

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPOZİS HASTALARINDA VİTAMİN D RESEPTÖR GEN
EKSPRESYON DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç.Dr. Mahfuz TURAN

Dr. Ömer ERDAĞ

UZMANLIK TEZİ

VAN-2015

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
GRAFİKLER.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Nazal Polipozis.....	1
1.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	1
1.1.2. Epidemyoloji	1
1.1.3. Etyoloji.....	2
1.1.3.1. Kronik Lokal İnfeksiyonlar	3
1.1.3.2. Alerji.....	3
1.1.3.3. Genetik.....	4
1.1.3.4. Süperantijenler.....	5
1.1.3.5. Sigara	5
1.1.3.6. Anatomik Bozukluklar	6
1.1.3.7. Mukozal Temas.....	6
1.1.3.8. Bernoulli Fenomeni.....	6
1.1.3.9. Nazal Polipozisle İlişkili hastalıklar.....	6
1.1.4.Nazal Polipozis Patogenezi.....	8

1.1.5. Histopatoloji.....	10
1.1.6. Anatomi.....	11
1.1.7. Tanı.....	11
1.1.8. Tedavi.....	15
1.1.8.1. Medikal Tedavi.....	15
1.1.8.2. Cerrahi Tedavi.....	17
1.2. Vitamin D.....	18
1.2.1. Vitamin D Metabolizması.....	18
1.2.2. Vitamin D Eksikliği Nedenleri.....	19
1.2.3. Vitamin D Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	20
1.2.4. Vitamin D Reseptörü (VDR).....	21
1.2.5. Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi.....	22
1.2.6. Vitamin D Fonksiyonları.....	23
1.1.6.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizmasındaki Fonksiyonları.....	23
1.1.6.2. Vitamin D'nin İmmün Sistemdeki Fonksiyonları.....	23
1.1.6.3. Vitamin D'nin İmmün Sistem ve İskelet Sisitemi Dışı Etkileri.....	25
1.2.7. Vitamin D Eksikliği Ve Tedavisi.....	26
2. MATERYAL VE METOD	27
3. BULGULAR.....	36
4. TARTIŞMA	46
5. SONUÇ.....	57
6. KAYNAKLAR	58
7. ÖZGEÇMİŞ.....	78

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle eğitimimde emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hakan ÇANKAYA'ya, deneyimlerinden ve tecrübesinden faydalandığım ve birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum Doç. Dr. Ahmet Faruk KIROĞLU'na, Doç. Dr. Mehmet Fatih GARÇA'ya deneyimlerini ve bilgilerini bizden esirgemeyen ayrıca tezimin oluşmasında büyük emeği olan, Yrd. Doç. Dr. Mahfuz TURAN'a, Yrd. Doç. Dr. Nazım Bozan'a;

İstatistik analizlerimde yapan sayın Prof.Dr. Sıddık Keskin'e ve Arş. Gör. Sadi Elasan'a;

Çalışmamızın genetik protokolunun oluşturulmasında katkılarını esirgemeyen Öğretim Gör. Mehmet Berköz'e

Asistanlık sürecim boyunca klinikte beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma;

Mesai saatlerini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum servis, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personellerine;

Asistanlık süreci boyunca benden desteğini esirgemeyen, her türlü zorlukta yanımda olan sevgili eşim Şükran Erdağ'a ve güzel kızım Ahsen'e; bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve desteklerini her daim hissettiğim babam, annem, kardeşlerim ve bütün dostlarıma

En içten Teşekkürlerimi Sunarım...

Not: Bu çalışma 2015-TF-U006 proje nosu ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Amaç

Nazal polipozis en sık karşılaşılan nazal kitle olup, paranasal sinüslerin ve nazal kaviteyi düşeyen mukozanın multifaktöriyel nedenli kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Nazal polipozis üzerine yapılan çalışmaların yoğunluğuna rağmen etiyolojisi tamamen ortaya konulamamış olması tedavinin uygun bir şekilde yapılmasını engellemektedir. Patogenezi etkileyen etiyolojik faktör veya faktörler genetiği uygun bireyde bazı genlerin fazla, bazı genlerin ise az ekspresyonuna neden olmaktadır. Sonuç olarak hücrenin ve dokunun fonksiyonlarını düzenleyen proteinlerin ve dolayısıyla immunomodülatörlerin oranları değişmekte ve bu hastalık oluşmaktadır. Bu çalışmamızda immunomodülatör etkinliği kanıtlanmış olan Vitamin D Reseptör gen ekspresyonunun ve serum Vitamin D düzeylerinin nazal polipozis oluşumunda etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde nazal polip tanısı ile opere edilen hastaların eksize edilen nazal polip doku örnekleri ve serum örnekleri alınarak uygun şartlarda saklandı. Ayrıca kliniğimize başvuran ve herhangi kronik sistemik hastalığı veya nazal mukoza patolojisi bulunmayan olgular sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilerek serum ve sağlıklı nazal mukoza örnekleri alınarak uygun şartlarda saklandı. Alınan nazal polip dokusu ile sağlıklı nazal mukoza doku örneklerinde Real –Time PCR yöntemiyle D vitamin reseptör gen ekspresyonu düzeyleri araştırıldı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca nazal polipozis hastalarıyla sağlıklı gönüllülerin serum vitamin D düzeyleri kemilüminesans immunoassay yöntemiyle çalışılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Çalışmamız 46 nazal polipli ve 40 sağlıklı olguda gerçekleştirildi. Nazal polipli hasta grubunun ölçtüğümüz serum vitamin D düzeyi ortalaması $13,38 \pm 14,08$ ng/ml; sağlıklı kontrol grubunda vitamin D düzeyi ortalamasını $10,57 \pm 6,44$ ng/ml olarak saptadık. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Erkeklerde serum vitamin D ortalaması $13,3 \pm 10,15$ ng/ml; kadınlarda $9,91 \pm 12,8$ ng/ml olarak saptadık. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Çalışmaya aldığımız olguların toplamında (nazal polip +kontrol) %61 düzeyinde ağır vitamin D eksiliği saptanırken, % 88,8 oranında da vitamin D eksikliğini saptadık. Çalışmamızda nazal polipli hasta grubunun % 17,5' inde, sağlıklı kontrol grubunun ise % 3,3'ünde VDR gen ekspresyonu yükselmiş olarak saptanmış olup nazal polipli hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatiki olarak anlamlı derecede yükselmiş VDR gen ekspresyonu düzeyleri saptadık. Nazal polip hastalarında VDR gen ekspresyonları yükselenlerin ve VDR gen ekspresyonları normal olanların serum vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yargı

Yaptığımız çalışmanın sonucunda nazal polip ve kontrol grubu arasında serum vitamin D düzey açısından anlamlı fark saptamamasına rağmen nazal polip hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzeyde VDR gen ekspresyonu olduğunu saptadık. Nazal poliposis oluşum mekanizmasında VDR gen ekspresyonu rolü olabilir. Ancak, nazal polip etyopatogenezinde serum vitamin D ve VDR gen ekspresyonu düzeyinin etkisi ile ilgili kesin bir yargı için hasta sayısının çoğaltıldığı, çok yönlü moleküler ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Purpose

Being the most encountered nasal mass, nasal polyposis is a multi-factorial induced chronical inflammatory sickness of paranasal sinuses and the mucosa that decreases the nasal cavity. In spite of the immense of studies on nasal polyposis, its etiology couldn't be revealed and this prevents the treatment to be applied properly. The etiological factor or factors influencing pathogenesis cause high expression of some genes while causing less expression of other genes in a person whose genetic is suitable. Consequently, besides the rates of immunomodulators, and the rates of proteins modulating functions of cell and tissue are changing and this sickness is coming into existence. In this study of ours, we aimed at researching on efficiency of Vitamin D receptor gene expression, immunomodulator efficiency of which has been proved, and levels of serum Vitamin D during the formation of nasal polyposis.

Material and Method

In our clinic, the excised nasal polyposis tissue samples and serum samples of patients who were operated with nasal polyposis diagnosis were taken and kept in suitable conditions. Moreover, the serum samples and healthy nasal mucosa samples from the applicants to our clinic and from a group of healthy volunteers, who have not any chronical systemic sickness or nasal mucosa pathology, were taken and kept in suitable conditions. Between the taken nasal polyposis tissue and the taken healthy nasal polyposis tissue samples, the vitamin D receptor gene expression levels were researched and compared statistically by Real-time PCR methods. Additionally, serum vitamin D levels of patients with nasal polyposis and healthy volunteers were compared statistically by being worked with chemiluminescence immunoassay method.

Conclusions

Our study was performed in 46 cases with nasal polyposis and 40 healthy cases. We have determined the average of serum vitamin D levels, which we measured, of patients with nasal polyposis group as $13,38 \pm 14,08$ ng/ml; and we have determined the average of vitamin D level in healthy control group as $10,57 \pm 6,44$ ng/ml. We have not determined a difference, which is statistically significant, between the two groups. We have determined the average of serum vitamin D as $13,3 \pm 10,15$ ng/ml in men, and $9,91 \pm 12,8$ ng/ml in women. However, we have not determined a difference being statistically significant. While it has been determined the lack of heavy vitamin D at the level of 61% in the total of cases that we took into the work (nasal polyposis + control), we have determined the lack of vitamin D in proportion as 88,8%. In our study, it has been determined that the VDR gene expression has been raised in the 17,5% of patients group with nasal polyposis, as for healthy control group it has been determined in 3,3%, according to healthy controls, we have determined the levels of VDR gene expression that statistically, significantly raised in patients with nasal polyposis. In the patients with nasal polyposis, statistically significant difference, between serum vitamin D

levels of the patients whose VDR gene expression has raised and the patients whose VDR gene expression are normal, was not determined.

Statement

In the result of the research we carried out; although significant difference was not determined in terms of serum vitamin D level between nasal polyposis and control group, according to control group we have determined significantly high rated VDR gene expression in patients with nasal polyposis. There may be a role of VDR gene expression in the mechanism of nasal polyposis formation. However, in the nasal polyposis etiopathogenesis, there is a need to genetical and versatile studies in which the number of patients is increased, to get an exact statement about the effect of serum vitamin D and level of VDR gene expression

Tablo Listesi:

Tablo 1.1 Farklı hastalık gruplarında nazal polipozis görülme sıklığı

Tablo 1.2. HLA ve Nazal polipozis arasındaki ilişki.

Tablo 1.3. Baskın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve olası tanılar

Tablo 1.4 Lildholdt Evreleme Sistemi

Tablo 1.5 Radyolojik Lund-Mackay Evreleme Sistemi

Tablo 1.6 Glukokortikoidlerin başlıca antienflamatuvar etkileri

Tablo 1.7 Serum 25(OH)D3 Düzeyinin Değerlendirilmesi

Tablo 2.1 VDR ve Beta Aktin gen analizi için Real-time PCR Programı

Tablo 3.1 Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Tablo 3.2 Kontrol grubu olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 3.3 Nazal polip hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum vitamin D düzeyi karşılaştırılması (ng/ml)

Tablo 3.4 Vitamin D eksikliği alt katagorilerinin nazal polip ve sağlıklı kontrol grubuna dağılımı

Tablo 3.5 Serum vitamin D ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı (ng/ml)

Tablo 3.6 Nazal polip hastalarında ve kontrol grubunda serum vitamin D ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı (ng/ml)

Tablo 3.7 Nazal polip hasta grubu ile kontrol grubunda VDR gen ekspresyonu düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 3.8 VDR gen ekspresyonu yükselenlerin ve normal olanların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 3.9 Nazal polip hastalarında VDR gen ekspresyonları yükselenlerin ve normal olanların serum vitamin D düzeyleri (ng/ml)

Tablo 3.10 nazal polip hastalarında serum vitamin D düzeyleri ile VDR gen ekspresyonu düzeylerinin karşılaştırılması.

Grafik listesi

Grafik 2.1 Polip ve sağlıklı mukozada izlenen RT-PCR eğrileri

Grafik 3. 1 Nazal polip hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum vitamin D düzeyi karşılaştırılması (ng/ml)

Grafik 3.2 Vitamin D eksikliği alt katagorilerinin sayılarının nazal polip ve sağlıklı kontrol grubuna dağılımı

Grafik 3.3 Vitamin D eksikliği alt katagorilerinin yüzdelerinin nazal polip ve sağlıklı kontrol

Grafik 3.4 Nazal polip hastalarında ve kontrol grubunda serum vitamin D ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı (ng/ml)

Grafik 3.5 Nazal polip hasta grubu ile kontrol grubunda VDR gen ekspresyonu düzeyleri yükselenlerin karşılaştırılması

Şekil listesi

Şekil 1.1 sol orta mea kaynaklı polipoid dokunun endoskopik görünümü (Klinik arşivinden)

Şekil 1.2 Etmoid ve maksiler hücreleri oblitere eden ve nazal pasaja uzanan polipodi dokunun BT görüntüsü

Şekil 2.2 VDR domen yapısının şematik görünümü

Şekil 2.3 Vitamin D reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları

Şekil 2.1 RT-PCR tepkimesi için kullandığımız cihaz (LightCycler® 480 II Real-time PCR System)

KISALTMALAR

AR: Allerjik rinit

CFTR: Kistik fibrozis transmembran iletkenlik duzenleyici (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)

DBP: D vitamini baglayan proteine

RXR: retinoik asit X reseptoru

GM-CSF: granulosit makrofaj koloni stimule edici faktör

MIF: Migrasyon inhibe edici faktör.

NP: Nazal polip

NARES: Alerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu

PSD: Primer Siliyer Diskinezi

HLA: Human Leukocyte Antigen

Ig: Immunglobin

IL: Interlokin

SPINK-5: Serine Protease Inhibitor Kazal-type 5

TGF- β : Transforme edici buyume faktoru-beta

TNF – α : Tumör nekroz faktoru-alfa

VEGF: Vaskuler endotel buyume faktoru

RANTES: Regulated Upon Activation T Cell Expressed and Recreated

Th: T Helper

TLR: Toll Like Receptor

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumor Necrosis Factor

BAFF : B-cell activating factor

VDRE: Vitamin D responsive element

N: Number (sayı)

Ort: Ortalama

Std sap: Standart Sapma

Min: Minimum

Mak: Maksimum

VDR: Vitamin D reseptörü

PSD: Primer Siliyer Diskinezi

ICAM : intersellüler adezyon molekülü

VCAM : damar hücresi adezyon molekülü

MCP: majör katyonik protein

MRG: manyetik rezonans görüntüleme

BT: bilgisayarlı tomografi

AMP: antimikrobiyal peptit

hCAP: İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid

IFN- γ : interferon-gama

Tc: sitotoksik T hücreler

C/EBP: CCAAT/bağlayıcı güçlendirici protein

RANKL: üzerindeki nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatörü

1. GENEL BİLGİLER

1.1 NAZAL POLİPOZİS

1.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Eki yunanca kökenli bir kelime olan Polipozis (*polypous*) “çok ayaklı” (*poly*=çok, *pous*=ayak) anlamına gelir(1). Nazal polip (NP), sıklıkla etmoid bölgedeki sinüs mukozalarından köken alan benign karakterde, üzümvari uzanımlar olan nazal kavitenin ve paranazal sinüslerin oldukça sık rastlanılan kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. NP, ayrıca nazal mukozada skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozisi ile karakterize, kronik inflamasyona bağlı orataya çıkan ödematöz kitle olarak tanımlanır(2)

Nazal poliplerle ilgili kayıtlar yaklaşık 4000 yıl öncesine, eski Mısır dönemine kadar uzanmaktadır. Nazal polip, hem hasta hem de doktor adının bilindiği (Hasta; Kral Sahura, Doktor; Ni-Ankh Sekhmet) en eski hastalıktır (3). Milattan önce 460-370 tarihleri arasında Hipokrat nazal polipleri tanımlamış ve *Corpus Hippocraticum* adlı kitapta nazal poliplerin tedavisindeki farklı tekniklerden bahsetmiştir(4). Ayrıca Milattan sonra 980-1037 yıllarında yaşamış olan İbn-i Sina polipleri “burundaki kümeler” veya “hemoroidler” olarak tanımlamış ve günümüzde kullandığımız *sneer*’a benzeyen aletler ile polipleri çıkartarak kızgın demirlerle dağlamış, yani koterize etmiş, ayrıca hastalığın tedavisinde kokular, yapraklar ve çeşitli maddeler kullanmıştır(5).

19.yy ortalarında ilk kez Billroth nazal poliplerin histolojik özelliklerinin tanımlamıştır. Sinonazal endoskopi ilk kez Reichart tarafından 1902 de kullanılmıştır. 1960’ların sonlarında Messerklinger tarafından endoskopik uygulama tekniğinin geliştirilmesi, radyoloji alanındaki teknolojik gelişmeler ve steroid ve antibiyotiklerin geliştirilmesi ile NP tanı ve tedavisi daha güvenli bir şekilde yapılmaya başlanmıştır(6).

1.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Nazal kitlenin en sık sebebi nazal polipozistir. Genel popülasyonda nazal polipozis prevalansı % 1-4 arasında değişmektedir (7,8,9,10). Prevalans, kadavrada blok şeklinde çıkarılan nazal etmoid sinüslerde %26 olarak saptanmıştır(11). Nazal polip, her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, en sık hayatın 4. ve 5. dekadlarında görülür(12). Aynı zamanda erkeklerde kadınlardan daha fazla oranda görülürken 20 yaş altında nadiren rastlanır(13). Bronşiyal astımlı hastaların %7’sinde, aspirin intoleransı olan

hastaların %40- 60'ında NP saptanmaktadır. Bununla birlikte, NP, bronşiyal astma ile %31-40, aspirin intoleransı ile %8 oranında birliktelik göstermektedir (14). Bronşiyal astması olan hastalarda da NP prevelansı yaşla birlikte artış gösterir ve 10-39 yaş aralığında pevelans %3.1 iken, 40 yaş ve üzerinde ise %12 oranındadır (15). Hadfield ve arkadaşlarının 211 kistik fibrozisli erişkin olgularda yaptıkları çalışmada NP prevelansı %37 olarak tespit etmişlerdir (16). NP 'nin aynı zamanda Peutz - Jeghers Sendromu, Tip-1 Çıplak Lenfosit Sendromu, Kartagener Sendromu, Young Sendromu ve kalıtsal ya da edinsel diğer immün yetmezlik tabloları ile de beraber görülebileceği ya da ilişkisi olduğu çalışmalarda sunulmuştur (17). Nazal endoskopinin rutin muayene yöntemi olarak kullanılmasıyla NP tanısı giderek daha çok konulmaktadır. Endoskopik muayene ve endoskopik sinüs cerrahisiyle birlikte prevelansının %32'ye kadar çıktığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (18).

Tablo 1.1 : Farklı hastalık gruplarında nazal polipozis görülme sıklığı (15)

Hastalık	Prevelans
Aspirin intoleransı	% 36-72
Yetişkinlerde astım	% 7
Ig E aracılı	% 5
Ig E aracısız	% 13
Yetişkinlerde kronik rinosinüzit	% 2
Ig E aracılı	% 1
Ig E aracısız	% 5
Çocuklarda astım / kronik rinosinüzit	% 0,1
Kistik fibrozis	
Çocuklar	% 10
Yetişkinler	% 50
Alerjik fungal sinüzit	% 66-100
Primer siliyer diskinezi	% 40

1.1.3 ETYOLOJİ

Nazal polip gelişimi ile ilgili olarak günümüze kadar ortaya atılan pek çok teori arasında, henüz tam anlamıyla kabul görmüş ve kesinlik kazanmış bir teori bulunmamaktadır. Nazal polipin etiyolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak bu etkenlerin hiçbirisi polip oluşumuna tek başına neden olmamaktadır. Günümüzde NP gelişiminde önemli kabul edilen etyolojik faktörler şunlardır:

1.1.3.1 KRONİK LOKAL İNFEKSİYONLAR

Nazal polipozisli olgularda burun ve paranazal sinüslerin kronik enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Nazal poliplerin büyük bir kısmında aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile eozinofilden çok nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında bir ilişki vardır. Alınan kültür sonuçlarında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Staphylococcus aureus*'dur(19). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, nazal polipozisli hastalardan alınan mün örneklerinde %60-70 oranında bulunan *Staphylococcus aureus* ve *streptococcus* ekzotoksinleri süperantijen aktivitesi göstererek lenfositlerde klonal hiperplaziye neden olduğu ve serumda bu toksinlere karşı Ig E5 antikor düzeylerini yükseldiği ortaya konmuştur. Özellikle artan T helper-1 ve T helper-2 lenfositlerin salgıladıkları sitokinler nazal mukozal hasara neden olarak nazal polipozisteki inflamasyonu arttırdığı bildirilmektedir (20,21).

Son yıllarda alerjik fungal sinüzitler ile NP arasında bir ilişki olduğuna inanılmaktadır. Mukoza inflamasyonu sonucu dokuda eozinofil artmakta ve bu eozinofiller fungusu çevreleyerek, degranülasyon yoluyla parçalanmaktadır. Parçalanmış eozinofillerden bazı toksik proteinler açığa çıkmakta ve mukozada hasar oluşturmaktadır. Mukozadaki hasar, zamanla polipleşmeye neden olmaktadır (22,23).

Mantarların solunum yolunda IgE aracılığı ile alerjik cevap oluşturdıkları bazı çalışmalarda açık bir şekilde bildirilmiştir (22). Fakat diğer inhalan alerjenlerden farklı olarak fungal antijenler tip III ve tip IV immun reaksiyonlara da yol açmaktadır (24).

Nazal polip hastalarının, %45'inde mold ekstraktlarına karşı, %40'ında *C. Albicans*'a karşı pozitif deri testi bulunurken kontrol hastalarının sadece %11lik kısmında mold ekstraktlarına karşı pozitif deri testi bulunmuştur. Bu durum, burun ve paranazal sinüslerde normalde sık görülen mikroskopik fungal kolonizasyonu göstermektedir (25).

Nazal polip oluşumunda virüslerin de etkili olabileceği ile ilgili teoriler ortaya atılmıştır. Adenovirus, Epstein-Barr virus, herpes simpleks ve human papilloma virus üzerinde durulup viral enfeksiyonun enflamasyona yol açtığı ve virüsün sinüste patent kalması ile antijenik uyarı sonucunda NP meydana gelebileceği öne sürülmektedir (26). Ancak yapılan tüm çalışmalara rağmen viral etyoloji tam olarak ortaya konulamamıştır.

1.1.3.2 ALERJİ

Polip dokusundaki yüksek eozinofil konsantrasyonu, mast hücre degranülasyonu ve yüksek IgE seviyeleri nedeni ile nazal polipozisin alerji ile ilişkili olduğu uzun süre kabul

edilmiştir. Fakat daha sonra yapılan birçok çalışmada aralarında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilememiştir. Özellikle nazal polipozisli olgularda yapılan cilt testlerinde normal popülasyona göre artış olmadığı görülmüştür (27,28). Toplumda NP görülme oranı %2-4 iken, alerjik rinit (AR) oranı ise %10-15 civarındadır. Fakat AR'li hastalarda NP görülme oranı normal popülasyonun oranına göre oldukça düşük olup %0,1-%0,5 arasında değişmektedir. Fakat günümüzde NP'nin alerji ile ilişkisi gösteren yayınlar da vardır (29,30). Sonuç olarak, alerjinin NP gelişimindeki üzerindeki rolü tam bir kesinlik kazanmamıştır, etyolojik nedenden ziyade ko-morbidite olarak görülmektedir.

