzerine çalışılmıştır. 15 hasta ve 12 kontrol ile yapılan çalışmada *ex-vivo* human sinonazal fibroblast proliferasyon düzeyi ve plazma 25-hidroksi vitamin D düzeyleri bakılmış, *in vitro* 1,25-hidroksi vitamin D3 uygulaması sonrası proliferasyon düzeyi yeniden değerlendirilmiştir. Hasta grubunda D vitamini ve proliferasyon düzeyi arasında ters ilişki saptanmış, bu ilişki kontrol grubunda görülmemiştir. D vitamini uygulaması sonrası hasta grubu proliferasyon indeksinde belirgin düşme gözlenirken bu etki kontrol grubunda saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta grubunun D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Ancak hastalar ileri ve erken evre polip olarak gruplandırıldığında D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mükerrer tedavi alıp almamaya göre gruplandırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşılmasa da mükerrer tedavi almış olan hasta grubunun D vitamini düzeyleri daha düşük izlenmiştir. D vitamini düzeylerinin rekürrens açısından risk faktörü sayılabileceği ve hastanın prognozu açısından bilgi verici olabileceği düşünülmüştür. Hasta sayısı artırılarak yapılan çalışmalarda hastalık şiddeti ile ilişkide istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşılabilceği düşünülmüştür.

VI. SONUÇ

Çalışmamız, literatür tarandığında HGF/c-MET yolağının nazal polipli KRS'te hem doku ekspresyon düzeylerini hem serum düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Çalışmamızdaki hasta grubunda HGF ve reseptörü c-MET'in doku ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmış, serum düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da azalmış saptanmamıştır. Patofizyolojisinde bu yolağın etkili olduğu hasta grubunun tanınmasında, çalışmadan elde edilen verilere göre HGF ve c-MET'in doku düzeylerine bakılmasının serum düzeylerine bakılmasından daha güvenilir olduğu düşünülmüştür. D vitamini düzeyleri literatürle uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Mükerrer tedavi almış olanlarda da D vitamininin daha düşük saptanması rekürrens açısından risk oluşturabileceği ve prognoz açısından bilgi verici olabileceğini düşündürmüştür. Yine literatürle uyumlu olarak eozinofil düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda hem doku HGF düzeyinin hem de serum eozinofil düzeyinin kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanması, HGF'nin pro-eozinofilik yanıtı hafifletici etkisinin nazal polipli hastalarda defektif olduğunu destekler niteliktedir. Hasta grubu içerisinde alt grup analizleri yapıldığında daha ileri düzeyde polipozis mevcut olan hastalarda HGF ve c-MET doku ekspresyon seviyeleri daha hafif düzeyde polipozisli hastalara kıyasla yüksek saptanmıştır. Bu bulgu ekspresyonların hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamıza literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha yeterli düzeyde hasta dahil edilmiştir ancak daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. KAYNAKÇA

1. Dietz de Loos D, Lourijzen ES, Wildeman MAM, Freling NJM, Wolvers MDJ, Reitsma S, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1207-1214.
2. Lam K, Schleimer R, Kern RC. The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Review of Current Hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):41.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R., Reltsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology.* 2020 Suppl. 29; 35
4. Shi LL, Xiong P, Zhang L, Cao PP, Liao B, Lu X, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy* 2013; 68: 101-109.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R., Reltsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology.* 2020 Suppl. 29; 1-464
6. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008 Nov-Dec;22(6):549-59.
7. Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, Pérez-Novo C, Holtappels G, Deruyck N, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS One.* 2014 Jun 9;9(6):e97581.
8. Palmer C, Mulligan JK, Smith SE, Atkinson C. The role of regulatory T cells in the regulation of upper airway inflammation. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(6):345-351.
9. Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, Storck K, Mulligan JK. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(3):196-199.
10. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, Wang X, Zhang L, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1230-1239.
11. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):607-614.

12. Okunishi K, Sasaki O, Okasora T, Nakagome K, Imamura M, Harada H, et al. Intratracheal delivery of hepatocyte growth factor directly attenuates allergic airway inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149 Suppl 1:14-20.
13. Ito W, Takeda M, Tanabe M, Kihara J, Kato H, Chiba T, et al. Anti-allergic inflammatory effects of hepatocyte growth factor. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146 Suppl 1:82-7.
14. De Herdt MJ, Baatenburg de Jong RJ. HGF and c-MET as potential orchestrators of invasive growth in head and neck squamous cell carcinoma. *Front Biosci* 2008;13:2516–26.
15. Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. *Ther Adv Med Oncol.* 2011 Nov;3(1 Suppl):S7-S19.
16. Thewke DP, Seeds NW. Expression of hepatocyte growth factor/scatter factor, its receptor, c-met, and tissue-type plasminogen activator during development of the murine olfactory system. *J Neurosci.* 1996 Nov 1;16(21):6933-44.
17. The pharyngeal apparatus. In: Moore KL, Persaud TVN, editors. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 8th edition. Saunders Elsevier; 2008.p.179-185.
18. Sulik KK: Craniofacial development. In Turvey TA, Vig KWL, Fonseca RJ (eds): *Facial Clefts and Craniosynostosis. Principles and Management.* Philadelphia, WB Saunders, 1996.
19. Vermeij-Keers C: Craniofacial embryology and morphogenesis: Normal and abnormal. In Stricker M, Van der Maulen JC, Raphael B, Mazzola R (eds): *Craniofacial Malformations.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990.
20. Levine HL, Clemente MP. Surgical anatomy of the paranasal sinus. In: Levine HL, Clemente MP, eds. *Sinus Surgery: Endoscopic and Microscopic Approaches.* New York: Thieme; 2005
21. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Anatomy of the paranasal sinuses. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. *Diseases of the Sinuses: Diagnosis and Management.* Hamilton, Ontario, Canada: B.C. Dekker; 2001:1–11
22. Bolger WE, Anatomy of the Paranasal Sinuses. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J, eds. *Diseases of the sinuses, Diagnosis and management.* B.C. Decker; 2001.
23. Ogle OE, Weinstock RJ, Friedman E. Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012 May;24(2):155-66, vii.