1.1.3.3 GENETİK

Günümüzde genetik alandaki gelişmeler neticesinde genler, oluşan mutasyonlar, polimorfizmler ve ekspresyon oranlarındaki değişiklikler sağlıklı dokuyla kıyaslanarak saptanabilmektedir. Nazal polipozisdeki mukozal inflamasyonun oluşumunda birçok genin mutasyonlarının fazla veya az olması etken olabilmektedir. Genlerde oluşan bu değişikliklere bağlı olarak immünomodülayon ve immüno-patogeneze olmakta, inflamatuvar hücreler (lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, vb.) aktive olmakta, bölgedeki yoğunlukları artmakta, hayat süreleri değişmekte, adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta, sitokin sentezi olmakta, hücre yüzey reseptörleri değişmekte, değişik yapıda fibrozis oluşmakta, epitelyal remodelling olmakta ve sonuç olarak nazal polipler oluşmaktadır.

Bu alanda, Kistik Fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi (CFTR) en çok çalışılan genlerden biridir (31).

Gen mutasyonu heterozigot olarak defektif olduğunda 3 alanda immün cevap bozuk olarak gözlenmektedir: Mekanik bariyer fonksiyonlarında azalma, doğuştan olan immün cevapta azalma ve doğuştan immün cevabın kazanılmış immün cevaba aktarımında bozulma görülür.

TLR2 reseptör uyarım bozuklukları (TLR2/-16934)da genetik olarak etkili faktördür. TLR2 uyarım bozukluğu, normalde doğuştan immün yanıt sonucu artması gereken IL-8 yerine kazanılmış immün yanıtla artan IL-6 artışına yol açmaktadır. IL-6 artışı da IL-10 seviyelerini azaltarak enflamasyonu artırır (32).

TNF ailesinden olan BAFF (B-cell activating factor) protein düzeyinin de nazal polipozis hastalarında artmış olduğu gözlenmiştir. BAFF proteini, B hücre immünesini kontrol etmektedir. Ayrıca BAFF proteini T hücre reseptör sinyal yolunu stimüle ederek T hücre uyarımı da yapmaktadır. Sonuçta artan Ig seviyeleri (özellikle IgA) ile eozinofil degranülasyonu artmakta ve enflamasyon gelişmektedir (33).

Nazal polipozisde SPINK-5(Serine protease inhibitör Kazal-type 5) gen ekspresyonunun da azaldığı gözlenmiştir (34). Gerek SPINK-5 ekspresyonunda azalma

gerekse S-100 proteinlerinde azalma hücre yıkımının artışına yol açmaktadır. Hücre yıkımının artışı da TLR ve PAR aktivitesinin artışına dolaylı olarak da enflamatuvar cevabın artışına yol açmaktadır (34,35).

Nazal polip gelişiminde genetik etyolojiden ailesel birikim zemininde şüphelenilmektedir. Paranasal mukoza ve nazal poliplerdeki inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde HLA-DR(Human leukocyte antigen-DR) bulunmaktadır. HLA-DR7-DQA1 ve HLA-DQB1 haplotipi bulunan insanlar, nazal polip gelişimi için iki veya üç kat yüksek bir orana sahiptirler (33). Bununla birlikte HLA-A74 ve nazal polipler arasında anlamlı bir ilişki de mevcuttur (33). (tablo 1.2)

Tablo 1.2. HLA ve Nazal polipozisk arasındaki ilişki.

HLA	ORAN	YAZAR
HLA-DR7-DQB1 HLA-DR7-DQA1	2-3 KAT YÜKSEK	Molnar-Gabor (33)
HLA-DQB1 HLA-DQA1	5,5 kat	Fajardo-Dolci (36)
HLA-A74	Yüksek	Luxenberger (37)

1.1.3.4 SÜPERANTİJENLER

Süperantijenler immün sistemi hedef alan mikrobik kaynaklı toksinler olup, yoğun poliklonal T-hücre proliferasyonuna neden olurlar. Bunlar çok güçlü T-hücre mitojenleri olup 0,1 pg/mL'den küçük konsantrasyonlarda bile ani ve kontrol edilemeyen bir şekilde proenflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olabilirler (38). Son yıllarda NP gelişimine sebep olan etkenlerin arasında süperantijenler de gösterilmektedir. Süperantijenler vücuttaki tüm lenfositlerin 1/3'ünü aktive edebilirken, klasik antijenler 10 - 100/1.000.000 lenfosit aktive edebilirler (39). stafilokokus aureus süperantijen olarak fonksiyon görebilecek 19 adet ekzotoksin salgılar. Bunlardan en çok bilinenleri stafilokok enterotoksini B ve toksik şok sendromu toksini-1 gibi toksinlerdir (40). Bu süperantijenlerin etkileriyle interlökin IL-4, IL-5, IL-13, interferon-gama (IFN- γ) üretiminde artışa neden olduğu, böylece NP'de eozinofilik enflamasyona yol açtığı belirtilmiştir. Son çalışmalarda NP örneklerinde stafilokokus aureus üremesi ve % 60'lara varan oranlarda stafilokok toksinlerinin varlığının gösterilmesi, NP etyolojisinde süperantijenlerin rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (40,20).

1.1.3.5 SİGARA

NP lerde sigara içiciliği toplum ortalamasından daha az olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalara göre NP'lilerde sigara içiciliğini %15,5 olarak tespit edilirken bu oranın toplumda %35 olduğunu belirtilmiştir (41).

1.1.3.6 ANATOMİK BOZUKLUKLAR

Larsen ve Tos yaptıkları kadavra çalışmasında poliplerin %74 oranında sinüslerin ağzından, %63 oranında orta meatustan, %24 oranında ise üst meatustan kaynaklandığını . Kalan kısmının ise sfenoetmoid reses ile orta konka medialinden köken aldığı belirlenmiştir (18). Osteomeatal kompleksin bütünlüğü nazal kavite ve paranasal sinüsler arasındaki hava akımında önemli bir role sahiptir. Fonksiyonel mukus drenajı ve siliyer aktivite bakterilerin ve alerjenlerin uzaklaştırılmasında yardımcı olan etmenlerdir. Ostiomeatal kompleksin inflamatuvar ödem, septum deviasyonu ya da mukozal lezyonlarla kapanması yukarıda bildirilen fonksiyonları engeller ve mukozal inflamasyona neden olur. Bu durum kronikleşmesi ile nazal polip oluşumuna yol açabilir (42).

1.1.3.7 MUKOZAL TEMAS

Polip oluşumunu uyaran etken enfeksiyon, kimyasal ajan, ısı ve toksinlerin dışında basınç da olabilir. Nazal polipler sıklıkla temas noktalarından köken alırlar. Etmoidlerin dar kanallarında karşılıklı mukozaların birbirleri ile teması önemlidir (43). Mukozada herhangi bir nedenle oluşan ödem, mukozaların temasına neden olarak polip oluşumuna yol açmaktadır. Ödem ve mukozal hasar, nazal sinus drenajının bozulmasına, staza ve artan ödemle birlikte nazal polip oluşumuna neden olmaktadır (44).

1.1.3.8 BERNOULLİ FENOMENİ

Bernoulli Fenomeninde, hava dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasında meydana gelen düşük basıncın etkisiyle, mukoza o tarafa doğru çekilmesi durumudur. Bu durum polip oluşumuna yol açabilir (45). Ancak, burnun her bölgesinde burun kesitlerinin farklı alana sahip olmaları ve hava akımını etkileyen değişik kuvvetlerin söz konusu olması, burun içi basıncın ve hava akımının hızının devamlı değişkenlik gösterdiğini ve Bernoulli Fenomeninin nazal polip oluşumunda etkin olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (46).

1.1.3.9. NAZAL POLİPOZİSLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

NP ile ilişkili hastalıklar; Samter triadı, Kistik fibrozis (KF), Churg - Strauss sendromu, primer siliyer diskinezi sendromu, Young sendromu ve eozinofilik alerjik olmayan rinit sendromu (Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome; NARES) gibi hastalıklardır. .

EOZİNOFİL	NÖTROFİL	MONOSİT, POLİMORF NÜVELİ LÖKOSİT
Alerjik Rinit	Bakteriyel	Viral
Fungal Alerjik Sinüzit	Primer Siliyer Diskinezi	Granülomatöz Hastalıklar (Wegener, Sarkoidoz, vb.)
Eozinofilik KRS	Kistik Fibrozis	
Non-Alerjik Rinit	Yabancı Cisim	Vaskülitler (Lupus, Churg-Strauss)
Nazal Polipozis		
ASA Triadı		Pemfigus

Tablo 1.3. Baskın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve olası tanılar

a). Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı)

Nazal polipozis, astım ve aspirin intoleransı ile karakterize bir sendromdur. İlk kez 1922’de Widal ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Samter ve Beer tarafından 1968 yılında popularize edilmiştir (47). Aspirin intoleransı olan hastaların % 70’inde NP izlenir. Bu polipler sadece nazal kavite içinde sınırlı değil, aynı zamanda bütün sinüslerde yaygın ve bilateral gözlenir (48). Aspirin intoleransına neden olan mekanizma halen tam aydınlatılamamış olmasına rağmen hastalığın Ig E aracılı bir reaksiyon değil araşidonik asit metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar tarafından siklooksijenaz enzimi bloke edildiği zaman metabolitler lipooksijenaz yoluna yönlendirilir. Artmış lökotrien miktarının solunum yolundaki etkileri sonucu semptomlar ortaya çıkar (48). Bu hastalarda apoptozis mekanizmasındaki bozukluk sonucu NP oluşumunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49).

b) kistik fibrozis

Kistik fibrozis otozomal resesif genetik geçiş gösteren bir hastalıktır. Yedinci kromozomdaki kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; CFTR) genindeki defekte bağlı olarak gelişir. CFTR genindeki bozukluk, solunum epiteli ve salgı bezi hücrelerinin membranında klorür taşınmasının bozulmasına yol açar. Tipik klinik özellikler hastaların terinde klorür seviyesinin anormal olarak artması, akciğer, paranazal sinüs enfeksiyonları, NP, pankreas yetmezliği, erkek infertilitesi ve dişi fertilitésinin azalmasıdır (50).

KF hastalarının % 33 - 56,5'inin endoskopik muayenelerinde NP saptanmıştır. Bu hastalarda yaş ilerledikçe NP oluşma sıklığı da artmaktadır. Polip genellikle orta meada izlenir ve küçüktür. Nazal polibi olan hastalarda ciddi akciğer hastalığı olma riski, nazal polibi olmayanlara göre daha düşük seviyededir. Bunun sebebi, polipin gelişiminde proliferatif tamir mekanizmasının rol oynaması ve bu tamir mekanizması olmayan KF hastalarında ciddi akciğer hastalık riskinin artmasıdır (51).

c). Primer Siliyer Diskinezi (PSD) Sendromu

PSD sendromuna sahip hastalarda hayatlarının ilk gününden itibaren nazal sekresyonda artma olur ve bu, hastaların % 40'ında kronik sinüzit ve NP'ye sebep olur. Çocukların neredeyse tamamında kronik ya da tekrarlayıcı kulak problemleri vardır. Otozomal resesif bir bozukluk olan PSD sendromu 3000–5000 kişide bir görülmektedir. Hastalığın oluşmasındaki ana neden mikrotübül yapısındaki *dynein* eksikliğine bağlı siliyer işlev bozukluğudur (52). Bu konjenital siliyer yapıdaki bozukluk sonucu mukosiliyer temizleme problemi kronik sinüzit ve NP'ye neden olabilir ve ameliyat sonrası kötü prognoza ve ameliyat sıklığında artışa yol açar.

d). Young Sendromu

Young tarafından 1970 yılında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, azospermi ve NP ile karakterize bir sendrom tanımlanmıştır. Solunum yolu hastalığı, bronşektazi ile birlikte olan şiddetli kronik sinüziti kapsamaktadır. Azospermi, epididimin tıkanıklığına bağlıdır. Hastalarda spermatogenez normaldir. Erkek infertilitesinin % 7,4'ünün nedenidir (53).

e). Alerjik Olmayan Eozinofilik Rinit Sendromu (NARES)

NARES hastalarında alerji belirtilerine ilişkin hikâye yoktur ve deri testleri ile serum Ig E seviyeleri normaldir. Fakat nazal sekresyonlarda oldukça fazla sayıda eozinofil bulunur. NARES hastalarının % 29'unda NP saptanmıştır (54).

f). İnflamatuvar Granülomatöz Hastalıklar

Wegener granülomatozisi, sarkoidoz, Churg-Strauss sendromu gibi tahrip edici granülomatöz hastalıklarda rinosinüzitle birlikte olurlar. Etyolojiye göre inflamatuvar hücreler değişir (55).

1.1.4 NAZAL POLİPOZİS PATOGENEZİ

Mukoza ödemi polip oluşumuna yol açan temel patolojik durumdur. Polip patogenezi açıklamaya çalışan tüm teoriler, ödemin nedenini anlamaya yöneliktir. Enfeksiyon, alerji,

astım, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis, inflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler submukozal ödeme neden olarak polip oluşumunda rol oynamaktadır. Gevşek endotelial birleşim yerlerinden sıvının damar dışına çıkışı, ödem oluşturur. Ödem ve inflamasyon arttıkça, orta meada da staz ve tıkanıklık artmaktadır. Bu bölgelerdeki mukozal yüzeylerin birbirine teması ile küçük epitelyum nekrozları ve epitel kayıpları oluşmaktadır. Epitel nekrozu olan sahalarda granülasyon dokuları gelişmekte; daha sonra bu dokular, çevre epiteli ile tekrar epitelyalize olmaktadır. Ancak bu epitelizasyon, ödemli dokunun etrafını çevreleyerek oluştuğu için, yer çekiminin etkisiyle lümeneye doğru bombeleşmektedir (56).

Nazal polip oluşumdan suçlanan farklı etyolojilerin ortak sonucu, nazal mukozasının kronik inflamatuvar yanıtın gelişmesidir. Gelişen kronik inflamasyon sonrasında mukozal ödem ve sonrasında nazal polipozis gelişir. Nazal mukozayı istila eden en belirgin inflamatuvar hücre grubu nazal poliplerin %80'inde bulunan eozinofillerdir. Nazal poliplerde, eozinofillere aynı zamanda IL-5 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerin artışı da eşlik etmektedir. Eozinofillerin infiltre ettiği NP dokusunda, nötralizan anti-IL-5 monoklonal antikörlerin eozinofillerde apoptozis ve dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açmasından da anlaşılabileceği gibi IL-5 burada anahtar rolü oynamaktadır (57). Eozinofillerin yanı sıra, mast hücreleri de bu süreçte önemli rol oynamaktadırlar. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), potent bir fibrojen büyüme faktörüdür, ekstrasellüler matriks yapımını uyarır ve fibroblastlar için de bir kemoatraktandır. Ancak, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve eozinofiller üzerinde hematopoetinlerin (IL-5, GM-CSF) yaşamı uzatıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır. Nazal polipli hastalarda, IL-4'ün uyarımı ile birlikte TGF- β düzeyinde artış olmaktadır. Transforme edici büyüme faktörü- β ise, fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük etmektedir. Bu hastalarda tanımlanan inflamasyonun özgül olmayan belirleyicileri arasında ise IL-6, IL-8 ve IL-11 sayılabilmektedir (58). Nazal polip epitel hücreleri çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedirler ki bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve "Regulated Upon Activation T Cell Expressed and Recreated" (RANTES)'dir. Bu sitokinler, inflamasyon bölgesine periferik dolaşımdan eozinofil ve lenfositleri toplayabilmekte, hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrelerin yaşam sürelerini uzatmakta, dolayısıyla lokal inflamasyonun gelişimine katkı sağlamaktadırlar (59,60).

Nazal polipteki fibroblastlar da IL-1 β , IL-8, GM-CSF, RANTES ve eotaksin gibi çeşitli sitokinleri sentezlemektedirler (61). Nazal poliplerdeki eozinofiller, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve sisteinil LT'ler gibi inflamatuvar mediatörlerin güçlü bir kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu mediatörler, damar geçirgenliğini ve plazma ekzudasyonunu uyarıcı etkiyle inflamatuvar süreci başlatmaktadırlar. Ayrıca, eozinofil sayısının ve TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein-1 α , TGF- β 1,2, ve 3, ve TGF- α , TGF- β (esas olarak TGF- β 1) ekspresyonunun NP'de normal nazal mukozadan daha yüksek olduğu bulunmuştur ve havayolu remodelinginde bu sitokinlerin rolleri olduğu varsayılmaktadır. TGF- β , epitel hücreleri ve fibroblastlardaki değişime ve VEGF'ün yapımına öncülük ederek, NP patogeneze katkı sağlamaktadır. Bundan başka, IL-4'e cevap olarak, TGF- β geninin transkripsiyonu artmaktadır; ki bu da stromadaki proliferasyon ve NP oluşumundan

TH2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Nazal poliplerde eozinofillerin %30'u GM-CSF mRNA taşımaktadır ve GM-CSF eksprese eden hücrelerin sayısı, epidermal büyüme faktörü-2 (EGF2) ve IL-3 mRNA taşınması ile de uyumludur. IL-4, nazal mukoza damarlarında damar hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu arttırarak eozinofil akışının artışında önemli rol oynar (59,61).

VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörünün Nazal poliplerde ki esas kaynağının mast hücresi olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotel büyüme faktörünün bir diğer önemli kaynağı ise fibroblastlardır. Bu iki büyüme faktörü, damar sayılarını arttırarak ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek nazal polip patogeneze katkı sağlayabilmektedirler (60,62). Yapılan çalışmalarda, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin NP endotelinde eksprese edildiğini, oysa endotelde VCAM-1 ekspresyonunun zayıf olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir (63,64). Bazı çalışmalar, NP'in yüksek düzeylerde öncelikle eozinofil kemoatraktanları olarak bilinen RANTES ve eotaksini eksprese ettiğini göstermiştir (65,66). Nazal polip epitel hücrelerinde eksprese edilmekte olan VEGF gibi büyüme faktörleri TGF- β 1 ile regüle edilmektedir. Potent fibrojenik bir sitokin olan TGF- β 1, ekstrasellüler matriks oluşumunu uyarmakta ve fibroblastlar için kemoatraktan olarak rol oynamaktadır. Ancak TGF- β 1, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve hematoproteinlerin (IL-5 ve GM-CSF) eozinofillerin yaşam süresini uzatıcı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Nazal polip dokusunun boyanması sonucunda, TGF- β 1'in esas olarak ekstrasellüler matrikse bağlandığını ve burada latent, inaktif formda bulunduğu gösterilmiştir. Bir diğer büyüme faktörü olan EGF reseptörleri de, NP epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir (65,66). Nazal fibroblastlar, RANTES, majör katyonik protein (MCP-1) ve GM-CSF gibi mediatörleri sentezlemektedirler ve eozinofillerle etkileşimi olan kemokinler için de zengin bir kaynak oluşturmaktadırlar. Bu nedenle, havayolu hastalıklarının patogenezinde nazal fibroblastlar ve üretmiş oldukları mediatörler de önem arz etmektedirler (46).

1.1.5. HİSTOPATOLOJİ

Nazal polipler genel olarak respiratuvar epitelle çevrelenmiş ödemli bağ dokusu ve subepitelyal bölgede eozinofilik enflamasyonla karakterize oluşumlardır (67). Eozinofili nazal poliplerin genel özelliği olup olguların %85-90'ında görülür (68). Seromüköz glandlarda hiperplazi sık rastlanan bir durumdur. Bazen bazal membranda kalınlaşma olabilir. Asıl epitel tipi yalancı çok katlı siliyalı kolumnar epiteldir. Ama aynı polip üzerinde veya farklı poliplerde transizyonel, yassı veya keratinize olmayan epitele de rastlanabilir (69). Nazal polipozisde goblet hücre hiperplazisi de görülmektedir ve bunun

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Recepto; EGFR) aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (70). Polip dokusunda normal innervasyonu ve morfolojisi olmayan kan damarları da nadiren yer alır (71). Nazal polipler histolojik özelliklerine göre dört ana gruba ayrılabilirler. En sık görülen tip, olguların % 85'ini oluşturan ödemli eozinofilik tiptir. Bu tipte ödemli stroma, eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu, goblet hücre hiperplazisi ve bazal membran kalınlaşması tipiktir. Kronik enflamatuvar tip % 10 sıklıkla görülür ve ödem ile goblet hücre hiperplazisine bu tipte rastlanmaz. Bazal membran kalınlaşması yoktur ve lenfositler başlıca enflamatuvar hücre tipidir. Serömüsinöz bez hiperplazisinin görüldüğü poliplerin sıklığı % 5'den azdır. Başlıca özelliği çok sayıda bez ve kanal yapısının olmasıdır. Atipik stromalı polip tipi ise çok nadir görülür ve neoplazi ile karıştırılabilir. Aslında stromal hücreler atipik ya da anormal görünmelerine karşılık neoplastik özellikler taşımazlar (72).

1.1.6 ANATOMİ

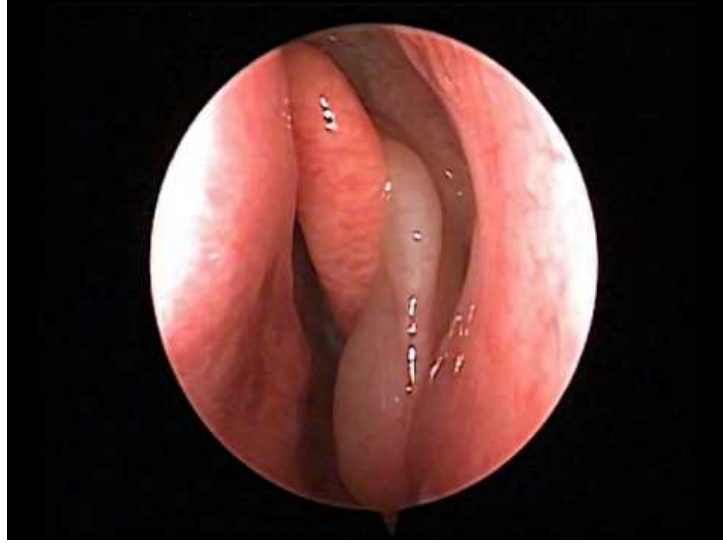
Nazal polipler çoğunlukla orta meatustan köken alırlar (71). İncelemelerde poliplerin genelde mukozal temas noktalarında ortaya çıktığı belirtilmiştir (73). Daha sonra yapılan çalışmalarda mukozal temas noktalarının polip oluşumunda anahtar rol oynamadığı belirtilmiştir (71). Larsen ve Tos poliplerin %74 oranında sinüslerin ağızlarından, %63 oranında orta meatustan, %24 oranında ise üst meatustan kaynaklandığını göstermişlerdir (18). Bazı yazarlar NP oluşumunda anatomik varyasyonların önemli olduğunu öne sürmüş ve NP tedavisinde bunların düzeltilmesini önermişse de agger nasi hücresi, konka bülloza, paradoks orta konka, aşırı pnömotize bulla, eğri unsinat çıkıntı gibi anatomik varyasyonların sıklığının NP'li olan ve olmayan kişilerde farklı olmadığı da gösterilmiştir (74).