24. Van Cauwenberge P, Sys L, De Belder T, Watelet JB. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Feb;24(1):1-17.
25. Stammberger HR. *Functional Endoscopic Sinus Surgery . The Messerklinger Technique*. Philadelphia: B.C. Decker, 1991.
26. Moore KL, editor. *Clinically oriented anatomy*, Eighth edition. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2018.
27. Stammberger HR, Kennedy DW. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. The Anatomic Terminology Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:7.
28. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. European Position Paper on the Anatomical Terminology of the Internal Nose and Paranasal Sinuses. *Rhinology*. 2014;24(Suppl):1-34
29. Kuhn FA. Chronic frontal sinusitis: the endoscopic frontal recess approach. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;7:222-229.
30. May M, Sobol SM, Korzec K. The location of the maxillary os and its importance to the endoscopic sinus surgeon. *Laryngoscope*. 1990;100(10):1037-1042.
31. Kim HU, Kim SS, Kang SS, et al. Surgical anatomy of the natural ostium of the sphenoid sinus. *Laryngoscope*. 2001;111:1599-1602.
32. Al-Bar MH, Lieberman SM, Casiano RR: Surgical anatomy and embryology of the frontal sinus. In Kountakis SE, Senior BA, Draf W (eds): *The Frontal Sinus*, Second edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016.
33. Messerklinger W. *Endoscopy of the Nose*. Urban & Schwarzenberg: Baltimore; 1978.
34. Lee MR, Rohrich RJ, Ahmad J: Nasal physiology. In Rohrich RJ, Adams Jr WP, Ahmad J (eds): *Dallas Rhinoplasty Nasal Surgery by the Masters*, Third edition. Taylor & Francis Group, LLC. 2014.
35. Kimmelman CP. The problem of nasal obstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 22:253-264, 1989.
36. Howard BK, Rohrich RJ. Understanding the nasal airway: principles and practice. *Plast Reconstr Surg* 109:1128-1146, 2002.
37. Campbell PD Jr, Zinreich SJ, Aygun N. Imaging of the paranasal sinuses and in-office CT. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(5):753 [764, vii].
38. Harnsberger HR. Imaging for the Sinus and Nose. *Head and neck imaging handbook*. Mosby: St. Louis; 1990.

39. Lund V. The evolution of surgery on the maxillary sinus for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(3):415-419.
40. Vining EM, Kennedy DW. The transmigration of endoscopic sinus surgery from Europe to the United States. *Ear Nose Throat J*. 1994;73:456-460.
41. Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery. Technique. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:643-649.
42. Neel HB, Harner SG, Rice DH. Endoscopic Sinus Surg. *Otolaryngology–Head and Neck Surg*. 1994;111:100-10.
43. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(November 2015):S22-S209;10.1002/alr.21695.
44. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R., Reltsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology*. 2020 Suppl. 29; 33
45. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey 2009:1-157.
46. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015;70:533-9.
47. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
48. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, south-western region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology* 2019;57:43-8.
49. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology* 2016;54:329-35.
50. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy* 2011;66:556-61.
51. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:273-293.
52. McCoy KD, Ronchi F, Geuking MB. Host-microbiota interactions and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2017;279(1):63-69.