1.1.7 TANI

Nazal polipozis tanısı, fizik muayene (tam bir kulak, burun, boğaz muayenesi ve nazal endoskopik muayene), radyolojik değerlendirme (Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme), alerji testleri (Cilt testleri, spesifik Ig E, nazal sitoloji v.s.), histopatolojik değerlendirme ve rinometrik incelemeler (rinometri, rinomanometri) ile konur.

Nazal polipozis olgularında en önemli şikayet burun tıkanıklığıdır. Ayrıca burun akıntısı, anosmi, hiponazal konuşma, özellikle burun dorsumu, alın ve yanaklarda hissedilen yüz ve bas ağrıları, horlama gibi şikayetlerle de sık karşılaşılmaktadır (75). Nazal polip, anterior rinoskopik muayenede, düzgün yüzeyli, soluk renkte şeffaf ve yuvarlak bir kitle olarak görülmektedir. Soluk renk çevre mukozaya göre daha az damarlı olmalarından kaynaklanmaktadır. Palpasyonda yumuşak, ağrısız ve mobil kitlelerdir, kolay kanamazlar. Genellikle birden çok sayıda ve bilateral olarak görülmektedir. Klinik özellikleri, geniş yaygın mukozal ödemden tek bir polipoid kitleye veya tüm paranasal sinüsleri dolduran yaygın polipozise kadar uzanan bir görünüm olabilmektedir. Hatta polipler tüm nazal kaviteyi doldurup nareslerden dışarı çıkabilmektedir. Diagnostik nazal endoskopi tanıda kullanılan en

değerli yöntemdir. Başlangıç dönemindeki orta meaya sınırlı polipler, anterior rinoskopide gözden kaçabilmektedir. Özellikle muayene öncesi dekonjestan kullanımı, daha sağlıklı bir burun muayenesi yapılmasını sağlamaktadır.



Resim 1.1 sol orta mea kaynaklı polipoid dokunun endoskopik görünümü (Klinik arşivinden)

Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi, paranasal sinüslerin ve komşu yapıların değerlendirilmesinde kullanılır. Kemik dokusu, yumuşak dokular ve havayı optimal olarak görüntülemesi anatominin ve paranasal sinüsler ve çevre dokulardaki hastalığın yaygınlığının doğru olarak değerlendirilmesine olanak sağlar (resim 1.1) (76).

Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi, 4-6 haftalık medikal tedavi sonrası tedaviye yeterli cevap vermeyen sinonazal hastalığın yaygınlığını görmek, hastaya özgü anatomik özellikleri değerlendirmek için mutlaka istenir. Cerrahi öncesi koronal ve aksiyal planda çekilen BT dikkatlice değerlendirilmelidir. Aksiyal plandaki görüntüler özellikle posterior etmoid sinüsler ve sfenoid sinüsteki patolojileri saptamaktadır, ayrıca internal karotid arterlerin ve optik sinirlerin posterior etmoid ve sfenoid sinüslerle olan ilişkilerini detaylı bir şekilde incelemek mümkündür.



Şekil 1.2 Etmoid ve maksiler hücreleri oblitere eden ve nazal pasaja uzanan polipodi dokunun BT görüntüsü (klinik arşivinden)

Pahalı olması nedeniyle manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) değerlendirmede öncelikli yeri yoktur. MRG'nin BT'ye göre avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün çok daha iyi olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle bakteriyel ve fungal sinüzit ayırımı ile enflamasyon ve tümör ayırımında BT'ye üstünlük sağlar (76).

a). Ayrıcı Tanı

1- İnverted papillomlar: Görüntü olarak nazal polibe benzeyebilirler. Fakat daha fragildir ve kolay kanarlar. Kemiği erozyona uğratarak maksiller ve etmoid sinüslere, orbitaya hatta intrakraniyal kaviteye yayılabilirler (77).

2- Karsinom ve sarkomlar: Kranial sinir paralizilerinin eşlik edebildiği, sert ve kanamalı lezyonlardır (77).

3- Ensefalosel: Tek taraflı, ıkınmak ve ağlamakla büyüyen konjenital kitlelerdir.

4- Anjiyofibrom: En çok adölesan erkeklerde görülür. Posterior koana ya da nazofarenksten köken alırlar. Kırmızımsı, soluk mavi renkte olup vasküler bir yapıya sahiplerdir.

b). Evreleme

Nazal poliplerin henüz tüm dünyada kabul edilen bir sınıflaması mevcut değildir. Ancak son on yılda, bu konuya olan ilgi, özellikle BT ve rijid nazal endoskopinin gelişmesi sonrasında artmıştır. Stammberger'in (78,45) nazal poliplerin klinik özelliklerine göre yaptığı sınıflandırma oldukça pratiktir.

1. Antrokoanal polip
2. Koanal veya izole büyük polipler
3. Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil hakimiyeti olmayan polipler
4. Kronik sinüzitle birlikte görülen eozinofil hakimiyeti olan polipler

5. Spesifik hastalıklarla birlikte görülen polipler (Kistik fibrozis, noninvaziv nonallerjik fungal sinüzitler, malignite).

Nazal polibin tedavi öncesi ve sonrası seyrinin değerdendirebilmesi ve standardizasyon sağlanması için hem radyolojik hem de endoskopik skorlamalar geliştirilmiştir (79,80). Nazal polip boyutlarındaki değışikliklerin değerdendirilmesinde kullanılan en iyi yöntemlerden biri Lildholdt evreleme sistemidir (Tablo 1.4) (79). Lund-Mackay evreleme sistemi ise en yaygın olarak kullanılan radyolojik evreleme yöntemidir (Tablo 1.5) (80).

Tablo 1.4 Lildholdt Evreleme Sistemi (79).

Endoskopik görünüm	Evre
Polip yok	0
Orta meatusta sınırlı küçük polipler	1
Orta meatustan taşmış alt konkanın üst yüzüne uzanan polipler	2
Alt konkanın alt kenarının arkasına uzanan polipler	3

Tablo 1.5 Radyolojik Lund-Mackay Evreleme Sistemi (80)

Etkilenen Sinüs	Sol	Sağ
Maksiller	0-1-2*	0-1-2*
Anterior etmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Posterior etmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoidal	0-1-2*	0-1-2*
Frontal	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal Kompleks	0 veya 2*	* 0 veya 2**
Toplam	0-12	0-12

*0-Normal; 1-Parsiyel opasifikasyon; 2-Total opasifikasyon.

1.1.8 TEDAVİ

Nazal polipozis, yaşam kalitesini ciddi bir şekilde düşüren, sık tekrarlayan kronik seyirli bir hastalık olması nedeniyle etkin bir şekilde tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Üzerinde birçok araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, ideal bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Nazal polipozis tedavisinin amacı polipleri yok etmek veya boyutlarını küçültmek, burun solunumunu tekrar oluşturmak, rinit belirtilerini azaltmak, koku duyusunu tekrar oluşturmak ve nüksleri önlemektir (81). Günümüz olanaklarına göre tedavide en gerçekçi amaç düşük morbidite ile hasta için en uzun asemptomatik süreyi sağlamaktır. Nazal polipozis tedavisinde medikal tedavi, cerrahi tedavi veya kombine yaklaşımlar denenebilir.

1.1.8.1 MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavinin temel amacı poliplerin küçültülmesi ve/veya ortadan kaldırılması, rinit bulgularının yok edilmesi ve rekürrenslerin önlenmesidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, steroidler ve steroid dışı ilaçlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

a). Steroid tedavisi

Nazal poliplerde eozinofilik enflamasyon ve buna bağlı doku değişiklikleri görüldüğü için sistemik ve topikal steroid kullanımı tedavide ilk sırada yer almaktadır. Topikal veya sistemik olarak kullanılabilirler. Topikal steroidler cerrahi dışı tedavinin temelini oluştururlar. Primer tedavi amaçlı kullanımları yanında ameliyat sonrası nüksleri önlemek için de kullanılabilirler. Ayrıca topikal steroidler postoperatif rekürrensi ve revizyon cerrahisi gereksinimini azaltmaktadır (79,82). Fakat yaygın NP olgularında topikal steroidler yeterli olmayabilir. Topikal steroid uygulamaları sistemik uygulamalara göre daha güvenilirdir. Yan etkiler çok azdır ve en sık görüleni burun kanamasıdır. Ancak pediatrik vakalarda büyüme üzerine etkileri hala açık değildir (83,84).

Enflamatuvar olayın başlamasıyla birlikte transforme edici faktör (TF) hücre çekirdeğine göç ederek özellikle proenflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin gen transkripsiyonunu başlatır, aynı zamanda hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozisi kontrol eder. Steroidler intrasitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanarak etki ederler. Bu kompleks nükleusa hareket ederek DNA üzerindeki özel yerine bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatabilir veya inhibe edebilir. Glukokortikoidler aynı zamanda direk olarak TF'yi inhibe edebilirler. TF inhibisyonunun glukokortikoidlerin antienflamatuvar mekanizmasının temeli olduğuna inanılır. Sonuçta proenflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin üretimi baskılanır (85).

Glukokortikoidler lenfositler, monositler, makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller, mast hücreleri ve bazofilleri etkiler. Glukokortikoid verilmesi sonrasında dolaşımda lenfositler azalırken, karşıt olarak granülositler dolaşımda artar, enflamatuvar alanlara nötrofil göçü inhibe olur ve lokal enflamatuvar reaksiyon azalır. Makrofaj sekresyonu göçü inhibe edici faktör tarafından inhibe olur (86).

Glukokortikoidler enflamasyon sırasında sitokin yanıtını düzenler. Bunun hücre düzeyindeki yansıması, proenflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, INF- γ , TNF- α), kemokinler, ökasonoidler, bradikinin ve göçü inhibe edici faktörün inhibisyonudur. Aynı anda IL-1 reseptör agonisti, TNF reseptör, IL-10 ve TGF- β gibi antienflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır. Bu antienflamatuvar aktivite siklooksijenaz-2 (COX-2) ve nitrik oksit sentetaz (NOS) üretiminin inhibisyonu ile tamamlanır. Glukokortikoidler lipokortin-1 üretimini de uyarır, bu da lökotrienler ve fosfolipaz-A2 (PL-A2) sentezini inhibe eder (87). Glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkileri tablo 1.6 da özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda glukokortikoidlerin NP dokusunda fibroblastların ve enflamatuvar hücrelerin apoptozunu arttırdığını göstermiştir. Apoptozisin artması ve enflamatuvar hücrelerin azalması yoluyla da polip dokusunda küçülme meydana getirmektedirler (88). Steroidler tüm bu etkileri sonucunda güçlü bir polip baskılayıcı etkisi ortaya çıkmaktadır ve bazen “medikal polipektomi” olarak da adlandırılmaktadır (89).

Tablo 1.6 Glukokortikoidlerin başlıca antienflamatuvar etkileri (87,88)

Antienflamatuvar etkisi	Mekanizması
Proenflamatuvar sitokin üretimi	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IFN- γ , GM-CSF sentezinin inhibisyonu, IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, MIF sentezi.
Antienflamatuvar sitokin üretimi	IL-10, TGF- β , IL-1 reseptör antagonistlerinin sentezinde artma.
Enflamatuvar hücre göçü	Kemokin üretiminde baskılanma, MIF ve lipokortin-1 üretimini uyarma.
Enflamatuvar mediyatör ekspresyonu	Çözünebilir PL-A2 inhibisyonu, COX-2 ve NOS sentezini baskılar.
Hücre membranı marker ekspresyonu	Makrofaj ve monositlerde CD14 ekspresyonunun inhibisyonu, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu.
Apoptozis	Fibroblast ve diğer enflamatuvar hücrelerin inaktivasyonu ve apoptozisi.

MIF: Migrasyon inhibe edici faktör.

Sistemik steroid kullanımı başta sıvı-elektronik dengesi üzerine olmak üzere nörolojik, kas-iskelet sistemi, endokrin, gastroenterolojik sistem, dermatolojik, oftalmolojik ve metabolik birçok yan etkileri vardır. Bu yüzden uzun süreli kullanılamazlar. Sistemik steroid

kullanımının kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır: Glokom, peptik ülser, akut psikoz, herpes keratitis, kronik enfeksiyonlar, ileri derecede osteoporoz, ciddi hipertansiyon, kontrolsüz diabetes mellitus, tromboembolik yatkınlık, divertikülit, barsakta yeni oluşmuş anastomoz ve *Cushing* sendromu.

b). Steroid Dışı Tedavi

Yapılan çalışmalarda lökotrien modölatörleri, intranazal furosemid, intranazal kapsaisin, intranazal lizin asetat gibi uygulamaların faydalı oldukları gösterilmiş olmakla birlikte bu ilaçların NP tedavisinde yerleri tartışmalıdır. Nazal polip olgularında, antibakteriyel etki yanında antiinflamatuvar etkileri nedeniyle düşük doz ve uzun süreli makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımları bildirilmiştir. Bu tedavilerin havayolu epitelinde IL-8 üretimini önemli oranda inhibe ettikleri saptanmıştır (90). Son yıllarda fungusların rinosinüzit ve NP’de rol oynadıklarının ileri sürülmesi, intranazal antifungal kullanımını gündeme getirmiştir. İntranazal amfoterisin B kullanımının NP’de faydasını gösteren yayınlar olduğu gibi, aksini de iddia eden pek çok yayın bulunmaktadır (44) .

1.1.8.2 CERRAHİ TEDAVİ

Nazal polipoziste cerrahi tedavi uzun yıllardır uygulanmakta olan bir yöntemdir. Son yıllarda kortikosteroidlerin tedavide etkin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, cerrahi daha az uygulanan bir yöntem haline gelmiştir. Cerrahi genelde medikal tedavinin başarısız olduğu olgularda tercih edilen bir yöntem olmuştur. Çalışmalarda cerrahiden 20 yıl sonra bile hastaların %85’inde poliplerin, tamamında ise mukozal anormalliklerin saptanması, cerrahinin altta yatan mukozal problemi tamamen çözemediğini göstermektedir (91,92). Ancak tedavi sonrası NP hastalarında doku IL seviyelerinde düşme olduğunun saptanması cerrahinin, enflamasyonu kısmen de olsa giderdiğini göstermektedir. Önceleri basit polipektomi şeklinde yapılan NP ameliyatları, navigasyon sistemlerinin ve nazal endoskopların kullanılmaya başlamasından sonra tüm sinüslerin ve nazal kavitenin poliplerden temizlenmesi şeklinde yapılmaya başlanmıştır. Larsen ve Tos basit polipektomi yöntemiyle tedavi ettikleri 243 olguyu 38-145 ay süreyle takip etmişler, hastaların %70’inde semptomlarda iyileşme izlemişlerdir (91).

Nazal polipozis medikal ve/veya cerrahi tedavilere rağmen sık nükseden bir hastalıktır, bu yüzden bu hastalar sık takip edilmesi gereken hastalardır. Tüm tedavilere rağmen yıllar sonra birçok hastada nüks ile karşılaşmıştır. Nitekim bazı çalışmalarda cerrahi uygulanan NP hastalarında, 20 yıl sonra bile %75-85 oranında polip nüksüne ve yüksek oranlarda mukozal bozukluklara rastlamışlardır (93)

1.2. VİTAMİN D

Vitaminler, organizmada sentez edilemeyip besinler ile dışarıdan alınması zorunlu olan ve enzim reaksiyonlarında bir kofaktör olarak görev yapan bileşiklerdir. Vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir. Vitaminler, dokuda depolanma kapasiteleri, vücut sıvılarındaki dağılımları, dayanıklılıkları ve çözünürlüklerine göre yağda ve suda eriyen vitaminler olarak iki grupta sınıflandırılır. Vitamin D yağda eriyen vitaminlerdendir. Kolekalsiferol, güneş ışığı ile deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenmekte ve etkisini hücredeki reseptörüne bağladıktan sonra messenger RNA'yı arttırarak göstermektedir. Yaygın olarak bu bileşik vitamin D olarak bilinmesine karşın, bu özelliklerden dolayı son zamanlarda vitamin D'nin vitamin gibi etki etmediği ve hormonlara benzer yapıda olduğu düşünülmektedir

Vitamin D, normal bir kemik gelişimi ve kalsiyum-fosfor homeostazisi için gerekli olan bir vitamindir. Ancak 1980' li yıllardan beri yürütülen araştırmalar, vitamin D'nin hormonal sistemlerle yakın ilişkisi olduğunu, hücre farklılaşması, çoğalması üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bunun ötesinde, klinik pratikte önemli yansımalar bulacağı şüphe götürmeyen immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğu da belirlenmiştir. D vitamin eksikliği, enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara yatkınlık yanı sıra malignite insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur. Gerek in vitro ve gerekse in vivo çalışmaların sonuçları, vitamin D'nin ileride otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon uygulamalarında, rejeksiyonunun önlenmesi ve graft ömrünün uzatılmasında kullanılabileceği umudunu vermektedir. Vitamin D, enfeksiyonlara ve sekonder malignitelere yatkınlık doğuran klasik immünsüpresif ajanlara alternatif bir immünomodülatör olarak, gelecek tedavi protokollerinde yer alabilme potansiyeli taşımaktadır 1980'li yıllardan itibaren yürütülen çalışmalar, vitamin D'nin, kalsiyum homeostazisi ve kemik metabolizması dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünomodülasyonu içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur (94).

VİTAMİN D METABOLİZMASI

İnsanlarda vitamin D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3'dür (kolekalsiferol). Vitamin D3 deride güneş ışınları ile 7- dehidrokolesterol'den elde edilir. 290-315 dalga boyundaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D3'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D3'den vitamin D3 oluşur. Vitamin D3 dışarıdan diyetle özellikle yağlı balıklarla da alınır. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D3 açısından zengindir. Vitamin D2 ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur (95).

Güneş ışınları ile oluşan vitamin D3 gereksiniminin % 90-95'ini karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D3 ve D2 vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D3] ve 25-hidroksi vitamin D2'ye [25(OH)D2] dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D3 ve 25(OH)D2'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen

25(OH)D vitamini D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1-25(OH)2D'ye dönüştürülür. Eğer 1-25(OH)2D yeterli ise 5(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu daha az aktiftir ve katabolize edilir. D vitamini bağlayan protein 25(OH)D, 1-25(OH)2D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve aminoasit yapısı olarak albümine benzerdir (95,96).

D vitamininin katabolize olması hem karaciğerde hem de böbrekte bulunan 24-hidroksilaz enzimi ile olur. Bu enzim 1,25(OH)2D3'e bağlanarak dokulardaki aktif VitD'nin etkisi sınırlanır (97). Bu enzim aktivitesinin düşüklüğü, aktif VitD'nin yüksek olmasına ve sonuçta hiperkalsemi ve intramembranöz kemik mineralizasyonuna neden olabilir. Diğer yandan, 1,25(OH)2D3 sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalır (98).

Hücrelere taşınan aktif 1-25(OH)2D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar "genomik" ve "nongenomik" yolak olarak adlandırılır. Genomik yolda DBP'lerle dokulara taşınan 1-25(OH)2D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. Bu kompleks retinoik asit X-reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır. Non-genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleştirilir. Non-genomik yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (95,96).

1.2.2 VİTAMİN D EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

a). D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı

- Yetersiz güneş ışını
- Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması
- Gebelikte kötü beslenme
- Koyu cilt rengi

b). Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi

- Kolestatik karaciğer hastalıkları
- Pankreatik yetmezlik
- Biliyer obstrüksiyon
- Çölyak hastalığı
- Kısa bağırsak sendromu

c). D Vitamini metabolizması bozuklukları

- Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin)
- Bozuk 25(OH)D vitamini yapımı
- Diffüz karaciğer hastalığı
- Düşük 1,25(OH)2D vitamini sentezi
- İlerlemiş renal hastalıklar
- Herediter renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1)
- 1,25(OH)2D vitaminine son organ direnci (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2) (99)

1.2.3 VİTAMİN D DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kan 25(OH)D düzeyi doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. 25(OH)D3 vitamin D'nin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Plazma 1,25(OH)2D düzeyi eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir, bu nedenle vitamin D durumunu değerlendirmede kullanılmaz. Ancak vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür (100,101).

Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği ise serum düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Parathormonu (PTH) aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D3 düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey >30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (102).

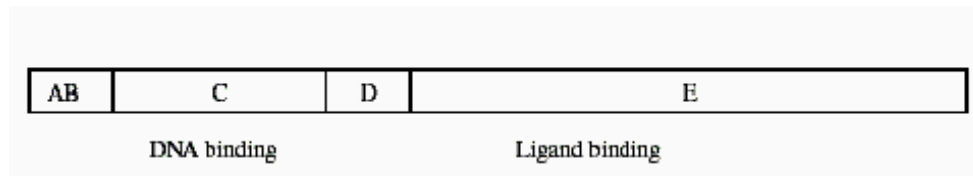
Tablo 1.7 Serum 25(OH)D3 Düzeyinin Değerlendirilmesi (100,101)

Vitamin D durumu Serum	25(OH)D3 düzeyi (ng/ml)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	≤ 20
Vitamin D yetersizliği	21-29
Vitamin D yeterli	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

1.2.4 VİTAMİN D RESEPTÖRÜ (VDR)

Vitamin D'nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır ve total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formdadır. Aktif vitamin D' ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi bir çok dokuda tanımlanmıştır (103).

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (104). VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 50 kD'luk molekül ağırlıklı bir proteindir. 8 intron ve 9 eksondan oluşur. Fakat bazı kaynaklar 11 eksondan oluştuğunu belirtir. Bunun nedeni 5' ucunda bulunan I. Eksonun IA, IB ve IC olarak isimlendirilmesinden kaynaklanır (105). VDR, amino ucunda 20 aminoasit uzunluğunda A/B domeni (Ekson I), C domeni denilen 20-90 arasında aminoasitten oluşan bir DNA bağlanma domeni (Ekson II-III), 90-130 aminoasit arası bir bağlayıcı bölge, 130-423 aminoasit arası bir ligand bağlanma bölgesi (Ekson IV-IX) içeren bir yapıya sahiptir (106). Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (zinc finger) (106)

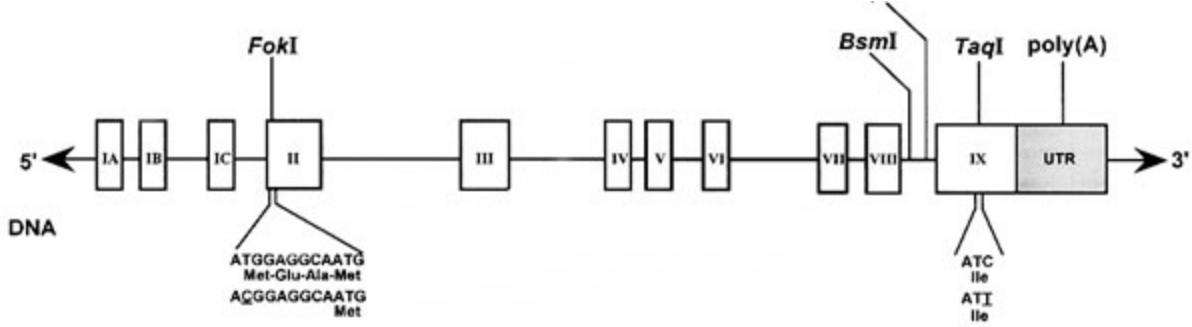
Şekil 2.2: VDR domen yapısının şematik görünümü

D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta “1-25(OH)2D-VDR-RXR” birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı VDRE=Vitamin D responsive element) olarak bilinen bölgeye bağlanarak hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (107).

1.2.5 VİTAMİN D RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ

Bir gen veya kromozomun bir toplumda iki veya daha fazla, sık rastlanan alellerinin varlığına polimorfizm denir. Alel sayısı arttıkça toplumda o gen için polimorfizm artar (103). Nükleer reseptörler arasındaki heterodimerizasyon çeşitli fonksiyonlara sahip değişik kompleksler oluşturur. Bu da hormonal uyarı sonucunda oluşan farklı transkripsiyon cevaplarının sayısını artırır. *Polimorfizmler* belirli hastalıklara olan genetik eğilimlerin aydınlatılmasında önemli rol alırlar (107). VDR molekülünün fonksiyonunda veya yapısında meydana gelen küçük değişikliklerin hücre ve doku homeostazının düzenlenmesinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir (107). VDR geni üzerindeki çalışmalarda bir çok polimorfizm tariflenmiştir. Fakat üzerinde sıklıkla çalışılanlar *Fok I*, *BsmI*, *Apa* ve *Taq* polimorfizmleridir (Şekil 2.3). Bu bölgelere adını veren restriksiyon enzimleri ile yapılan polimorfizm analizleridir (108).

Şekil 2.3 Vitamin D reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları



Fok I polimorfizmi ekson 2'de Apa ve Bsm ekson 8 ve 9 arasındaki intron bölgesinde, Taq polimorfizmi ekson 9 bölgesinde yer almaktadır (103, 108). Fok I polimorfizmi Vitamin D reseptör geninin “translation initiation” bölgesinde T-C nükleotid değişimi (ATG/ACG) sonucu VDR proteininin fonksiyonunu olası değiştirebilen bir yapısal değişikliğe neden olur ve 3 aminoasit daha uzun bir VDR proteini ile sonuçlanır. 3 aminoasit daha uzun VDR proteinine “F” aleli, kısa olanını ise “f” aleli olarak belirtilir (103). VDR'nin daha uzun alleli olan f, transfekte hücre sistemlerinde vitamin D aracılığı ile transaktivasyonda daha az etkin olabileceği bildirilmiştir (109). Taq polimorfizmi VDR geninin 3' ucunda kodon 352'de (ATC/ATT) C-T nükleotid değişimine neden olur. Her ikisi de (ATC/ATT) izolösini kodlar. Sessiz bir kodon değişikliği olduğundan VDR fonksiyonunu değiştirmeyeceği düşünülmektedir (108). Bsm ve Apa bölgeleri vitamin D reseptör geninin bir intronunda lokalizedir. İntronik dizideki değişimler protein ekspresyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Literatürde bu polimorfizmler ile hastalıklar arasında ilişki hakkında birçok çalışma mevcuttur (110).

1.2.6 VİTAMİN D FONKSİYONLARI

1.2.6.1. VİTAMİN D’NİN KEMİK METABOLİZMASINDAKİ FONKSİYONLARI

Vitamin D’nin kemik metabolizmasında üç önemli fonksiyonu mevcuttur.

1. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyum hücrelerinde VDR’ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu artırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetteki kalsiyumun % 30-40’ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15’i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de artırır (95, 96).

2. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Bunun için PTH ile birlikte hareket eder. Aktif D vitamini kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR’ye bağlanarak osteoblastlarda NF- κ b (RANKL) proteinin sentezini artırır. Daha sonra osteoblastlar üzerindeki nükleer faktör-kappa beta ligandın reseptör aktivatörü (RANKL) proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar (95).

3. D vitamini böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1’i emilir. D vitamini PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki ederek etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemi böbreklerde 1,25(OH)2D sentezini arttıran önemli faktörlerdir. PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırırken fosfor atılımını artırır. Hipofosfatemi PTH’dan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH)2D sentezini artırır (95,96).

1.2.6.2 VİTAMİN D ’NİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Vitamin D’nin immün regülasyondaki önemi giderek artmaktadır. 25(OH)D’nin 1 α -hidroksilasyonu beyin, meme, kolon, prostat ve enflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı bölgelerde de gerçekleşir. Lokal olarak sentezlenen 25(OH)D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. 25(OH)D immunmodülasyon etkisini; monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dâhil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR’lere bağlandıktan sonra biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir. (111)

Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de enflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. İnsan monositlerinin kalsitriol ile tedavisi, toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonunu inhibe eder. TLR erken enflamatuvar immün cevabın başlamasında önemlidir. Kalsitriol ile monositlerdeki TLR ekspresyonunun azalması proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini azaltır. Doğal immün hücrelerin enflamatuvar fonksiyonlarının inhibe edilmesinin yanı sıra vitamin D kazanılmış efektör immün cevabı da azaltır ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden AMP olan "İnsan katelisinin antimikrobiyal peptid-18" (hCAP- 18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Kalsitriol insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D'nin AMP üretimini artırması vitamin D eksikliği ve enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır (112).

Antijen ile uyarılmış insan ve mürin T lenfositlerinin proliferasyonları ve sitokin sekresyonları invitro 1,25(OH) $_2$ D'nin eklenmesiyle inhibe edilir (113). D vitamini eksikliği bulunan farelerde dinitrobenzene gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtlarında bozulma olduğu belirlenmiş ve bu yanıt D vitamin replasmanı ile baskılanabilmiştir (114). Bu da 1,25(OH) $_2$ D'nin T hücre aracılı immun yanıtlar üzerinde modülatör etkileri olduğunu göstermektedir. Böylece D vitamini yokluğu ve yüksekliğinde immun yanıtlarda anormallikler gözlenmektedir. Uyarılmamış yardımcı T hücreler (Th) ve sitotoksik T hücreler (Tc) mikroçevrenin etkisiyle Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 IFN- γ , IL-2 ve TNF- α sekrete eder. Th2/Tc2 hücreler IL-4, IL-5 ve IL-13 sekrete ederler. Th1 hücre farklılaşmasında en önemli rol oynayan sitokin IL-12, Th2 hücre gelişiminde ise IL-4'tür. Th1 intraselüler patojenlerin önlenmesinde ve otoimmünitede rol alırken Th2 parazitlere karşı savaşta ve alerjik reaksiyonların gelişmesinde önemli rol alır (115). Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerine eklenen 1,25(OH) $_2$ D'nin Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiş (116). Th1 lenfositlerinin major sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25 OH) $_2$ D tarafından engellenmekte ve vitamin D sinyalizasyonu yokluğunda T hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır (117). İnvitro 1,25(OH) $_2$ D muamelesi sonrası IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2'de artış gözlemlenmiştir (118). 1,25 (OH) $_2$ D varlığında indüklenen IL-4 pozitif hücrelerin önemli miktarda IL-6 sergilediği belirlenmiştir. D vitamini tarafından indüklenen ve belirgin IL-6 sergileyen bu T lenfosit alt grubu Th1/Tc1 veya Th2/Tc2 alt grubunda yer almamaktadır (119). IL-6 Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, Th2 hücre farklılaşmasını indükler (120). B lenfositlerinde VDR tam olarak gösterilemediğinden, D vitaminin B hücre fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (121).

VDR antijen sunan hücrelerde yapısal olarak sergilenmektedir (113). 1,25(OH) $_2$ D siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p 21'in gen transkripsiyonunu indükler ve böylece monosit-makrofaj seride farklılaşmayı sağlar(123 Atas A). 1,25(OH) $_2$ D antibakteriyel, antitümoral ve antiviral etkilerinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörü olan C/EBP β 'yı indükler (122). C/EBP β 'nın indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar (123).

Monosit ve makrofajlarda TNF- α sentezi 1,25(OH)₂ D tarafından regule edilmektedir. Kemik iliğinin olgunlaşmamış hücrelerinde 1,25(OH)₂ D ile karşılaşma sonrası TNF- α sentezi artarken, periferik kan mononükleer hücreler gibi daha matür hücrelerde TNF- α üretiminde azalma saptanmıştır (124). D vitamini ile muamele sonrası dentritik hücrelerin antijen sunma fonksiyonları MHC sınıf II ve eşuyan molekül sergilemeleri, dendritik hücrelerden IL-12 sekresyonu baskılanmakta ve bununla birlikte IL-10 üretimini uyarmaktadır (125.). Ayrıca D vitamini dendritik hücrelerde apoptozu da indüklemektedir (125). 1,25(OH)₂ D ile muamele edilmiş dendritik hücrelerle inkübasyon sonrası otoreaktif T hücrelerinden IFN- γ sekresyonunda azalma saptanmıştır (126).

Kalsitriol varlığında dentritik hücrelerde (DC), antijen sunan moleküllerin CD1a ve majör histocompatibility kompleks (MHC) class II, ve ko-stimülatör moleküller (CD40, CD80 ve CD86) yüzey ekspresyonu azalır ve tam olgunlaşamaz. Proenflamatuvar sitokin IL-12 üretimleri azalır, anti-enflamatuvar sitokin IL-10 yapımları artar. Kalsitriol-verilmiş DC T hücre proliferasyonunu uyaramaz. Kalsitriol-verilmiş DC sonrasında CD4+CD25- T hücreleri ile kültüre edilirse, supresif aktivitesi olan CD4+FoxP3+Treg (regülatör T hücre) hücreler indüklenir. Bu nedenle kalsitriol verilmiş DC tolerojenik olarak tanımlanır. (129. Barnes) Kalsitriol aynı zamanda CD4+T hücrelerine direkt etki ederek IL-10 sekrete eden CD4+ Treg hücre popülasyonunu artırır (111).

1.2.6.3 VİTAMİN D’NİN İMMÜN SİSTEM VE İSKELET SİSTEMİ DIŞI ETKİLERİ

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D vitaminine yanıt vermektedirler (127,128). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH)D vitaminini 1,25 (OH)₂ D vitaminiye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edilmektedir (127). 1,25(OH)₂ D vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200’den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (127,129). 1,25(OH)₂ D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tuberkulozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂ D üretimi mikobakteriyum tuberkulozis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katepsidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (130). 1,25 (OH)₂ D vitamini renin sentezini inhibe eder, insulin üretimini artırır ve myokard kontraktilitesini artırır (131).

25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler de yüksektir (132,133). Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (134). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu

hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmış (135,136). D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multipl skleroz, diabetes sıklığı artmıştır (136,137). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 defa UV B ışına maruz kalanlarda serum 25(OH)D vitamin düzeyinin yaklaşık %80 arttırdığı ve kan basıncının normalleştirdiği gözlenmiştir (138). D vitamin yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma gözlemlenmiştir (139,140). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (141). Küçük şehirlerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış vardır (142).

1.2.7 VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE TEDAVİSİ

D vitamini eksikliği gelişmemesi için doğum dan itibaren günde ilk bir yıl 400 IU, 50 yaşlara kadar 200-400 IU ve 50 yaşından sonra 400-600 IU D vitamini alınması ve günde 5-15 dakika güneş ışınları ile karşılaşma önerilmektedir (95). Son yıllarda yapılan çalışmalarda genel sağlık ve iyilik hali için serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml olması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml'ye yükseltmek için çocuklarda ve erişkinlerde günde 800-1000 IU vitamin D alımı önerilmektedir (143). 8 hafta boyunca 50.000 IU D2 haftada bir alınması, sonrasında her 2-4 haftada bir 50.000 IU D2 alınması tedaviyi oluşturmaktadır (144). KBY olan hastalarda ise, 25(OH)D yıllık ölçülmeli ve düzeyi 30 ng/ml üstünde sürdürülmelidir. KBY 4. ve 5. Düzeyde olanlar, GFR 30 ml/dk'dan az olan, diyalize giren kişilerde yeterli düzeyde 1,25(OH)2D yapılamadığından PTH düzeylerini düşürüp renal kemik hastalığı riskini azaltmak için 1,25(OH)2D ve beraberinde kalsiyum tedavisi verilmelidir (145).

2. MATERYAL VE METOT

Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Çalışma Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı ile Yüzüncü yıl Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 16/10/2014 tarihli ve 04 karar numaralı onayı başlamıştır. Çalışmaya katılan tüm denekler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve rızaları alınarak Bilgilendirilmiş Onam Formu imzalatılarak çalışmanın sonuçlarının bilimsel amaçlı kullanılması sağlanmıştır.

Çalışmada Vitamin D serum düzeyi ve Vitamin D reseptör gen ekspresyon düzeyinin belirlenmesinin giderleri; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Başkanlığının desteği ile karşılanmıştır. Çalışmaya katılan deneklere her hangi bir ücret ödenmemiştir.

Denekler

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine Ekim 2014 – Mart 2015 tarihleri arasında başvuran 18 - 64 yaşlarında toplam 86 hastada gerçekleştirildi. Polikliniğimize başvuran ve muayene sırasında nazal polip tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların Vitamin D reseptör gen ekspresyon düzeyi araştırılması için nazal polip dokusundan örnekler alınırken aynı zamanda serum Vitamin D düzeyi araştırılması için kan örnekleri alındı.

Nazal pasajda polipe yol açan nazal polipozis dışı patolojileri (inverted papillom, antrokoanal polip, karsinom, sarkomlar, ensefalosel, piyogenik granülom , anjiyofibrom) olan hastalar ve ayrıca Churg - Strauss sendromu, kistik fibrozis, Kartagener sendromu, yaygın immün yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak polikliniğimize Ekim 2014 – Mart 2015 tarihleri arasında başvuran ve yapılan muayenelerinde herhangi nazal mukozal patoloji saptanmayan ve kronik sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı grubundan seçildi. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan olguların Vitamin D reseptör gen ekspresyon düzeyi araştırılması için sağlıklı nazal mukoza dokusundan örnekler alınırken aynı zamanda serum Vitamin D düzeyi araştırılması için kan örnekleri alındı.

Hem kontrol grubu hem de nazal polip tanılı grup için olgular seçilirken; kronik sistemik hastalığı olanlar (DM, HT, KBY vb), vitamin D yetmezliği öyküsü olan veya vitamin D tedavisi alma öyküsü olanalar, raşitizm, osteoporoz, osteomalazi ve benzeri kemik ve vitamin D metabolizma sorunu olan olgular alınan dikkatli ve ayrıntılı anemnezle belirlenip çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Planı

1- Çalışmaya alınan hastalardan polip dokusu ve serum örneği ile sağlıklı kontrol grubu hastaların sağlıklı nazal mukoza doku örneği ve serum örneği alınarak uygun

şartlarda saklanması

- 2- Nazal polipozisli ve sağlıklı kontrol grubunun serum Vitamin D düzeyinin belirlenmesi
- 3- Dokudan total RNA ekstraksiyonu yapılması
- 4- Total RNA' dan komplementer DNA (c-DNA) oluşturulması
- 5- c-DNA' dan Vitamin D Reseptör (VDR) sekansının amplifiye edilmesi
- 6- Vitamin D Reseptör (VDR) ekspresyon düzeyleri sayısal olarak analiz edilmesi
- 7- Nazal polipozis grubunun ve sağlıklı kontrol grubunun dokuda Vitamin D Reseptör gen ekspresyon düzeyleri ile serum Vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

Nazal polipozis tanısı konan hastalara lokal anestezi ile fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi operasyonu uygulandı. Operasyon sırasında eksize edilen nazal polip dokusundan elde edilen doku örnekleri steril şartlarda 21 numara bisturiyle uygun parçalara ayrılarak Epandorf tüplerine konuldu. Bu Epandorf tüpleri çalışma yapılana kadar – 40 derece dondurucuda (SANYO DİRECT FREEZING -40 °C, japonya) saklandı.

Sağlıklı kontrol grubundaki hastaların alt konkalarına lokal anestezi uygulandıktan sonra punch yardımıyla sağlıklı alt konka mukozasından doku örnekleri alındı. Alınan bu doku örnekleri steril şartlarda epandorf tüplerine konularak çalışma yapılana kadar – 40 derece dondurucuda (SANYO DİRECT FREEZING -40 °C, japonya) saklandı.

Nazal polipozis tanılı hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden serum Vitamin D düzeyi araştırılması için kan örnekleri alındı. Alınan numuneler santrifüj cihazında (NÜVE, BENCH-TOP CENTRIFUGE NF 1200R, Türkiye) 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri epandorf tüplerine yerleştirilerek çalışma yapılana kadar – 40 derece dondurucuda (SANYO DİRECT FREEZING -40 °C, japonya) saklandı.

Serumda 25-OH Vitamin D düzeyinin Kemilüminesans yöntemiyle belirlenmesi

Nazal polipozis tanılı hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden topladığımız ve dondurduğumuz serum örneklerini oda sıcaklığına aldık. Serum örneklerinin çözünmesi ve oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Daha sonra ROCHE HITACHI COBAS E 601 (Almanya) cihazı yardımıyla Kemilüminesans yöntemiyle aşağıda anlatılan şekilde Vitamin D düzeyleri çalışıldı.

1. enkübasyon: numunelerin her biri μL 15 ön işleme reaktifleri (Ditiyotritol 1 g/L pH 5.5, Sodyum hidroksit 55 g/L) ile enkübe edilerek, bağlı D Vitamini (25-OH), D vitamini bağlayıcı proteinden salınması sağlandı.

2. enkübasyon: Ön işleme tabi tutulmuş numuneler, rutenyumla işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı protein ile enkübe edilerek, D vitamini ve rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein arasında bir kompleks oluşturuldu.

3. enkübasyon: Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ve biotinle işaretlenmiş D vitaminin eklenmesinden sonra, rutenyumla işaretlenmiş bağlanmamış D vitamini bağlayıcı proteinler dolu hale gelir. Rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein ve biotinlenmiş D vitamininden oluşan bir kompleks oluşur ve biotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış hale getirildi.

Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edildi. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırıldı. Elektrot üzerine voltaj uygulanmasıyla kemilüminesans emisyonunu indüklendi, buda bir fotoçoğaltıcı ile ölçüldü.

Sonuçlar, iki noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edildi.

Real-Time PCR Yöntemiyle Vitamin D Reseptör Gen Ekspresyonu Düzeyi Araştırılması

46 adet nazal polipozis tanılı hastanın nazal polip doku örneği ile 40 adet sağlık gönüllülerin sağlıklı nazal mukoza doku örneklerine aşağıdaki anlatılan işlemler uygulanarak Vitamin D Reseptör (VDR) gen ekspresyon düzeyi belirlendi.

1. Aşama Dokudan Total RNA Ekstraksiyonu Çalışması

Dokudan total RNA ekstraksiyonu için ‘yüksek saflıkta doku PCR RNA kiti (High Pure PCR RNA Tissue Kit) kiti kullanıldı. Bu aşamada kullandığımız solüsyonlar:

1- Binding Buffer (Bağlama Tamponu); 4,5 M guanidine-HCl, 100 mM sodium phosphate pH 6.6 (25°C).

2 - 10 kU DNase I

3 - Incubation Buffer(İnkübasyon tamponu); 1 M NaCl, 20 mM Tris-HCl, 10 mM MnCl₂, pH 7.0 (25°C)]

4 - Wash Buffer I (yıkama tamponu); 5 M guanidine-HCl, 20 mM Tris-HCl, pH 6.6 (25°C)

5 - Wash Buffer II (yıkama tamponu); 20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl, pH 7.5 (25°C)

6 - Elution Buffer (arıtma tamponu); Nükleazıs, steril, çift distile su

7 - 700 µL numune hacimli yüksek saflıkta filtrasyon sağlayan fiber iplikli iki cam kolonlu poliprolen tüpler

8 – 2 ml hacimli poliporolen toplama tüpleri

Çalışmaya başlamadan önce mevcut kitle birlikte hazır olarak sunulan solüsyonların yanında, aşağıdaki çalışma solüsyonlarını da hazırladık.

DNase I, 550 µL Elution Buffer konularak bu çözdük. Bu solüsyon küçük parçalara ayırarak ependorflara ekledik.

Wash Buffer I, 20 ml saf etanol, inhibitor removal buffer (uzaklaştırma tamponu) şişesine koyarak hafifçe karıştırdık. Böylece solüsyon hazır hale getirdik.

Wash buffer II, 40 ml saf etanol, wash buffer şişesine koyarak hafifçe karıştırdık. Böylece solüsyon hazır hale getirildi.

Çalışma:

1. Ekstraksiyon yapılacak numuneler derin dondurucudan çıkarıp steril şartlarda uygun büyüklükteki parçalara ayırarak 1.5 ml'lik ependorf tüplerine yerleştirdik. Daha sonra numunelerin üzerine lysis buffer (25mg numune üzerine 350 µl Lysis buffer) ekleyerek homojenizasyon sağladık.

2. Homojenize edilmiş numunelerin tüm miktarlarını alıp başka tüplere yerleştirildik ve üzerine homojen edilmiş numune miktarının yarısı kadar saf etanol ilave ettik. Daha sonra tüpler iyice karıştırdık.

3. Her bir örnek nükleik asit harici hücre elemanlarının ayrıştırılması için özel hazırlanmış yüksek saflıkta filtrasyon sağlayan fiber iplikli iki cam kolonlu poliprolen tüplere yerleştirildi.

4. 1 dakika 13000 x g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında kolonun altındaki toplama tüpü döküp ve tekrar takarak işleme devam ettik.

5. Bu aşamadan sonra, örneklerdeki nükleik asit içeriğinden DNA'yı uzaklaştırmak için diğer basamaklara geçildi. Her bir numune için 90 µl Dnase incubation buffer + 10 µl Dnase I tüplere konuldu.

6. Kolonların kapakları tek tek açılarak bir üst basamakta hazırladığımız Dnase çalışma buffer'ından 100 µl ilave edildi. 15 dakika oda ısısında inkübe edildi.

7. 500 µl wash buffer I tüplerin kapakları tek tek açılarak ilave edildi. 1 dakika 8000 x g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kolonun altındaki toplama tüpü döktüpe tekrar takarak işleme devam ettik.

8. 500 µl wash buffer II tüplerin kapakları tek tek açarak ilave ettik. 1 dakika 8000 x g’de santrifüj ettik. Santrifüj sonrası kolonun altındaki toplama tüpünü döküp tekrar takarak işleme devam ettik.

9. 300 µl wash buffer II tüplerin kapakları tek tek açarak ilave ettik. 2 dakika 13000 x g’de santrifüj ettik. Santrifüj sonrası kolonun altındaki toplama tüpünü attık. Ve kolonun içeriği 1.5 ml’lik steril ependorf tüplerin içine koyduk.

10. Elüsyon buffer’den 100 µl tüm tüplerin kapakları tek tek açarak ilave ettik. 1 dakika 8000 x g’de santrifüj ettik. Santrifüj sonrası ependorf içindeki kolonu attık. Böylece saf RNA elde etmiş olduk.

2. Aşama RNA dan cDNA Sentezi

Bu aşamada elde ettiğimiz saf RNA lardan cDNA sentezi çalışması yaptık. Bu çalışma için Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit kullandık.

cDNA sentez tepkimesi için kullandığımız solüsyonlar ve her numune için kullandığımız hacimler:

Oligo dT	1 µl
Random Hexamer Primer	1 µl
Water	1 µl
Transcriptor Reverse Transcriptase Reaction Buffer	4 µl
Protector RNase Inhibitor	0,5 µl
Deoxynucleotide Mix	2 µl
Transcriptor Reverse Transcriptase	0,5 µl

1. Termal Cykler açıldı. 65 °C’ye ısıtıldı. Yukarda anlatılan solüsyonları içeren tüm tüpler Cooling Block üzerinde çözülde. Ve çözölen tüpler kısa süreli santrifüj edildikten sonra tekrar Cooling Block üzerine dizildi. Numune sayısı kadar 0,2’lik PCR tüp çıkarılıp Cooling Block üzerine dizildi.