53. Keswani A, et al. The clinical significance of specific antibody deficiency (SAD) severity in chronic rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1105-1111
54. Lau A, et al. Tertiary lymphoid organs in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1371-1373 [e6].
55. Tan BK, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1198-1206[e1].
56. Van Roey GA, et al. Classical complement pathway activation in the nasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):89-100 [e2].
57. Kern RC, Liddy W, Hellings P: Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. In Flint PW, Francis HW, Haughey BH, Lesperance MM, Lund VJ, Robbins KT, Thomas JR (eds): Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery, Seventh edition. Elsevier Philadelphia. 2021.
58. Richer SL, et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol.* 2008;22(3):228-234
59. Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw.* 2017;17(1):60-67.
60. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):37-42.
61. Ramanathan MJr, Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal IL-22 receptor. *Laryngoscope.* 2007;117(10):1839-1843.
62. Rothenberg ME. Eotaxin. An essential mediator of eosinophil trafficking into mucosal tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999 Sep;21(3):291-5.
63. Chandrakar AK, Alexander A, R M, Rajendiran K, Ramasamy K. 25-Hydroxyl Vitamin D Deficiency in Nasal Polyposis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;24(3):e308-e312
64. Fraczek M, et al. Vitamin D analogs decrease in vitro secretion of RANTES and enhance the effect of budesonide. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):290-5.
65. Carroll WW, Schlosser RJ, O'Connell BP, Soler ZM, Mulligan JK. Vitamin D deficiency is associated with increased human sinonasal fibroblast proliferation in

- chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Jun;6(6):605-10.
66. R. Pawankar. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003;3(1):1-6
67. M. F. Linton and S. Fazio. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Pharmacology.* 2004;4(2):116-23
68. Lourijsen ES, de Borgie CA, Vleming M, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PolypESS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017 Jan 23;18(1):39.
69. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R., Reltsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology.* 2020 Suppl. 29; 16
70. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA, Orlandi RR, Fokkens WJ, Douglas R, Smith TL. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology.* 2016 Jun;54(2):117-28.
71. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019;74:2312-9.
72. Weidner KM, Hartmann G, Sachs M, Birchmeier W. Properties and functions of scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor c-Met. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993 Mar;8(3):229-37.
73. Cowin AJ, Kallincos N, Hatzirodos N, Robertson JG, Pickering KJ, Couper J, Belford DA. Hepatocyte growth factor and macrophage-stimulating protein are upregulated during excisional wound repair in rats. *Cell Tissue Res.* 2001 Nov;306(2):239-50.
74. Rho HS, Lee SH, Lee HM, Lee SH, Jung HH, Choi J, Park MK, Kang SM. Overexpression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Sep;132(9):985-9.
75. Segboer CL, Fokkens WJ, Terreehorst I, van Drunen CM. Endotyping of non-allergic, allergic and mixed rhinitis patients using a broad panel of biomarkers in nasal secretions. *PLoS One.* 2018 Jul 26;13(7):e0200366.
76. Reh DD, Ramanathan M Jr, Sultan B, Wang Y, May L, Lane AP. The role of hepatocyte growth factor/c-Met in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2010 Jul-Aug;24(4):266-70.

77. Shen BQ, Panos RJ, Hansen-Guzmán K, Widdicombe JH, Mrsny RJ. Hepatocyte growth factor stimulates the differentiation of human tracheal epithelia in vitro. *Am J Physiol*. 1997 Jun;272(6 Pt 1):L1115-20.
78. Stankovic KM, Goldsztein H, Reh DD, Platt MP, Metson R. Gene expression profiling of nasal polyps associated with chronic sinusitis and aspirin-sensitive asthma. *Laryngoscope*. 2008 May;118(5):881-9.
79. Choi JH, Lee SH, Lee HM, Lee SH, Jung HH, Choi J, Lim HW, Lee SW, Kang SM. Expression and localization of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in inverted papillomas. *Acta Otolaryngol*. 2006 Jul;126(7):724-9.
80. Li J, Liu X, Sha M, Li Y. The balance between HGF and TGF- β 1 acts as a switch in the tissue remodeling of chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019 Mar 1;12(3):933-940.
81. Liu Y. Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: therapeutic potential and mechanisms of action. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287:F7–16.
82. Ogaly HA, Eltablawy NA, El-Behairy AM, El-Hindi H, Abd-Elsalam RM. Hepatocyte growth factor mediates the antifibrogenic action of ocimum bacilicum essential oil against CCl₄-Induced liver fibrosis in rats. *Molecules*. 2015;20:13518–13535.
83. Figueiredo CR, Santos RP, Silva ID, Weckx LL. Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2007;21:231–235.
84. Lin JC, Naujokas M, Zhu H, et al. Intron-exon structure of the MET gene and cloning of an alternatively-spliced Met isoform reveals frequent exon-skipping of a single large internal exon. *Oncogene* 1998; 16:833– 42.
85. Coste A, Brugel L, Maitre B, et al. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J* 2000;15:367–72.
86. Coste A, Wang QP, Roudot-Thoraval F, et al. Epithelial cell proliferation in nasal polyps could be up-regulated by platelet derived growth factor. *Laryngoscope* 1996;106:578–83.
87. Petruson B, Hansson HA, Petruson K. Insulin-like growth factor I is a possible pathogenic mechanism in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988;106:156–60.
88. Ishibashi T, Tanaka T, Nibu K, et al. Keratinocyte growth factor and its receptor messenger RNA expression in nasal mucosa and nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:885–90.

89. Castano R, Bossé Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. c-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 May;142(5):665-71.e1-2.
90. Pinto JM, Hayes MG, Schneider D, et al. A genomewide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. *Laryngoscope* 2008;118:2067–72.