2. Her numune için ayrı bir 0,5’lik tüp içinde aşğıdaki karışım hazırlandı.

Oligo dT	1 µl
Random Hexamer Primer	1 µl
Water	1 µl

3. Hazırlanan bu karışımdan numuneler için işaretlenmiş 0,2'lik tüplere 3 µl dağıtıldıktan sonra her bir tüpe 10 µl Total RNA numunelerinden eklendi.

4. hazırlanan bu karışım 65 °C'de 10 dakika Thermal Cycler'da çalışıldı. (cDNA1 Protokolü)

5. Thermal Cycler'dan alınan tüpler vakit kaybetmeden Cooling Block üzerine dizildi.

6. Reverse Transcriptase karışımı her bir numune için aşağıdaki sıraya göre yeni bir 0,5'lik tüp içinde hazırlandı:

Transcriptor Reverse Transcriptase Reaction Buffer	4 µl
Protector RNase Inhibitor	0,5 µl
Deoxynucleotide Mix	2 µl
Transcriptor Reverse Transcriptase	0,5 µl

7. Numunelerin üzerine hazırlanan yukarıdaki miksten 7 µl pipetlendi ve pipetaj yapıldı. Tüpler kısa süreli santrifüj edildi.

8. Aşağıdaki termal profilde çalışıldı (cDNA2 Protokolü)

10 dakika 25 °C

60 dakika 55 °C

5 dakika 85 °C

9. Thermal Cycler'dan çıkarılan tüpler vakit kaybetmeden Cooling Block üzerine dizildi.

10 Elde edilen cDNA' lar RT PCR protokolü hazırlana kadar -200C'de muhafaza edildi.

3. Aşama Light Cycler RTR Çalışma MMX'inin ve Plate Hazırlanması

Bu aşamada Fast Start Essential Probe Master kiti ile light cycler cihazı için plate hazırladık.

1. Elde edilen cDNA'lar en az ¼ olacak şekilde sulandırıldı.
2. Fast Start Essential Probe Master kiti içinden Water PCR Grade ve Mastermix içeren şişeler oda ısısına gelmesi için -20C'dan çıkarıldı.
3. Aşağıdaki miktarlara göre 1 kapiller için Mastermix hazırlandı ve bu mastermix'den 7.5 ul Kapillerlere dağıtıldı
4.

Water PCR Grade	4 µl
Mastermix	10 µl
RTR Mix	1 µl
5. 5 µl sulandırımı yaptığımız cDNA numunelerinden plate'e eklendi. Sonrasında platimiz light cycler (şekil 2.1) cihazına yükledik.



Şekil 2.1 RT-PCR tepkimesi için kullandığımız cihaz (LightCycler® 480 II Real-time PCR System)

Gerçek zamanlı PCR analizi için kullandığımızı LightCycler® 480 II Real-time PCR System cihazının kurlumunu aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde programladık.

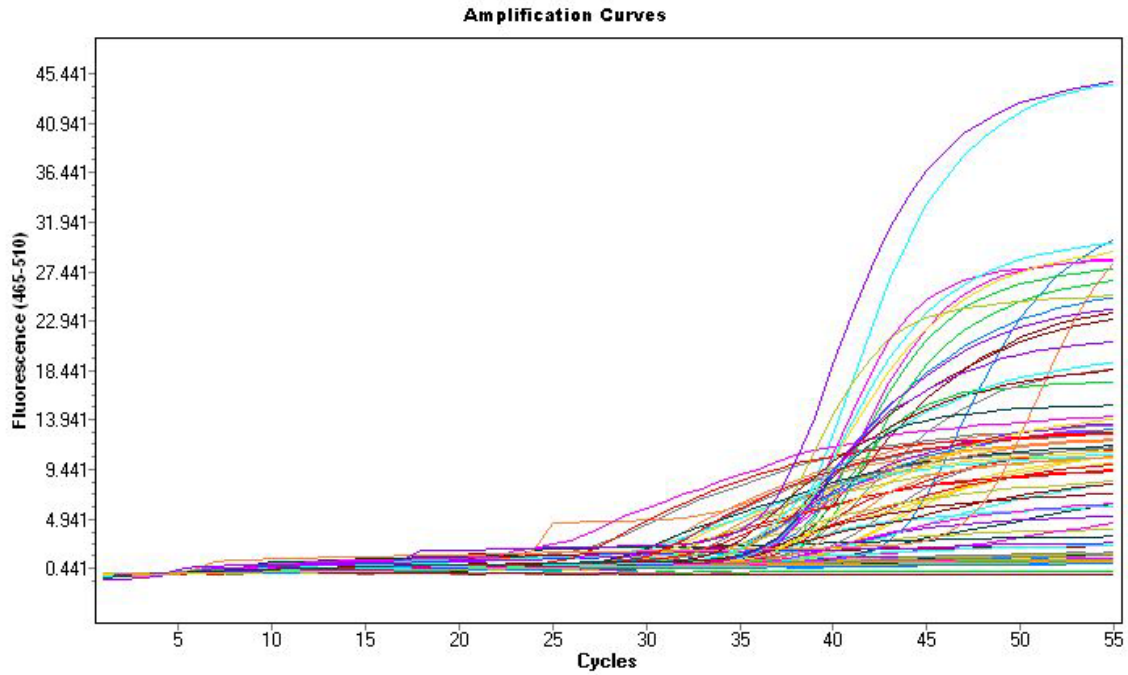
Tablo 2.1 VDR ve Beta Aktin gen analizi için Real-time PCR Programı

Program 1 - Ayrılma (Denatürasyon)				
Döngü	1			
Analiz	yok			
Hedef Sıcaklık °C	İnkübasyon süresi (s:dk:sn)	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/sn)		
95	00.10.00	4.40		

Program 2 – Ampfilikasyon (Primer Bağlanması ve Uzama)				
Döngü	45			
Analiz	Çoğalma			
Hedef Sıcaklık °C	İnkübasyon süresi (s:dk:sn)	Sıcaklık (°C/sn)	Değişim	Hızı
95	00.00.10	4.40		
60	00.00.30	2.20		
72	00.00.01	4.40		

Program 3 – Soğutma		
Döngü	1	
Analiz	yok	
Hedef Sıcaklık °C	İnkübasyon süresi (s:dk:sn)	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/sn)
40		

β -aktin ve VDR genlerinin ekspresyon düzeylerinin sayısal analizi için cihazın yazılımında bulunan siklus eşik değeri kullanıldı (grafik 2.1.). Gerçek zamanlı PCR' da (RT-PCR) analiz floresan sinyallerinin saptanmasıyla elde edilir. Siklus eşiği ise eşiği geçen floresan sinyallerinin sayısı olarak tanımlanır. Siklus eşik değeri seviyeleri örnekteki hedef nükleik asit miktarı ile ters orantılıdır (siklus eşik değeri aşağıya indirildiğinde örnekteki nükleik asit miktarının artması). Siklus eşik değeri amplifikasyonda 40 siklusa yerleştirildiği yere göre gerçek zamanlı sayısal değeri verir. Siklus eşik değeri 29. siklus ve daha altına yerleştirilirse örnekte bol nükleik asit olduğunu gösterir. Siklus eşik değeri 30 - 37. siklus arasına yerleştirilirse örnekte ılımlı miktarlarda nükleik asit olduğunu gösterir ve olumlu analiz yaptığımızı gösterir. Eğer siklus eşik değeri 38 - 40. siklus arasına yerleştirilirse az miktarlarda nükleik asit göstergesidir. Biz çalışmamızda siklus eşik değerimizi 40. siklus ve aşağısına yerleştirdik.



Grafik 2.1 Polip ve sağlıklı mukozada izlenen RT-PCR eğrileri

Polip ve mukozadaki genlerin ekspresyon oranlarını kıyaslamak için bu dokularda bir housekeeping gen (temel hücre fonksiyonları için gerekli olan ve her dokuda eksprese edildiği bilinen kontrol genleri) olan β -aktin gen ekspresyonlarını aynı yöntemle tespit ettik. Ekspresyonlar bu genin iki doku arasındaki oranına göre diğer genler için hesaplandı ve dokular arası ekspresyonlarda doğrulanma yapılmış oldu.

3. BULGULAR

Çalışmamız 46 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların % 32, 6 (15)'i kadın % 67,3 (31)'i erkeklerden oluşmaktaydı. Hastalarımızın yaş ortalaması $34,30 \pm 11,6$; yaş aralığı 18-64 idi. Bu bulgular tablo 3.1 de özetlenmiştir.

46 hastada yaptığımız RT-PCR çalışmasında 6 hasta başarılı sonuç alınamadı. Hasta grubunda 40 hastanın polip dokusunda RT-PCR çalışması ile başarılı bir şekilde vitamin D reseptör gen ekspresyon düzeyini araştırdık. Ayrıca bu 46 hastanın serum vitamin D düzeyini araştırdık.

Tablo 3.1 Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

Cinsiyet	Yaş			
	Sayı	%	Ortalama	Aralık
Erkek	31	67,4	36,1	18-56
Kadın	15	32,6	30,5	18-64
Toplam	46	100,0	34,3	18-64

Çalışmamıza kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllü 40 kişi dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $35,58 \pm 14,26$ yaş aralığı 15-64 dür. Ayrıca kontrol grubunun % 60 (24) 'u erkek % 40 (16)'ı kadınlardan oluşmaktadır. Kontrol grubumuz, hasta grubumuzla benzer demografik özellikler taşıdığı saptanmıştır.

Kontrol grubundaki 40 hastanın serum vitamin D düzeyini araştırdık. Ancak kontrol grubunda sağlıklı mukoza doku örneklerinde RT –PCR çalışması yaptığımız 40 olgunun 10'unda işlem sırasında sağlıklı sonuç alınamadı. Böyle sağlıklı kontrol grubunda 30 hastanın sağlıklı mukoza örneğinde RT-PCR yöntemiyle başarı bir şekilde VDR gen ekspresyonu düzeyi araştırdık.

Tablo 3.2 Kontrol grubu olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Yaş	
		%	Ortalama	Aralık
Sayı				
Erkek	24	60	35,58	18-64
Kadın	16	40	35,56	19-64
Toplam	40	100,0	35,57	18-64

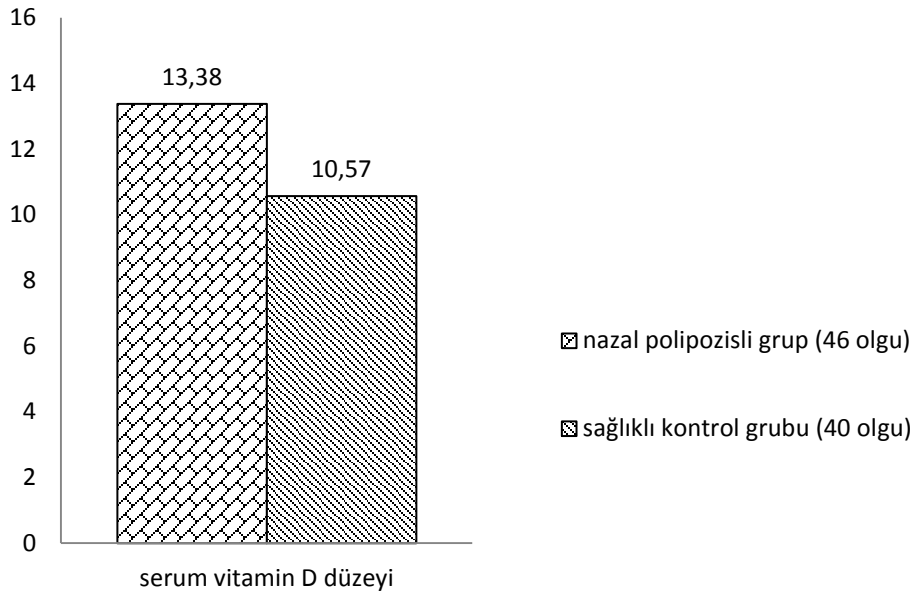
Çalışmamızda RT -PCR yöntemiyel başarılı bir şekilde VDR gen ekspresyonu düzeyini saptadığımız nazal polip tanılı 40 hastanın % 67,5 (27) 'si erkek, %32,5 (13)' ü erkeklerden oluşmaktaydı ve yaş ortalaması 33,2 idi. Kontrol grubunda başarılı bir şekilde VDR gen ekspresyonu saptanan 30 olgunun % 56,6 (17) si erkek, 43,3 (13) 'ü kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması ise 36,7' idi. RT- PCR ile başarılı bir şekilde VDR gen ekspresyonu yaptığımız; nazal polipozis grubu ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı izlendiğinde demografik olarak benzer özellikler taşıdıkları görüldü.

46 olgudan oluşan nazal polip tanılı hastanın grubunun ölçtüğümüz serum vitamin D düzeyi ortalaması $13,38 \pm 14,08$ ng/ml olarak saptadık. Ayrıca 40 olgudan oluşan sağlıklı kontrol grubunda araştırdığımız serum vitamin D düzeyi ortalamasını $10,57 \pm 6,44$ ng/ml olarak saptadık. Yaptığımız çalışmaya göre hasta grubunda serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($p > 0,05$; $p = 0,249$)

Tablo 3.3 Nazal polip hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum vitamin D düzeyi karşılaştırılması (ng/ml)

	Nazal polipozisli grup	Sağlıklı kontrol	P
Serum vitamin D düzeyi	13,38 ± 14,08	10,57± 6,44	0,249
Olgu sayısı	46	40	

Grafik 3. 1 Nazal polip hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum vitamin D düzeyi karşılaştırılması (ng/ml)



Son yapılan araştırmalara göre; serum vitamin D için yeterli düzeyi 30 ng/ml ve üzeri , 21-29 ng/ml arasındaki düzeyler vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml ve altındaki düzeyler vitamin D eksikliği ve 10 ng/ml ve altındaki değerler ağır vitamin eksikliği olarak kabul edilmektedir (101,102).

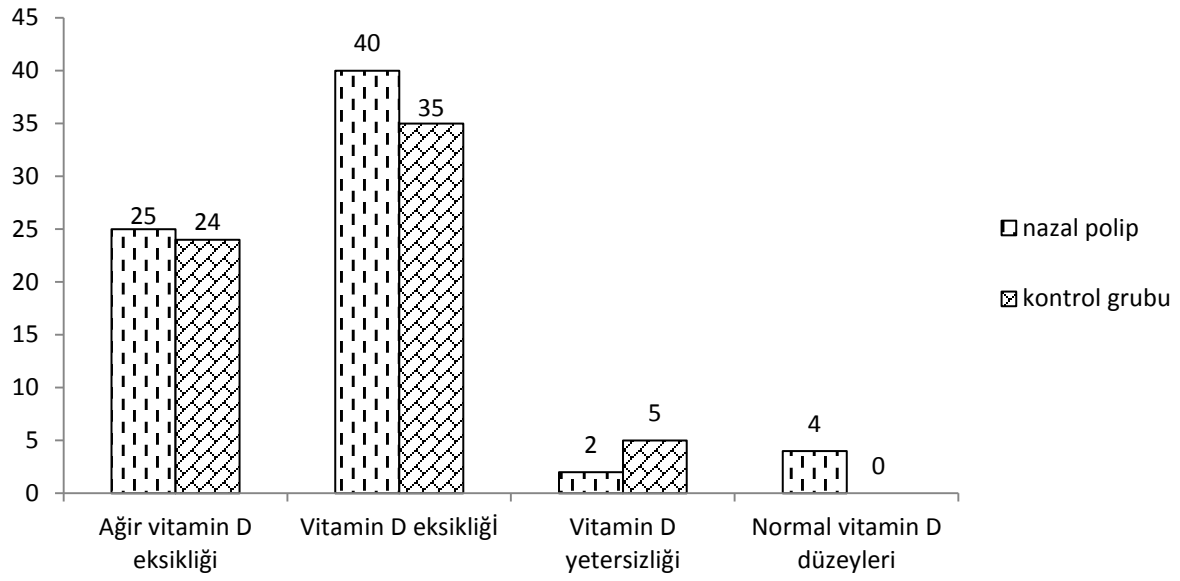
Bu referans değerlerine göre yaptığımız istatistiksel analize göre nazal polip hasta grubunda ağır vitamin D eksikliği % 54,3 (25), vitamin D eksikliği %86,9 (40) vitamin D yetersizliği % 4,4(2) ve normal vitamin D düzeylerini % 8,9(4) olarak saptadık. Sağlıklı kontrol grubunda ise ağır vitamin D eksikliği % 60,0 (24), vitamin D eksikliği % 84,5 (35) vitamin D yetersizliği % 12,5 (5) ve normal vitamin D düzeylerini % 0 (0) olarak saptadık.

Yaptığımız istatistik analize göre ağır vitamin D eksikliği; alt gruplara dağılımında hasta ve kontrol grubu arasında istatiki anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,069$, $p>0,05$)

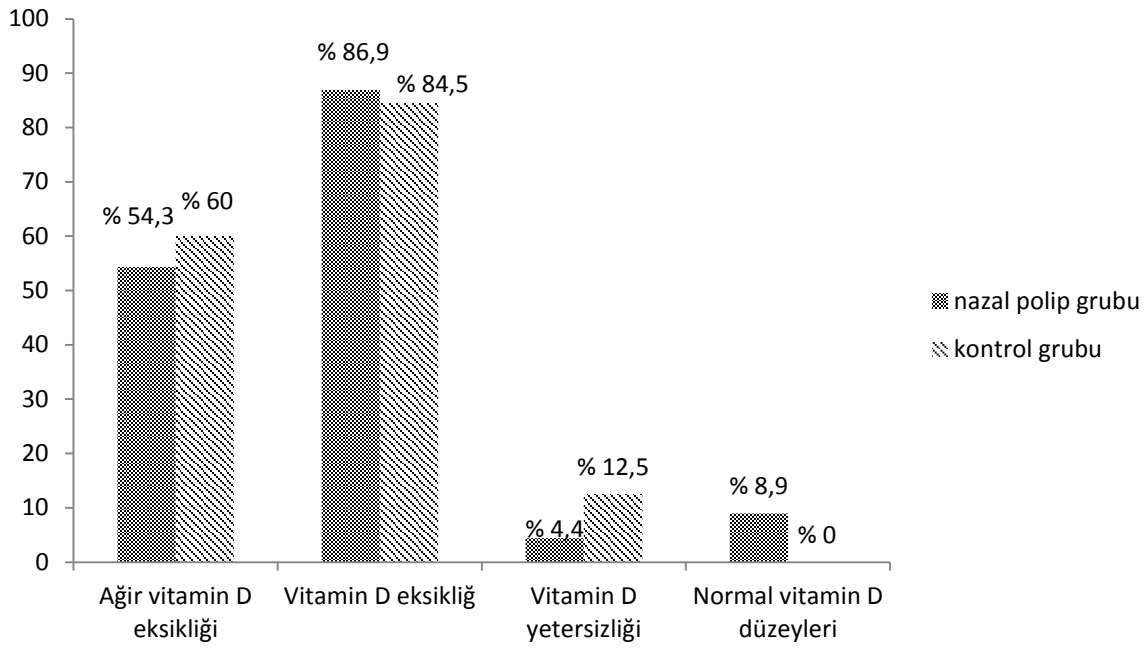
Tablo 3.4 Vitamin D eksikliği alt katagorilerinin nazal polip ve sağlıklı kontrol grubuna dağılımı

	Nazal polip grubu	Kontrol grubu	P
Ağır vitamin D eksikliği	25 (%54,3)	24 (% 60,0)	0,069
Vitamin D eksikliğ	40 (%86,9)	35 (% 84,5)	
Vitamin D yetersizliği	2 (%4,4)	5 (% 12,5)	
Normal vitamin D düzeyleri	4 (% 8,9)	0 (% 0)	
Toplam	46 (% 100)	40 (% 100)	

Grafik 3.2 Vitamin D eksikliği alt katagorilerinin sayılarının nazal polip ve sağlıklı kontrol grubuna dağılımı



Grafik 3.3 Vitamin D eksikliği alt kategorilerinin yüzdelерinin nazal polip ve sağlıklı kontrol grubuna dağılımı



Çalışmamızın sonucuna göre toplumda aldığımız kesitin toplamında (nazal polipli grup+ sağlıklı kontrol grup) %61 düzeyinde ağır vitamin D eksikliği saptanırken,% 88,8 oranında vitamin D eksikliğini saptadık. Normal vitamin D düzeyi ise sadece % 4,6 (4) olguda saptadık.

Yaptığımız çalışmaya göre toplumda aldığımız kesitin toplamında (nazal polipli + sağlıklı kontrol grup) erkeklerde serum vitamin D ortalaması $13,3 \pm 10,15$ ng/ml; kadınlarda $9,91 \pm 12,8$ ng/ml olarak saptadık. Çalışmamızın sonucuna göre vitamin D ortalaması

erkeklerde kadınlardan yüksek saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. ($p = 0,180$ $p > 0,05$)

Tablo3.5 Serum vitamin D ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı (ng/ml)

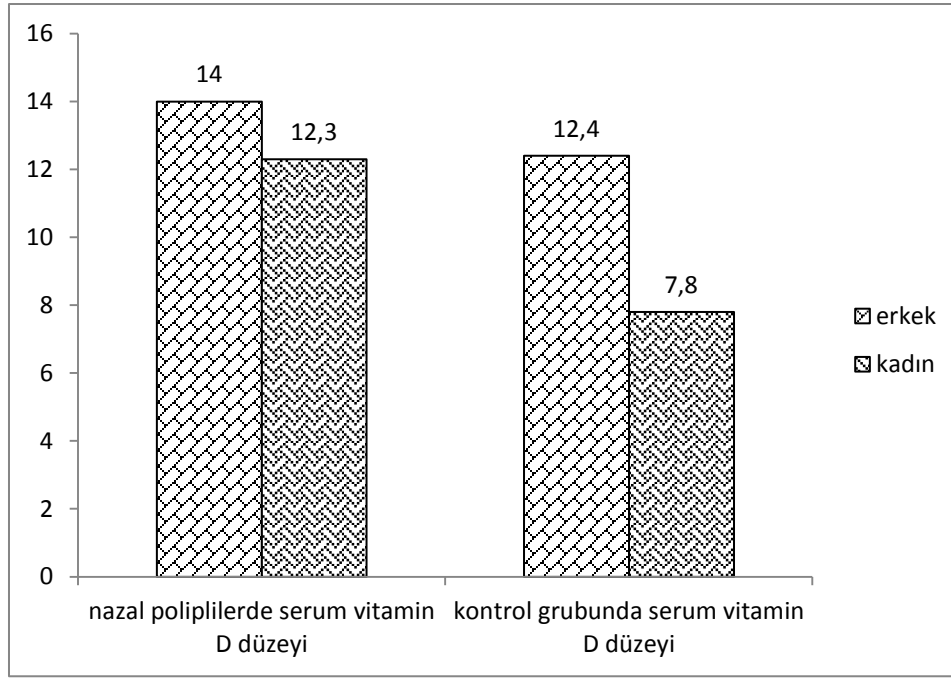
	Olgu sayısı	Serum D vitamini düzeyi	P
E	55	13,3± 10,15	0,180
K	31	9,91 ±12,8	

Ayrıca çalışmamızın nazal polip hastalarında erkeklerde serum vitamin D düzeyi ortalamasını 14,0 ng/ml kadınlarda 12,3 ng/ml olarak saptadık. 40 olgudan oluşan kontrol grubunda ise kadınlarda serum vitamini D düzeyi ortalamasını 7,8 ng/ml erkeklerde ise 12,4 ng/ml olarak saptadık.

Tablo3.6 Nazal polip hastalarında ve kontrol grubunda serum vitamin D ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı (ng/ml)

		E	K
Serum vitamin D düzeyi	Nazal polipli hastalarda	14,0 ±12.21	12,3±17.76
	Kontrol grubunda	12,4± 6.76	7,8± 4.95

Grafik 3.4 Nazal polip hastalarında ve kontrol grubunda serum vitamin D ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı (ng/ml)



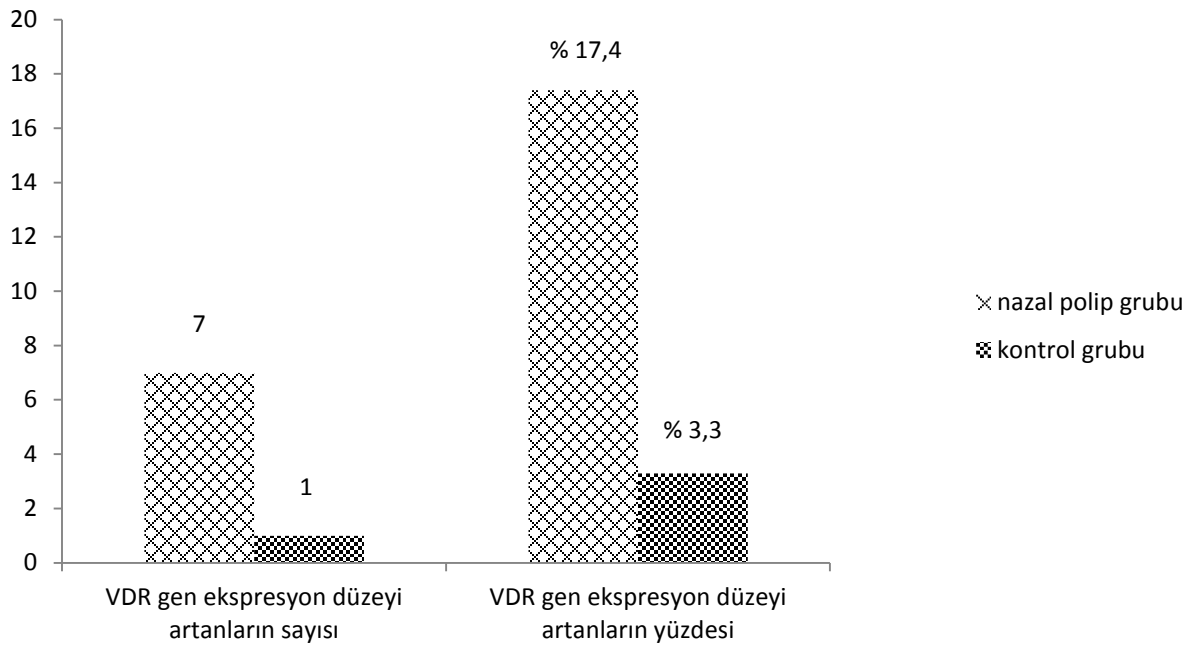
Nazal polip tanılı 46 hastanın 40'ında, sağlıklı nazal mukozadan doku örneği aldığımız 40 hastanın 30'unda RT-PCR çalışmasında başarılı şekilde vitamin D reseptör gen ekspresyonu düzeyi saptadık. Nazal polipli grupta 7 hastada kontrol grubunda ise 1 hastada anlamlı derecede yüksek VDR gen ekspresyonu düzeyi saptadık. Böylelikle nazal polipli hasta grubunun % 17,5 (7) 'inde, sağlıklı kontrol grubunun ise % 3,3 (1)' ünde VDR gen ekspresyonu yükselmiş olarak saptanmış olup nazal polipli hastalarada sağlıklı kontrolere göre istatiki olarak anlamlı derecede yükselmiş VDR gen ekspresyonu düzeyleri saptadık. ($p=0,049$ $P < 0,05$)

Tablo 3.7 Nazal polip hasta grubu ile kontrol grubunda VDR gen ekspresyonu düzeylerinin karşılaştırılması

	Nazal polip grubu	Sağlıklı kontrol grubu
VDR gen ekspresyon düzeyi yükselen	% 17,5 (7)	% 3,3 (1)
VDR gen ekspresyonu Düzeyi normal	% 82,5 (33)	%96,7 (29)

Toplam	%100 (40)	%100(30)
Olabilirlik oran Ki-Kare = 3,88 P= 0,049		

Grafik 3.5 Nazal polip hasta grubu ile kontrol grubunda VDR gen ekspresyonu düzeyleri yükselenlerin karşılaştırılması



RT-PCR çalışmamızın sonuçlarına göre VDR gen ekspresyonu düzeyi yükselen ve yükselmeyen tüm olguların (nazal polip grubu + sağlıklı kontrol grubu) yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3.8 VDR gen ekspresyonu yükselenlerin ve normal olanların cinsiyete göre dağılımı

	E	K
VDR ekspresyon düzeyi Normal olanlar	38 (% 84,4)	24 (%96,0)
VDR ekspresyon düzeyi Yükseleneler	7 (% 15,6)	1 (% 4,0)
Toplam	45 (%100)	25 (% 100)
Ki-kare = 2,45; p = 0,117		

Nazal polipozis hastalarında ve kontrol grubunda VDR gen ekspresyonu yükselenlerin serum vitamin D düzeyi ortalaması 10,48 ng/ml; VDR gen ekspresyonu normal grupta ise serum vitamin D ortalamasını 13,98 ng/ml olarak saptadık. VDR gen ekspresyonu düzeyi normal olanların serum vitamin D düzeyi VDR gen ekspresyonu normal olanlardan yüksek saptadık ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Tablo 3.9 Nazal polip hastalarında VDR gen ekspresyonları yükselenlerin ve normal olanların serum vitamin D düzeyleri (ng/ml)

	VDR gen ekspresyonu düzeyi yükSelenler	VDR gen eskpresyonu norm olanlar
Serum vitamin D düzeyi	10,48	13,98

RT-PCR çalışmasıyla elde ettiğimiz VDR gen ekspresyonu ile serum vitamin D düzeylerini karşılaştırdığımızda; ağır vitamin D eksikliği olan hastaların % 14,28'in de, vitamin D eksikliği olan hastaların % 20 sinde VDR gen espresyonun yükseldiğini saptadık. Yapılan istatiksel analize göre VDR gen ekspresyonu yükselmesi ile serum vitamin D eksikliği arasında anlamlı korelasyon saptamadık. ($p>0,05$)

Tablo 3.10 nazal polip hastalarında serum vitamin D düzeyleri ile VDR gen ekspresyonu düzeylerinin karşılaştırılması.

	VDR gen ekspresyonu yükselenler	VDR gen ekspresyonu normal olanlar
Ağır vitamin D eksikliği	3 (% 42,9)	18 (% 54)
Vitamin D eksikliği	7 (% 100)	28 (% 84,8)
Vitamin D yetersizliği	0 (% 0)	2 (% 6,1)
Normal vitamin D düzeyleri	0 (% 0)	3 (% 9,1)
Toplam	7 (% 100)	33 (% 100

İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır

4. TARTIŞMA

Nazal polipozis, nazal kavite ve paranasal sinüsleri kaplayan mukozanın multifaktöriyel nedenli kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır. Üçbin yıldan fazladır bilinmekte ve burunda kitlenin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık % 0,2 – 4,3 ‘tür (46). Nazal polipozis ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen etyolojisi tamamen ortaya konulamadığı için tedavinin de uygun bir şekilde yapılmasını engellemektedir. Mevcut tedaviler etyolojiye yönelik olmayıp, patolojinin ortadan kaldırılması ile semptomatik iyileşme sağlamakta, dolayısıyla hastalık nüksüyle sıkça karşılaşilmektedir.

Nazal polipozisin patogenezinde ileri sürülen teoriler, polip oluşumuna yol açan esas patolojinin mukozal ödem olduğunu kabul ederek, bu ödemin nedenlerini açıklamaya çalışmaktadır (146,147). Mukozal ödemin oluşumunda inflamatuvar hücreler, mediyatörler, sitokinler ve adezyon moleküllerinin rolü vardır. Eozinofiller nazal polipozisde en çok bulunan inflamatuvar hücrelerdir (148). Eozinofiller hem inflamasyon oluşturarak hem de matriksi oluşturan kollajen sentezini de artırarak polip gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (149). Aynı zamanda eozinofillerden salınan mediatörler, aynı bölgede daha fazla eozinofil toplanmasına ve eozinofillerin yaşam sürelerinin artmasına yol açmaktadırlar. (150). Eozinofiller ve ilişkili olduğu mediatörler ile vazoaktif maddeler nedeniyle mukozal hasara neden olarak nazal polip oluşumuna yol açarlar. Ayrıca TGF- β ve IL-4 gibi regülatuar moleküller de direkt ya da indirekt olarak hücresel zararı ve doku hasarını artırır (148,151).

Eozinofillere ek olarak, mast hücreleri de inflamasyon sürecinde önemli rol oynamaktadırlar. Nazal polipozisli olgularda, IL-4’ün stimülasyonu ile TGF- β düzeyinde artış olmaktadır. TGF- β , fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük eder. Nazal polipli olgularda inflamasyonun özgül olmayan markırları arasında ise IL-6, IL-8 ve IL-11 sayılabilmektedir (58). Nazal polip epitel hücreleri çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedirler ki bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-1 β , TNF- α , VEGF, RANTES’dir. Bu sitokinler, inflamasyon bölgesine periferik dolaşımdan eozinofil ve lenfositleri toplayabilmekte, hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrelerin yaşam sürelerini uzatmakta, dolayısıyla lokal inflamasyonun gelişimine katkı sağlamaktadırlar (59,60).

Nazal poliplerde, T hücreleri sitokinlerin temel kaynağıdır. Bazı otörler, NP, alerjik fungal sinüzit veya eosinofilik müsin rinosinüzitli hastalarda Th2 kemokinlerin (eotaksin),

Th2 sitokinlerden(IL-5) ,eosinofilik inflamasyonda daha etkin rol oynadığını bildirmişlerdir. (152). Bernstein ve ark. polip dokusundaki Th1/Th2 oranının ve salgıladıkları inflamatuvar aracılardan periferik kana göre farklı olduğunu göstermişlerdir (153). Shi J ve ark. yapmış oldukları çalışmada CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin sayısı NP'lerde kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur, aynı çalışmada inflamatuvar Th1-Th2 sitokinler (IFN- γ , IL-4, IL5) nazal polipoziste oldukça yüksek, anti-inflamatuvar Treg sitokinler (IL-10, TGF- β) oldukça düşük tespit edilmiş ve, sonuç olarak T-reg yetersizliğinin nazal polipozislerde önemli olabileceği düşünülmüştür (154)

Nazal polipozis gelişiminde genetiğin önemi göz ardı edilemez. Nazal polipozisdeki mukozal inflamasyonun oluşumunda birçok genin mutasyonlarının fazla ya da eksik olması etken olabilmektedir. Genlerde meydana gelen değişikliklerle birlikte, immünomodülayon ve immüno-patogeneze olmakta, inflamatuvar hücreler (lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, vb.) aktive olmakta, bölgedeki yoğunlukları artmakta, hayat süreleri değişmekte, adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmakta, sitokin sentezi olmakta, hücre yüzey reseptörleri değişmekte, değişik yapıda fibrozis oluşmakta, epitelyal remodelling olmakta ve sonuç olarak nazal polipler oluşmaktadır. Nazal polip gelişiminde genetik etyolojiden ailesel birikim zemininde şüphelenilmektedir. Paranasal mukoza ve nazal poliplerdeki inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde HLA-DR(Human leukocyte antigen-DR) bulunmaktadır. HLA-DR7-DQA1 ve HLA-DQB1 haplotipi bulunan olgular, nazal polip gelişimi için iki ya da üç kat yüksek bir risk oranına sahiptirler (33).

Biz çalışmamızda patogenezi tam olarak ortaya konmamış nazal polipozisin gelişiminde vitamin D'nin rolünü; hem serum vitamin D düzeyini hem de doku düzeyinde Vitamin D reseptör gen ekspresyon düzeyini araştırarak ortaya koymaya çalıştık. Vitamin D'nin kolekalsiferol, kalsidiol ve kalsitirol olmak üzere üç formu vardır. Kolekalsiferol deride 7-dehidrokolsterol'den sentez edilir veya besinlerle alınır. Kalsidiol (25(OH)D) karaciğerde 25-hidroksilaz enzimiyle kolekalsiferol'den üretilir. D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametre kan kalsidiol düzeyleridir. Karaciğerde sentez edilen kalsidiol böbrek dokusunda ve diğer dokularda 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan kalsitirol [1-25(OH)2D]³'e dönüştürülür. Vitamin D kemik – mineral metabolizmasında görev alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta bir çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanmasıyla bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya konmuştur. Bu etkilerini vitamin D 'nin aktif formu 1,25 (HO)2 D³ 'ün vitamin D reseptörüne bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir (155). Osteoartrit, diabet, kanser ve kardiovasküler hastalıkları gibi sık görülen birçok hastalıkta D vitaminin rol oynadığı bildirilmiştir (156). D vitaminin İmmün sistem üzerine olan etkisi son yıllarda oldukça dikkat çeken bir noktadır. İmmün sistemin dendritik hücreler, B lenfositler, T lenfositler, NK hücreleri gibi hücrelerinde D vitamini birçok etkiye sahiptir. D vitaminin immün sistem üzerinde bazen inhibisyon, bazen stimilasyon gibi düzenleyici etkisinin olduğu bildirilmiştir (126,157)

Antijen ile uyarılmış insan ve mürin T lenfositlerinin proliferasyonları ve sitokin sekresyonları invitro 1,25(OH)2 D'nin eklenmesiyle inhibe edilir (113). 1,25(OH)2 D'nin T hücre aracılı immün yanıtlar üzerinde modülatör etkiler göstermektedir. Bu nedenle D

vitamini yokluğu ve yüksekliğinde immün yanıtlarda anormallikler gözlenmektedir (114). Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerine eklenen 1,25(OH)₂ D'nin Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiş (116). Th1 lenfositlerinin ana sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25 OH)₂ D tarafından engellenmekte ve vitamin D sinyalizasyonu yokluğunda T hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır (117). İn vitro 1,25(OH)₂ D muamelesi sonrası IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2'de artış tespit edilmiştir. (118). 1,25 (OH)₂ D varlığında indüklenen IL-4 pozitif hücrelerin önemli miktarda IL-6 salgıladığı ve bu salgılanan IL-6'nın Th1 farklılaşmasını inhibe ederken, Th2 hücre farklılaşmasını stimüle ettiği bildirilmiştir (119).

Vitamin D 'nin immün sistemdeki etkilerinin gösterildiği 30 yıllık süre boyunca vitamin D ile kronik inflamatuvar hastalıklar ve otoimmün hastalıklarla ilişkisini araştıran birçok araştırma yayınlanmıştır. Özellikle son yıllarda alerjik rinit, kronik rinosinüzit ve astım gibi solunum yollarının kronik enfamatuvar hastalıklarının patofizyolojisinde D vitaminin yerini araştırmaya yönelik çalışmalarda artış gözlemlenmektedir. Ancak paranazal sinüslerin ve nazal mukozanın kronik enflamasyonu sonucu oluşan nazal polipozis patofizyolojisinde D vitamini etkisini araştıran çok az sayıda çalışma vardır. Birleşik havayolu modelinin konsepti, tüm solunum sistemi; burun, paranazal sinüsler, larinks, trakea, ve bronşlar ve bronşiolardan oluşan fonksiyonel bir birimini temsil ettiğini belirtir. Solunum yolunun bir alt bölümünü etkileyen hastalık süreçleri solunum yolunun diğer bölümlerinde benzer patofizyolojide hastalıklar ortaya çıkarır (158).

Freishtat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile astımı olmayan kontrol grubu bireylere göre astımlı kentsel Afrikalı-Amerikalı gençler arasında D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansı araştırıldı. Kontrol grubu bireyler ile karşılaştırıldığında astımlı kişilerde D vitamini eksikliği arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. (159).

Searing ve arkadaşları 0-18 yaş aralığında ki 100 astımlı çocukta astım şiddetinin bir ölçüsü olarak serum vitamini D düzeyleri ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemek için analiz etti. Hastaların %47'sinde yetersiz aralıkta (<30 ng/ml) ve %17'sinde eksiklik düzeyinde (<20 ng/ml) D vitamini seviyesi vardı. İn hale edilen, ağızla alınan ve toplam steroid dozunun miktarının tamamı D vitamini düzeyleri ile anlamlı ters korelasyon olduğu saptandı. (160).

Astım için, Batı Avustralya Gebelik (Raine) kohort çalışmasında yetersiz vitamin D alımı ile çocuklarda gelişen atopi, astım ve bronşial aşırı duyarlılığı riskinin artmış olduğunu bildirildi (193 Hollams). Yapılan genetik çalışmalar, astım ve atopinin vitamin D reseptörü genlerin polimorfizmi ile önemli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (161).

Kore' de yapılan bir çalışmada, Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması 2008-2010 verileri kullanılarak vitamin D serum düzeyi ile atopik dermatit, alerjik rinit, Ig E sensitizasyon arasında ki ilişki incelenmiştir. 15212 erişkin olgudan oluşan araştırmada atopik dermatit tanısı olanlarda, atopik dermatit tanısı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede serum vitamin D düzeyi düşük saptanmıştır. Ancak aynı ilişki alerjik rinit, IgE sensitizasyonu ve astımda saptanmamıştır (162).

Pinto ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışma da kronik rinosinüzit ile D vitamini düzeylerinin ilişkisini araştırdı. Yaş ve cinsiyet bakımında uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında D vitamini düzeyleri, kronik rinosinüzitli hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu bulundu (163).

Polonya’ da yapılan bir çalışmada, kronik rinosinüzit hastalarında nazal polip in vitro fibroblast çoğalmasının azalmasında D vitamininin rolü değerlendirildi. Çalışmada doku örneklerini budenosid varlığı ve yokluğunda kalsitriol ve bir D vitamini analogu, takalsitolün değişen dozları ile tedavi etti. Sonuçta kalsitriol ve takalsitol tedavisi ile fibroblast proliferasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Yüksek doz konsantrasyonları düşük dozlara göre daha etkili olduğu kaydedildi. Çalışma kronik rinosinüzit tedavisinde potansiyel bir topikal D vitamini analogları kullanımı için bir ilk adım olarak kabul edilmektedir. (164)

Korede yapılan diğer bir çalışmada 2009 yılında yapılan Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması-IV verileri analiz edilerek 8012 erişkin üzerinde serum vitamin D düzeyi ile alerjik rinit arasındaki ilişki araştırıldı. Serum vitamin D düzeyi eksikliği artıkça alerjik rinit prevalansının anlamlı şekilde arttığı gösterildi. Ayrıca alerjik rinitli grubun ortalama serum vitamin D düzeyi (16.71 ± 0.30 ng/mL), alerjik rinit olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük (17.75 ± 0.25 ng/mL) saptandı. Bu çalışmada alerjik rinit septomları ve sıklığı artıkça serum vitsmin D düzeylerinin azaldığını tespit etmiştir. Bu çalışma aynı zamanda Kore’ toplumunda serum vitamin D ortalamasını 17,55 ng/ml olarak saptamıştır. (165.)

Ehlayel ve arkadaşları astım, alerjik rinit, atopik dermatit, akut ürtiker ve besin alerjili çocuklarda artmış vitamin D eksikliği prevalansı saptamışlardır (166). Wjst ve arkadaşları yaptığı 18224 erişkini kapsayan çalışmada vitamin D eksikliği olan bireylerde alerjik rinit prevalansında artış göstermişler (167).

Serum vitamin D düzeyi ve AR yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran 2009 yılında bir kohort çalışmasında gebelik sırasında gıda ile vitamin D alanların; almayanlara göre 5 yaşında daha az oranda astım ve alerjik rinit tanısı aldığı belirlenmiştir (168). Genel nüfusa karşı AR hastalarında D vitamini düzeylerini araştıran bir başka çalışma AR hasta grubunda ciddi D vitamini eksikliği artışı olduğu gösterilmiştir(169).

Yapılan birçok çalışmada vitamin D eksikliğiyle astım, alerjik rinit ve kronik rinosinüzit arasında bağlantı gösterilmiştir. Birleşik hava yolu modeli konseptine göre solunum yolunun bir alt bölümünü etkileyen hastalık süreçleri solunum yolunun diğer bölümlerinde benzer patofizyolojide hastalıklar ortaya çıkarır (158). Bu bilgiler ışığında nazal polip hastalarında serum vitamin D ve VDR gen ekspresyonu düzeylerini araştırıp sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. Araştırmamızın sonucunda nazal polip tanılı hastanın grubunda serum vitamin D düzeyi ortalaması $13,38 \pm 14,08$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda $10,57 \pm 6,44$ ng/ml olarak saptadık. Ve iki grup arasında istatiki olarak anlamlı fark saptamadık. ($p > 0,05$; $p=0,249$)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada alerjik riniti olmayan nazal polipozis hasta gruplarında serum vitamin D seviyeleri ve Ig E, IFN- γ , IL-4 veya IL-10 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak alerjik rinitli nazal polipozis hasta grubunda vitamin D seviyeleri Ig E, IL-4 seviyeleriyle negatif korelasyon gösterirken, IFN- γ ile serum vitamin D seviyeleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Alerjik riniti olmayan nazal polipozis hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır (170)

Mulligan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nazal polipli kronik rinosinüzit ve alerjik fungal rinosinüzitli hasta grubundan artmış dendritik hücre ve dendritik hücre düzenleyici ürüne sahipken; nazal polipsiz kronik rinosinüzitte dolaşımda artmış makrofaj sayısı saptanmıştır. Vitamin D seviyeleri dolaşımda olgun dendritik hücre sayısı ve dendritik hücre düzenleyici faktörler arasında ters korelasyon gösterilmiştir. nazal polipli kronik rinosinüzit ve alerjik fungal rinosinüzitli hastalarda dolaşımda yetersiz vitamin D seviyeleri olduğu saptanırken, nazal polipsiz kronik rinosinüzitte bu durum gösterilememiştir (171).

Ancak vitamin D eksikliğinde astım, alerjik rinit ve kronik rinosinüzit prevalansını artırdığını saptayan çalışmaların aksini gösteren pek çok araştırma mevcuttur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması-III'de; yüksek D vitamini seviyesinin olduğu katılımcılarda daha yüksek alerjik rinit tanısı ve semptomatik atakların olduğunu bildiren çelişkili veriler de mevcuttur (167). Back ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında; bebeklik döneminde yüksek D vitamini alımının 6 yaşa kadar atopik dermatit, AR veya astım gibi daha yaygın atopik bulgularla ilişkili olduğunu bildirdi (172).

Bruce W. Hollis'in belirttiği gibi; "D vitamini değerlendirilmesi hızla birçok farklı patolojinin tanısı ve tedavisinde önemli bir araç haline gelmektedir" (173).

Finlandiya da yapılan bir çalışmada yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi verilen bebekler izlendi. Bireylerin %83'ü 2000 IU/gün vitamin D aldığı belirlendi. Bireyler 31 yıl atopi, astım ve alerjik rinit varlığının değerlendirildiği çeşitli takiplere alındı. Sosyal faktörlerin düzeltilmesinden sonra, 31 yaşındakilerde atopi ve alerjik rinit prevalansı bebeklik döneminde D vitamini almış kişilerde daha yüksek olduğu saptandı (174).

Vitamin D ve astım arasında yapılan geniş ölçekli çalışmalarda çocuklarda vitamin D eksikliği ile astım arasında belirgin bir ilişki saptanırken(175,176) aksine bu ilişki bir çok yetişkin çalışmada görülmemiştir (177,178,179).

ABD de yetişkinler üzerinde yapılan kesitsel çalışmada düşük vitamin D seviyeleriyle alerjene Ig E sensitizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (167,180). Fakat çocuk ve adolesanlarda düşük vitamin D düzeyi ile bir çok allerjikle alerjik sensitizasyonu arasında önemli ölçüde ilişki tespit edilmiştir (167) astım hastaları üzerinde

yapılan bir çalışmada serum vitamin D seviyelerinin serum Ig E seviyeleriyle ters orantılı olduğu, fakat erişkinlerde böyle bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir (181).

46 olgudan oluşan nazal polip tanılı hastanın grubunun ölçtüğümüz serum vitamin D düzeyi ortalaması $13,38 \pm 14,08$ ng/ml olarak saptadık. Ayrıca 40 olgudan oluşan sağlıklı kontrol grubunda araştırdığımız serum vitamin D düzeyi ortalamasını $10,57 \pm 6,44$ ng/ml olarak saptadık. Yaptığımız çalışmaya göre hasta grubunda serum vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. ($p > 0,05$)

Serum vitamin D için yeterli düzeyi 30 ng/ml ve üzeri, 21-29 ng/ml arasındaki düzeyler vitamin D yetersizliği, 20 ng/ml ve altındaki düzeyler vitamin D eksikliği ve 10 ng/ml ve altındaki değerler ağır vitamin eksikliği olarak kabul edilmektedir (100,101)

Bu referans değerlerine göre yaptığımız istatistiksel analize göre nazal polip hasta grubunda ağır vitamin D eksikliği % 54,3 (25), vitamin D eksikliği %86,9 (40) vitamin D yetersizliği % 4,4(2) ve normal vitamin D düzeylerini % 8,9(4) olarak saptadık. Sağlıklı kontrol grubunda ise ağır vitamin D eksikliği % 60,0 (24), vitamin D eksikliği % 84,5 (35) vitamin D yetersizliği % 12,5 (5) ve normal vitamin D düzeylerini % 0 (0) olarak saptadık. Yaptığımız istatistik analize göre vitamin D eksikliği; alt gruplara dağılımında hasta ve kontrol grubu arasında istatiki anlamlı fark bulunmamıştır

Erişkinler üzerinde yaptığımız araştırmanın sonuçları bahsi geçen çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak nazal polip hastalarıyla sağlıklı kontrollerin serum vitamin D düzeyleri arasında ve vitamin D eksikliği yüzdeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES) çalışmalarına göre, 1988-1994 yılları arasındaki anketlerde erişkinlerdeki ortalama 25-hidroksi D ($25[\text{OH}]\text{D}$) düzeyleri 30 ng/mL (182) ve 2001-2006 yıllarındaki anketlerde ise 24.2 ng/mL olarak gösterilmekte (183). Ülkeler daha çok endüstrileşmiş hale geldikçe, kapalı alanda geçirilen zaman arttıkça, daha az güneş ışığına maruz kaldıkça ciltteki D vitamini üretiminde azalma olduğu öne sürülmüştür. Gıdalar ve takviyelerinde yetersiz D vitamini alımının da D vitamini eksikliğinde bir faktör olduğuna inanılmaktadır (184).

D vitamini eksikliği dünya çapında birçok popülasyonda belgelenmiştir (185,186). Batılılaşma ile ilişkili çok sayıda kronik hastalığın riskini azaltmada potansiyel rolü nedeniyle vitamin D eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. (187) Sezon, enlem, günün saati, deri pigmentasyonu, yaşlanma, giyim ve güneş koruyucu kullanımı tüm derideki D vitamini üretimini etkileyen sebeplerdir (184)

Hatta ekvatorial bölgelerde yaşayan toplumlarda da D vitamini eksikliği bulunmakta ve bu giyim tercihleri (örneğin, kadınların peçe ve giysileri gizleyen diğer kıyafetlerin giyilmesi) gibi davranışlara (188,189) ve diğer hayat tarzı faktörlerine atfedilmiştir (185,190). D vitamini eksikliği obezite (191), Afro-Amerikan ırk (186), özellikle şehir içi ortamlarda (192), ve batılılaşmış ülkelerdeki için yeni göçmenler (193) ile bağlantılıdır.

Yakın zaman önce yapılan çalışmalar vitamin D eksikliği prevalansının dünya çapında arttığını göstermektedir (187,194). Çevresel faktörler, mevsimsel değişim, etnik köken, cilt hiperpigmentasyonu, örtünme, güneş ışığından az faydalanma, Vitamin D'den fakir beslenme, ilaç kullanımı gibi faktörler vitamin D eksikliğinin nedenleri arasında sayılabilir. Amerika'da Vitamin D eksikliği prevalansının arttığına dair iki büyük çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar NHANES III (1988-1994)'te yapılan çalışmada Vitamin D eksikliği (25 (OH) Vitamin D düzeyi <20ng/ml olarak değerlendirilmiş) ve Vitamin D yetersizliği (25 (OH) Vitamin D düzeyi 20-30ng/ml arasında değerlendirilmiş) prevalansları sırasıyla %22 ve %33 olarak tespit edilmiştir. NHANES 2001-2004'te yapılan çalışmada ise Vitamin D eksikliği ve Vitamin D yetersizliği prevalansları sırasıyla %36 ve %41 olarak saptanmıştır (195,196). Bununla birlikte Vitamin D düzeylerinin 10-30ng/ml arası Vitamin D yetersizliği olarak değerlendirildiğinde NHANES III (1988-1994) 'de prevalans %53 iken NHANES (2001-2004)' teki prevalansın %71'e yükseldiği gözlenmiştir (187).

Holick ve arkadaşlarının Amerika'da sağlıklı gençlerde D vitamini eksikliğinin %36, genel popülasyonda ise yaklaşık %57 ve Avrupa'da bunun daha yaygın olduğuna dair bir makale yayınladı (197).

Rossini ve ark. Vitamin D eksikliği prevalansını 25 (OH) Vitamin D düzeyinin <20ng/ml olarak değerlendirildiği farklı çalışmalarda %30-63 arasında değiştiğini yayınladılar (198).

Erkal ve ark. 25 (OH) Vitamin D eksikliği prevalansını araştırdıkları çalışmada yaşları 16-69 arasında toplam 994 katılımcının bulunduğu bir çalışma yayınlamış. Çalışmaya katılanların %75 'inde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyi ≤ 50 nmol/l olarak saptanmış (199).

Sonuç olarak bir çok çalışmada Vitamin D eksikliği prevalansı birbirinden farklı olmakla birlikte %12,5-%76 arasında saptanmıştır (200)

Serum Vitamin D düzeyinin mevsimsel olarak değiştiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Sonbaharda en yüksek seviyelerdeyken, kış aylarında ve ilkbaharın başlarında en düşük seviyelerdedir (201)

Serum vitamin D düzeyini araştıran çalışmalar incelendiğinde tüm dünyada yaygın bir vitamin D eksikliği olduğu ve vitamin eksikliği prevalansının gittikçe arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda tüm olguların (nazal polip + sağlıklı kontrol) serum vitamin D düzeyleri ortalamasını 12,31 ng/ml olarak saptadık.

Çalışmamızın sonucuna göre toplumda aldığımız kesitin toplamında %61 düzeyinde ağır vitamin D eksiliği saptanırken,% 88,8 oranın da vitamin D eksikliğini saptadık.

Vitamin D eksikliği prevalansının yüksekliği dünyanın farklı yerinde yapılan bir çok çalışmada gösterilmiş. Ancak bizim çalışmamızı kış aylarında gerçekleştirmemiz (ekim - mart), genel olarak havanın kapalı olduğu sert kış mevsiminin yaşandığı bir bölgede

çalışmamızı; ayrıca bölgemizin enlemi, kültürel olarak giyim şekli, düşük sosyoekonomik koşullara bağlı olarak diyetle azalmış vitamin D alımı gibi etkenler çalışmamızdaki yüksek vitamin D eksikliği prevalansını ve düşük serum vitamin D ortalamasını açıklamaktadır.

Kadınlarda vitamin D yetersizliği daha yaygındır (196,202). Bu güneş kreminin daha sık kullanımı ve kadınlarda açık hava aktivitesinin nispeten düşük bir seviyede olması gibi D vitamininin kutanöz sentezini etkileyen faktörlerden dolayı olabilir [196]. Buna ek olarak, östrojen D vitamini düzeyini etkileyebilir; oral kontraseptifler serbest ve proteine bağlı 25(OH)D göreceli oranını değiştirebilir (203) ve postmenopozal kadınlarda nispeten düşük D vitamini seviyeleri vardır (202) İran da yapılan bir çalışmada 50 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmada kadınlarda daha belirgin düzeyde vitamin D eksikliği olduğu saptandı ve bu durum İranlı kadınların kültürel yaşam tarzına ve giyim şekline bağlı güneşe az maruz kalınmasına bağlanmıştır (169)

Çalışmamızda bu araştırmalara uyumlu sonuçlar saptadık. Yaptığımız çalışmaya göre nazal polip hastalarında erkeklerde serum vitamin D düzeyi ortalamasını 14,0 ng/ml kadınlarda 12,3 ng/ml olarak saptadık. Toplumda aldığımız kesitin toplamında (kontrol + sağlıklı grup) erkeklerde serum vitamin D ortalaması $13,3 \pm 10,15$ ng/ml; kadınlarda $9,91 \pm 12,8$ ng/ml olarak saptadık. Çalışmamızın sonucuna göre vitamin D ortalaması erkeklerde kadınlardan yüksek saptamamıza rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. ($p = 0,180$ $p > 0,05$)

Kadınlarda erkeklere oranla daha düşük serum vitamin D düzeylerini, toplumumuzda yoğun görülen örtünme şekline, kadınların kültürel yaşam biçimi olarak açık hava aktivitelerinin sınırlı olmasına bağlanmaktadır.

DNA mikroarray analiz yöntemiyle dokulardaki binlerce genin ekspresyonları ölçülebilir ve birçok hastalıkta bu değişiklikler saptanabilir. Bunların saptanması da hastalığın oluşumu ve patogenezi hakkında bize ışık tutabilir (204).

Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DNA mikroarray analizi ile 10.500 genin ekspresyon oranlarını, nazal polipozisli 10 hastanın polibi ve hipofiz cerrahisi geçiren 4 hastadan alınan normal sinüs mukozasıyla karşılaştırarak en çok eksprese olan 4 geni (DMBT1, LTF, STAT, PIP) ve en az eksprese olan bir geni (CC10) tespit etmişler, daha sonra bu genlerin ekspresyon oranlarını QRT-PCR yöntemiyle karşılaştırmışlar, sonuç olarak normal mukoza ile karşılaştırıldığında 192 genin en az 2 kat fazla eksprese olduğunu, 156 genin ise %50'den daha az eksprese olduğunu tespit etmişlerdir (204).

Benson ve arkadaşları nazal polipoziste genleri araştırdıkları çalışmalarında 4 nazal polip hastanın DNA mikroarray yöntemiyle 22.283 geni değerlendirmişlerdir. Bu genleri glukokortikoid tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırmışlar. Tedavi sonrası 203 gende ekspresyonlar değişmiş, bunların büyük çoğunluğunu inflamasyonla ilişkili genlerin oluşturduğu tespit edilmiş ve bu genlerden fonksiyonu bilinen 139'undan 85'inin fazla, 54'ünün ise az eksprese olduğunu göstermişlerdir. İmmünglobülin üretiminde görevli

genlerde, antijen işleme ve sunumunda görevli genlerde, kemotaksiste görevli genlerde, T ve B hücre ile granülosit aktivasyonunda görevli genlerde değişiklikler olmuş, birkaç proinflamatuvar gen az, ancak bazı antiinflamatuvar genler çok eksprese olmuştur. Tedaviden fayda görmeyen altında yatan sebebi proinflamatuvar genlerin az eksprese olmasına ve antiinflamatuvar genlerin daha fazla eksprese olmasına bağlamışlardır (205)

Fritz ve arkadaşlarının yaptığı araştırma da alerjik riniti ve alerjik rinitle birlikte nazal polipli olan iki grup arasında mikromarray yöntemiyle 12.000 genin ekspresyonlarını karşılaştırmışlardır. Biyopsi örnekleri hastalardan iki haftalık glukokortikoid tedavisinden sonra alınmış ve iki grup arasında 34 genin ekspresyonlarının farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu genlerin arasında inflamatuvar proteinleri kodlayan genler ve büyüme faktörü özelliği olan genler mevcut olup gruplar arasındaki en anlamlı artma CC10'da tespit edilmiş ve QRT-PCR yöntemiyle doğrulanmıştır. Neoplazide rol alan bu genin ekspresyon oranında artmanın tespit edilmesi NP oluşumunda neoplazi benzeri kontrolsüz bir hücre büyümesinin olduğunu gösterebilir sonucuna varılmıştır (206). Ayrıca yapılan çalışmalarda belli bazı genlere ait spesifik genotiplerde vitamin D ve allerji riski arasındaki ilişkiyi değiştirebilmektedir (207). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada erişkinlerde vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile şiddetli atopik dermatit arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (208)

Literatürde nazal polip ile serum vitamin D düzeyini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde nazal polip hastalarında vitamin D reseptör gen ekspresyonu araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bizde çalışmamızda immünomodülatör etkinliği ispatlanmış olan ve alerjik rinit, astım ve kronik rinosinüzit gibi solunum yollarının kronik inflamatuvar hastalıklarında sıkça araştırılmış olan vitamin D'nin üst solunum yolunun diğer bir kronik inflamatuvar hastalığı olan nazal polip oluşumunda etkisini araştırdık. Çalışmamızda hem serum vitamin D düzeyini hem de dokuda vitamin D reseptör gen ekspresyonunu nazal polip ve sağlıklı kontrollerde araştırıp karşılaştırdık.

Genetik çalışmalarda örneklerin olumsuz koşullara maruz kalması, özellikle mRNA'ların hızla parçalanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle operasyon sonrası alınan dokular ya hemen çalışılmalı ya da acilen sıvı azota veya RNA koruyan özel sıvılara konarak o an ki durumları muhafaza edilmelidir. Ayrıca NP dokusu ödem sıvısı içerdiğinden kontrol dokusuna oranla daha az sayıda hücre bulundurmaktadır. Bu nedenle elde edilen az sayıdaki hücreden az miktarda mRNA elde edilebilmekte ve sonuçta farklı veriler ortaya çıkmaktadır (209). Bu nedenle biz de aldığımız örnekleri cam petri kap üzerinde bistüri yardımıyla parçalara ayırdıktan sonra epandorflara yerleştirdik ve hiç bekletmeden hemen -40 derece derin dondurucuda muhafaza ettik.

Günümüzde deneysel koşullar altında gen ekspresyonlarını değerlendirmek için en etkili ve güçlü yöntem sayısal gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonudur (QRT-PCR). Ancak bu ekspresyon farklılıklarını doğru bir şekilde ölçmek ve değerlendirmek için referans genlerin seçimi esastır. Biz bu farklı verileri birbiriyle anlamlı olacak şekilde karşılaştırmak için çalışmamızda referans geni olan β -aktin genini kullandık. Beta-Aktin (β -Aktin), hücre iskeletinde bulunan aktin filamentidir. Hücrenin hareketi, yapısı ve

sağlamlığında rol oynamaktadır. Bu özellikleri dolayısıyla housekeeping gen olarak kabul edilmekte ve gen ekspresyon araştırmalarında kullanılmaktadır.

Yaptığımız RT-PCR çalışmasında nazal polipli grupta 7 hastada kontrol grubunda ise 1 hastada anlamlı derecede yüksek VDR gen ekspresyonu düzeyi saptadık. Böylelikle nazal polipli hasta grubunun % 17,5 'inde, sağlıklı kontrol grubunun ise % 3,3 ' ünde VDR gen ekspresyonu yükselmiş olarak saptanmış olup nazal polipli hastalarada sağlıklı kontrole göre istatiki olarak anlamlı derecede yükselmiş VDR gen ekspresyonu düzeyleri saptadık.

Ayrıca çalışmamızın sonuçlarına göre VDR gen ekspresyonu düzeyi yükselen ve normal olan tüm olguların yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tip 1 DM ile VDR polimorfizmi arasında bağlantılı olan Vit-D metabolizmasında enzimleri kodlayan genler (CYP27B,DHCR7 ve CYP2R1) gösterilmiştir (210,211). Birkaç epidemiyolojik çalışma Vit-D eksikliği ile otoimmün hastalık olan MS insidansı ve şiddeti arasında ilişkiyi bildirmiştir(212). Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa da inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar düşük serum 25(OH) D düzeylerine sahiptir (213,214). Asyalılarda VDR gen BSML polimorfizmi ile SLE ve lupus nefriti arasında bir bağlantı bulunmuştur (215,216). F ve F/F aleli, VDR Faktör 1 polimorfizmi Avrupalılarda RA ile bağlantılı bulunmuştur (215,217). Romatoid artrit'li hastalarda Vit-D eksikliği oldukça yaygındır (218). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25 (OH) Vitamin D3 düzeylerinin aktive Behçet hastalarında düşük olduğuna dair veriler elde edilmiştir (219,220). Yakın zaman önce genel popülasyonda 25 (OH) VitaminD eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riskinde bir artışa sebep olduğu yayınlanmıştır (221). Renin-anjiyotensin sisteminin upregülasyonu bunun vasküler endotelial, düz kas fonksiyonları üzerine olan yan etkileri, 25 (OH) Vitamin D eksikliğinde bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler risk artışının nedenlerindendir (222,223). Ek olarak 25 (OH) Vitamin D eksikliği dislipidemi ve metabolik sendromla bağlantılı bulunmuştur (224,225). 25 (OH) Vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile bağlantılı subklinik plak gelişiminden sorumlu olan ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (226,227). Bazı retrospektif ve prospektif epidemiyolojik çalışmalarda 25(OH) Vitamin D<20ng/ml olduğu zaman kolorektal, prostat, akciğer, pankreas, özefagus kanserlerinde %30-50 artış olduğuna dair bilgiler mevcuttur (228,132). Garland ve ark.'nın yüksek doz D vitamini tüketimi olan, 25(OH) Vitamin D ortalamaları 48ng/ml olan kadınlarda yaptıkları bir çalışmada vitamin D tüketimi meme kanseri riskinde %50 oranında azalma ile korele olduğunu saptamışlardır (229). Loppe ve ark. 4 yıl boyunca 1100 IU D vitamini ve 1500mg kalsiyum kombinasyonu kullanan 1179 postmenopozal kadında tüm kanserlerin gelişim riskinde %60'dan fazla azalma olduğunu bildirmişlerdir (230). Hekim sağlık çalışmasında yüksek 25(OH) Vitamin D3 seviyeleri bulunan erkeklerde çeşitli kanserlerin (kolorektal, özefagus, pankreas kanserleri ve lösemilerin) gelişim risklerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (231). Vitamin D eksikliğinin kanser gelişim riskini artırmasıyla birlikte daha agresif ve tedavisi daha zor kanser gelişimi ile ilgili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (129,232,233). Nagpol ve ark. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃'ün transkripsiyonel aktivitesi ile doğrudan veya dolaylı olarak en az 200 geni düzenleme

yeteneğine sahip olduğunu yayınladılar (129). Hücre Proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz ve angiogenezi kontrol eden genler bu genlerdendir (187,129).

Vitamin D'nin immünomodülatör etkinliği gösterildikten sonra vitamin D'nin vücuttaki etkileri ve çeşitli hastalıklardaki rolü üzerine yoğun araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda vitamin D'nin; romatoid artrit, SLE, tip 1 DM, Behçet, multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarda etkisi gösterilmiştir. Bu etkilerinin yanısıra kardiovasküler mortalite ve morbidite, dislipidemi, bozulmuş glikoz toleransı, ateroskleroz ve metabolik sendrom ile vitamin D eksikliği arasında bağlantı saptanmıştır. Ayrıca vitamin D eksikliği ile kolorektal, özefagus, pankreas, meme kanserleri ve lösemilerin artmış riski yanında daha agresif ve tedavisi daha zor kanser gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca çalışmamızda nazal polipozis hastalarında ve kontrol grubunda VDR gen ekspresyonu yükselenlerin serum vitamin D düzeyi ortalaması 10,48 ng/ml; VDR gen ekspresyonu normal grupta ise serum vitamin D ortalamasını 13,98 ng/ml olarak saptadık. VDR gen ekspresyonu düzeyi normal olanların serum vitamin D düzeyi VDR gen ekspresyonu normal olanlardan yüksek saptadık ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Nazal polipoziste kişinin genetik yapısının yanısıra, özellikle immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkiye sahip genlerinin ekspresyon düzeylerini değiştiren faktörlerin, bu hastalığın oluşmasına neden olduğunu düşünüyoruz. Gen ürünleri ekspresyonu transkripsiyon, mRNA işleme, translasyon, fosforilasyon ve degradasyon gibi birçok aşamada düzenlenmektedir. Birçok çalışma polimorfizm, genotip ve NP arasında kesin bir ilişki göstermiş olsa da günümüzdeki bilgiler halen çok yetersizdir. Birçok hastalıkta kalıtsal genetik varyasyonların önemli bir rol üstlendiği bilirse de halen tam olarak açıklanamamaktadır. Bu kompleks hastalığı etkileyen çevresel ve genetik faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmak gerekmektedir. Nazal polipozisin oluşmasını, gelişmesini ve altta yatan asıl önemli genlerin varyasyonlarını ve ekspresyon düzeylerini araştıran birçok yeni çalışmaya ihtiyaç vardır. NP'de bu genler ve varyasyonlarının, ekspresyon düzeylerinin tespitinin hastalığın önlenmesi, tanı ve tedavisinde önemli olacağını düşünmekteyiz.

5. SONUÇ

Bu çalışmamızı nazal polipozis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde vitamin D serum düzeyi ve VDR gen ekspresyon araştırmak ve nazal polipoziste vitamin D'nin etkisini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirdik. Yaptığımız çalışmanın sonucunda nazal polipozis ile sağlıklı kontroller arasında serum vitamin D seviyesi arasında anlamlı fark görülmedi. Ayrıca araştırdığımız toplumda yüksek vitamin D eksikliği prevalansı saptadık, özellikle kadın nüfusta vitamin D eksikliği prevalansı daha yüksek saptadık. Ayrıca çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nazal polipozis hastalarında VDR gen ekspresyon düzeyinin anlamlı derece yükseldiğini saptadık. Nazal polipli hastalarda immnomodülatör etkinliği bilinen vitamin D'nin reserptörünün ekspresyonunu artması bize polip oluşumunun moleküler temeli hakkında değerli bilgiler vermektedir. Nazal polipoziste kişinin genetik yapısının yanısıra, özellikle immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkiye sahip genlerinin ekspresyon düzeylerinin değişmesi bu hastalığın oluşmasında önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Ancak, nazal polip oluşumunda serum vitamin D ve VDR gen ekspresyonu düzeyinin etkisini tam olarak belirlemek ve genetik çalışmalarda standardizasyonu sağlamak için yaş, cinsiyet, yandaş hastalık gibi özellikleri içeren ve aralarındaki ilişkileri hasta bazında inceleyecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta sayısının çoğaltılması, çok yönlü moleküler ve genetik çalışmaların yapılması ve çalışılan polip dokularında bir standardın yakalanması gerekmektedir. Ancak böylece homojen sonuçlar elde edilebilir ve nazal polip tedavisinde yeni ve daha kesin yaklaşımlar gündeme gelebilir. Kısaca nazal polip oluşumunun moleküler temeline dair kesin bir şey söylemek şu an için oldukça güç görünmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Drake-Lee, AB, Nasal polyps. In, Scott-Brown's Otolaryngology vol. 4 (7th ed). Mackay IS, Bull TR (Rhinology eds), Kerr AG (general ed). Oxford. Butterworth & Heinemann, 1-16, 2008.
2. Pawankar, R, Nasal Polyposis, An Update., Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 3(1), 1-6 2003
3. Pahor, AL, Farid, A., Ni-Ankh-Sekhmet, First Rhinologist in History. J Laryngol Otol., 117 (11), 846-9, 2003
4. Lascaratos, JG, Segas, JV, Assimakopoulos, DA., Treatment of nasal polyps in Byzantine times., Ann Otol Rhinol Laryngol., 109, 871-76, 2003.)
5. Pahor, AL, Kimura, A., History of removal of nasal polyps., A Folha Medica (Brazil), 102, 183-86, 1991
6. Weir, N, History of medicine., Otorhinolaryngology., Postgrad Med J., 76, 65-69, 2000
7. Andrews AE, Bryson JM, Rowe-Jones JM. Site of origin of nasal polyps: relevance to pathogenesis and management. Rhinology 2005;43:180-4.
8. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. Ther Clin Risk Manag 2008;4(2):507-12.
9. Brain DJ. Historical background. IN: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). Providence, RI: OceanSide Publications, 1997:7-15.
10. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. 1999. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol 1999; 28:717-22.
11. Larsen, PL, Tos, M., Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed nasosethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material., Rhinology., 33, 185-8, 1995
12. Fokkens, W, Lund, V, Mullol, J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2007; 45: 97-101
13. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M.(eds). Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p.17-24
14. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. J Laryngol Otol 1984; 98: 783-793.

15. Settipane, G.A, Lund, V.J., Bernstein, J.M., Tos, M., Nasal polyps,, Epidemiology, pathogenesis and treatment, First Edition. Oceanside Publication Inc., Providence, Rhode Island, 9, 1997.
16. Hadfield, PJ, Rowe-Jones, JM., Mackay, IS., The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis., Clin Otolaryngol Allied Sci., 25, 19-22, 2000
17. Batra, P.S, Kern, R.C., Tripathi, A., Conley, D.B., Ditto, A.M., Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis and asthma, Laryngoscope, 113, 1703-1706, 2003
18. Larsen, PL, Tos, M., Origin of nasal polyps,, an endoscopic autopsy study., Laryngoscope., 114, 710-9, 2004
19. Dunette S, Hail M, Washington J. Microbiologic analysis of nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 102-108.
20. Bernstein, JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;13:39-44.
21. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. Allergy. 2005;60:71-9.
22. Pitzurra L, Beloccio S, Neocenti A. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. Infect immunol 2004; 72:7275-7781.
23. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Riechelmann H. Local production of Aspergillus fumigatus specific IgE in nasal polyps. Laryngoscope 2003; 113: 798-802.
24. Downs SH, Mitkakis TZ, Marks GB. Clinical importance of Alternaria exposure in children. Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 455–9.
- 25 . Asero R, Botazzi) 25. Asero R, Botazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis:a clinical study. J Allergy Clin Immunol 2000;105(1 Pt 1):186-8.
26. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hittch DA et al. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridisation. J Otolaryngol 1991;20:404–74
27. Settipane GA, Chafee FH Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. J Allergy Clin Immunol. 1977;59(1):17-21.
28. Perkins JA, Blakeslee DB, Andrade P. Nasal polyps: a manifestation of allergy? Otolaryngol Head Neck Surg. 1989;101(6):641-5

29. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(6):724-32.
30. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40(1):58-63
31. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med* 2008;10(12):851-68.
32. Sachse F, Becker K, Rudack C. Incidence of staphylococcal colonization and the 753Q Toll-like receptor 2 variant in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(1):10-3.
33. Molnar-Gabor, E., Endreffy, E., Rozsasi, A., HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis., *Laryngoscope.*, 110, 422-5, 2000
34. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB, Carter R, Vermeylen D, Grammer LC, et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol* 2008;22(3):228-34
35. Ramanathan M Jr, Spannhake EW, Lane AP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with decreased expression of mucosal interleukin 22 receptor. *Laryngoscope* 2007;117(10):1839-43
36. Fajardo-Dolci, G., Solorio-Abreu, J., Romero-Alvarez, JC., Zavaleta-Villa, B., Cerezo-Camacho, O., Jimenez-Lucio, R., Olivo- Diaz, A., DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis., *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 135, 243-7, 2006.
37. Luxenberger, W., Posch, U., Berghold, A., Hofmann, T., Lang-Loidolt, D., HLA patterns in patients with nasal polyposis., *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 257, 137-9, 2000
38. Seiberling, K.A., Gramer, L., Kern, R.C. Chronic rhinosinusitis and superantigens, *Otolaryngol. Clin. N. Am.*, 38, 1215-1236, 2005
39. Bernstein, J.M., Yankaskas, J.R., Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 120, 993-996, 1994
40. El Fiky, L.M., Khamis, N., Mostafa, Bel D., Adly, A.M., Staphylococcal infection and toxin production in chronic rhinosinusitis, *Am. J. Rhinol.*, 23(3), 264-267, 200

41. Rugina, M, Serrano, E., Klossek, JM., Crampette, L., Stoll, D., Bebear, JP., Perrahia, M., Rouvier, P., Peynegre, R., Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France, the ORL group experience., *Rhinology.*, 40, 75-9, 2002
42. Drake-Lee A.B., Nazal polyps, *Scott-Brown's Otolaryngology*, Oxford, Butterworth Heinemann, 4, 10, 1-16,1997
43. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery: Messerklinger technique. Philadelphia, PA: BC Decker; 1991
44. Eskiizmir G, Unlu HH. Nazal polipoziste medikal tedavinin rolu. *TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi, Nazal Polipler*; Deomed Yayıncılık, Ankara; 2007. p.121-131
45. Kitapçı F, Muluk NB, Atasoy P, Koç C. Nazal Polipler. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12: 212-22
46. Önerci M. Burun poliplerinin patogenezi. Ed. Metin Önerci. *Nazal Polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi*, Ankara: 2006; 7–14
47. Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:327–37
48. Oliver, P. Ludger K., Aspirin desensitization in aspirin intolerance: Update on current standards and recent improvements, *Curr. Opin. Allergy and Clin. Immunol.*, 6, 161-166, 2006
49. Kowalski, M.L., Grzegorzcyk, J., Pawliczak, R., Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity, *Allergy*, 57, 493-500, 2002
50. Penmatsa H., Frederick C.A., Nekkalapu S., Coloney V.G., Zhang W., Li C., Kappes J., Stokes D.C., Naren A.P., Clinical and molecular characterization of S1118F-CFTR, *Pediatr. Pulmonol.*, 44, 10, 1003-1009, 2009
51. Robertson , J.M., Friedman, E.M., Rubin, B.K., Nasal and sinus disease in cystic fibrosis, *Pediatr. Respir. Rev.*, 9, 213-219, 2008

52. Pedersen, M., Mygind, N., Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia), *Clin. Otolaryngol.*, 7, 373-380,1982
53. Settipane, G.A., Epidemiology of nasal polyps, *Allergy Asthma Proc.*,17, 231-236,1996
54. Monoret-Vautrin D.A., Hsieh, V., Wayoff, M., Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin, *Ann. Allergy*, 1990, 64, 513– 518,1990
55. Alobid, I., Anton, E., Armengot, M., Chao, J., Colas, C., del Cuvillo, A., Davila, I., Dordal, MT., Escobar, C., Fernandez-Parra, B., Gras-Cabrerizo, JR., Ibanez, MD., Lluch, M., Mateu, V., Montoro, J., Gili, JR., Mullol, J., Navarro, AM., Pumarola, F., Rondon, C., Sanchez-Hernandez, MC., Sarandeses, A., Soler, R., Valero, AL. Rhinoconjunctivitis Committee, Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology, Rhinology and Allergy Commission, Spanish Society of Otorhinolaryngology., SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project., *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 1, 1-58, 2011
56. Tos, M. Mogensen, C., Pathogenesis of nasal polyps, *Rhinology*, 15, 87-95, 1977
57. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837-842
- 58 Sin AB. Nazal Polip Etyopatogenezi. in Nazal polipozis. Metin Onerci (Ed). Hacettepe Universitesi Hastaneleri Basimevi, Ankara: 2006; s74-95.
59. Mullol J, Xaubet A, Gaya A. Cytokine gene expression and release from epithelial cells: a comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995;25:607–615
60. Wittekindt C, Hess A, Bloch W. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259:294–298.
61. Nonaka M, Nonaka R, Wolley K. Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues: IL-4 is localized to eosinophils in vivo and is released by peripheral blood eosinophils. *J Immunol* 1995;155: 3234–3244

62. Norlander T, Westermarck A, van Setten G. Basic fibroblast growth factor in nasal polyps immunohistochemical and quantitative findings. *Rhinology* 2001;39:88–92
63. Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994;179:1041–1045.
64. Jahnsen FL, Haraldsen G, Høy R, Brandzaeg P. Adhesion molecules and recruitment of eosinophils. In: Mygind N, Lildholdt T (eds). *Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Munksgaard, Copenhagen: 1997; 88–97
65. Bartels J, Maune S, Meyer JE. Increased eotaxin-mRNA expression in nonatopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997;35:171–174.
66. Shin SH, Park JY, Jeon CH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000;110:1353
67. Kramer, M., Rasp, G., Nasal polyposis, *Allergy*,54 :669-683,1999
68. Drake-Lee, A.B., Nasal polyps. In: *Scott-Brown's Otolaryngology* vol. 4 (6th ed.), 142-153,1997
69. Larsen P.M., Tos, M., Nasal polyps: epithelium and goblet cell density, *Laryngoscope*,12:1274-80,1989
70. Burgel, P.R., Escudier, E., Coste, A., Dao-Pick, T., Relation of epidermal growth factor receptor expression to goblet cell hyperplasia in nasal polyps, *J Allergy Clin Immunol*,106: 705-712, 2000
71. Bateman, N.D, Fahy, C., Woolford, T.J., Nasal polyps: Still more questions than answers, *J Laryngol Otol*, 117(1): 1–9,2003
72. Dalziel, K., Stein, K., Round, A., Garside, R., Royle, P., Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps, *Health Tech Ass*,17: 1-78, 2003

73. Stammberger H., Functional endoscopic sinus surgery ,the Messerklinger technique
Toronto:BC Decker,1991

74. Drake-Lee, A.B., Nasal polyps. In: Scott-Brown's Otolaryngology vol. 4 (6th ed.), 4/10/1-4/10/16,1997

75. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;131:585-9

76. Zinreich, S., Imaging of chronic sinusitis in adults: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging, J Allergy Clin Immunol, 90: 445–451,1992

77.Kaytaç A Nazal Polip. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002, p 475-85

78. Stammberger H Rhinoscopic Surgery. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment . Rhode Island: Ocean Side Pub, 1997, p7-15

79. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 595-600.

80. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. Rhinology 1993; 31: 183-184

81. Bernstein J.M., Nasal polyps:finding the cause,determining treatment, J Respir Dis, 18:847-856,1997

82. Vento S.I., Ertama, L.O., Hytönen, M.L., Nasal polyposis: Clinical course during 20 years, Ann Allergy Asthma Immunol, 85: 209-214, 2000

83. Mehle, M.E., Are nasal steroids safe?, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 11: 201–205, 2003

84. Kupferberg, S.B., Bent, J.P., Allergic fungal sinusitis in the pediatric population, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 122: 1381-1384, 1996

85. Necela B.M., Cidlowski, J.A., Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells, *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 1, 239-246, 2004
86. Beishuzien A., Thijs, L.G., Hanen, C., Vermez, I., Macrophage migration inhibitory factor and hyphotalamopituitary - adrenal function during critical illness, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2811-2816, 2001
87. Briegel J., Kellermann, W., Forst, H., Haller, M., Bittl, M., Hoffmann, G., Buchler, M., Uhl, W., Peter, K., Low dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The phospholipase A2 study group, *Clin. Invest.*, 72, 782-787, 1994
88. Meagher L.C., Cousin, J.M., Seckl, J.R., Haslett, C., Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes, *J. Immunol.*, 156, 4422-4428, 1996
89. Bachert C., Watelet, J.B., Gevaert, P., Cauwenberge, P.V., Pharmacological management of nasal polyposis, *Drugs*, 65:1537- 1552, 2005
90. Yamada T . Macrolide treatment decreased the size of nasal polyp and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhin* 2000;14:143-148
91. Larsen, K., Tos, M., A long term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies, *Eur Arch Oto-Rhino-laryngol*, 1: S85–88, 1997
92. Deal Kountakis, S.E., Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptomes and surgical outcomes, *Laryngoscope*, 114: 1932-1935, 2004
93. Mostafa B.E., El Fiky, L., Salam, F.A., Simple clinical staging system for the prediction of recurrence of nasal polyp, *Auris Nasus Larynx*, 26: 165-168, 1999. 4
94. Vidal, M., Ramana, C.V. and Dusso, A.S., 2002, Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription, *Mol Cell Biol*, 22:2777-2787pp
95. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I- II*, katkı *Pediatric Dergisi* 2007; 28:225-234

96. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of Endocrinology (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323
97. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004; 29: 664-73
98. Holick MF Vitamin D: Extraskkeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 381-400
99. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008; 4(5): 38-44)
100. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring The evidence? Br J Nutr 2003; 89:552-572
101. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19(2):73-78.
102. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful Health perspective. Nutr Rev 2008; 66(10 Suppl 2): 182-194
103. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene 2004;338(2):143-56.
104. Evans RM The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1998;240(4854):889-95
105. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamanoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsuni S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. Mol Endocrinol 1997;11(8):1165-79
106. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. Physiol Rev 1998;78(4):1193-231
107. Issa LL Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. Inflamm Res 1998;47(12):451-75
108. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. Epidemiol Rev 2000;22(2):203-17

109. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of *Fok I* variants. *J Bone Miner Res* 1998;13(11):1691-9.
110. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371(1-2):1-12
111. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and The allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120:86-95
112. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on The immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:685–698.
113. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):93-101
114. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85
115. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383(6603):787-93
116. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl):1704-8
117. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922-32
118. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80
119. Thien R, Baier K, Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Interactions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with IL-12 and IL-4 on cytokine expression of human T lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):683-9

120. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol* 2002;39(9):531-6
121. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374(2):334-8
122. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4(1):1-7
123. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004;64(1):370-7
124. Hakim I, Bar-Shavit Z. Modulation of TNF alpha expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem* 2003;88(5):986-98
125. Penna PJ. New Concepts In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med* 2003; 54:113
126. Van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004;23(3):233-9.
127. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
128. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689- 96.
129. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662-87
130. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D- mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3
131. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48

132. Gannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):451-9.
133. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(21):2287-8
134. Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61
135. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74
136. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9
137. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3
138. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9292):709-10
139. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
140. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7
141. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21 30
142. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788 -95
143. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worlwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4): 1080-1086

144. Holick MF Garabedian M. Vitamin D:photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. Primer on The metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6Th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research 2006: 129-137
145. Dusso AS Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: F8-F28, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(Suppl 3):1-201.55-58
146. Armengot, M., Garin, L., Carda, C., Eosinophil degranulation patterns in nasal polyposis, an ultrastructural study., Am J Rhinol Allergy., 23, 466-70, 2009.
147. Martinez-Anton, A., Debolos, C., Garrido, M., Roca-Ferrer, J., Barranco, C., Alobid, I., Xaubet, A., Picado, C., Mullol, J., Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa., Clin Exp Allergy, 36, 448-57, 2006
148. Ogata Y. Okiiiaka Y. Takahashi M. Detection of activated eosinophils in nasal polyps of an aspirin-induced asthma patient. Rhinology 1999; 37:16-2
149. Jankowski R. Eosinophiles in the pathophysiology of nasal polyposis Acta Otolaryngol 1996; 2: 160
150. Picado, C. Nasal polyposis. Clin Exp Allergy Rev, 2001; 1: 163–165.
151. Hirschberg A. Jókúti A. Darvas Z. Almay K. Répâssy G. Falus A. The pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin E and inierleukin-5 is completed by transforming growth factor-betal. Laryngoscope 2003; 113:120-4
152. Figueiredo CR, Silva ID, Weckx LL. Inflammatory genes in nasal polyposis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Feb; 16(1):18-21
153. Bernstein JM, Ballow M, Rich G, Aleen C, Swanson M, Dmochowski J. Lymphocytes subpopulations and cytokines in nasal polyps: Is there a local immune system in the nasal polyp ? Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 526-35
154. Shi J, Fan Y, Xu R, Zuo K, Cheng L, Xu G, Li H. Characterizing T-cell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19(4): 276-82

155. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):8-28
156. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74
157. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3
158. Krouse J. The unified airway: conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41:257–266
159. Freishtat R, Iqbal S, Pillai D, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr* 2010; 156:948–952
160. Searing D, Zhang Y, Murphy J, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:995–1000
161. Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:967e973
162. Cheng, H. M., Kim, S., Park, G. H., Chang, S. E., Bang, S., Won, C. H., ... & Moon, K. C. (2014). Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 1048-1055.
163. Pinto J, Schneider J, Perez R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in urban African American subjects with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:415–417
164. Rostkowska-Nadolska B, Fraczek M, Gawron W, Latocha M. Influence of vitamin D(3) analogues in combination with budesonide R on proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Biochim Pol* 2009; 56:235–242

165. Jung JW, Kim JY, Cho SH, Choi BW, Min KU, Kang HR. Allergic rhinitis and serum 25-hydroxyvitamin D level in Korean adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Nov;111(5):352-7
166. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A (2011) Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 43:81–88
167. Wjst M, Hyppönen E (2007) Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 62:1085–1086
168. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:875e882
169. Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, et al. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy*. 2012;2: 45e48
170. Ozkara S, Keles E, Ilhan N, et al. The relationship between Th1/Th2 balance and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:2519e2524
171. Mulligan JK, Bleier BS, O'Connell B, et al. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 164:312–320
172. Back O, Blomquist HK, Hernell O, et al. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Dermatovenereol*. 2009;89: 28e32
173. Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:489-94.
174. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1037:84e95
175. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
176. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J* 2011;38:1320-7

177. Devereux G, Wilson A, Avenell A, McNeill G, Fraser WD. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy* 2010;65:666-7.
178. Mai XM, Langhammer A, Chen Y, Camargo CA Jr. Cod liver oil intake and incidence of asthma in Norwegian adults—the HUNT study. *Thorax* 2013;68:25-30.
179. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121: 533-4
180. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195-202.
181. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DY. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1243-51
182. Tolppanen AM, Williams D, Henderson J, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D
183. Williams SK, Fiscella K, Winters P, et al. Association of racial disparities in the prevalence of insulin resistance with racial disparities in vitamin D levels: National Health and Nutrition Examination Survey (2001e2006). *Nutr Res.* 2013;33:266e271
184. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1031e1035k MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73
186. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-92
187. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
188. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005;16:180-3

- 189 . Guzel R, Kozaoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:765-70
190. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;15:1856-62
191. Wortsman J, Matsuoka L, Chen T, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
192. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin d deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:42-4
193. Skull S, Ngeow J, Biggs B, Street A, Ebeling P. Vitamin D deficiency is common and unrecognized among recently arrived adult immigrants from the Horn of Africa. *Intern Med J* 2003;33:47-51
194. Van Schoor NM & Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 671–680
195. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88: 1519–1527.
196. Ginde AA, Liu MC & Camargo Jr. CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 626– 632
197. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353-73
198. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavola N, Bernini L, acace E, Sinigaglia L, Munno O, Adami S. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 12(6):R216, 2010

199. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int.* 2006;17:1133–1140. doi: 10.1007/s00198-006-0069-2
- 200 Braun M.Y, Toledano K, Markovits T, Rozin A, Nahir A.M, Balbir A.G. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int* (2011) 31 :493-499
201. Leventis P and Patel S. in. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47: 1617–1621
202. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, et al. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin EndocrinolMetab.* 1997;82:1522e1527
203. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1359e1364
204. Zheng, Liu, MD., Jean Kim, MD., PhD.,Joseph, P., Sypek, PhD.,b., I-Ming Wang, hD.,Heidi Horton, Frank, G., Oppenheim, DMD., PhD., and Bruce, S., Bochner, MD., Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray., *J Allergy Clin Immunol.*, 114, 783-90, 2004,
205. Benson, M., Carlsson, L., Adner, M., Jernas, M., Rudemo, M., Sjögren, A., Svensson, PA., Uddman, R., Cardell, LO., Gene profiling reveals increased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in glucocorticoid-treated nasal polyps., *J Allergy Clin Immunol.*, 113(6), 1137-43, 2004
206. Fritz, SB., Terrell, JE., Conner, ER., Kukowska-Latallo, JF., Baker, JR., Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps., *J.Allergy Clin Immunol.*, 112, 1057-63, 2003.
207. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Hypponen E. Evidence for a genetic interaction in allergy-related responsiveness to vitamin D deficiency. *Allergy* 2012;67: 1033-40
208. Heine G, Hoefer N, Franke A, N€othling U, Schumann RR, Hamann L, et al.Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol* 2013;168:855-8
209. Platt, M., Metson, R., Stankovic, K., Gene-expression signatures of nasal polyps associated with chronic rhinosinusitis and aspirinsensitive asthma., *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 9, 23-8, 2009
- 210.Bailey R, Cooper JD, Zeitels L et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56(10): 2616–2621

- 211 Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease Type 1 diabetes. *Diabetes* 2011 (ePub Mar 25)
212. Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem* 2008;105:338
213. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92(1): 60-64
214. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005; 27(2): 189–200.
215. Lee YH, Bae SC, Choi SJ et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports* 2010; doi:10.1007/s11033-010-0477-4
216. Huang CM, Wu MC, Wu JY et al. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11(1): 31–34
217. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the Frence population. *Genes and Immunity* 2005; 6(8): 707–711
218. Kroger H, Penttila IM & Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1993; 22(4): 172–177
219. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;840-8
220. Can M, Güneş M, Haliloğlu O.A, Haklar G, İnanc N, Yavuz D.G, Direskeneli H. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial functions in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* vol 30 no: 3; 2012: 57 – 61
221. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci.* 2009;338(1):40-44
222. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol.* 2011;589:4777-4786.

223. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1373-1375
224. Brenner DR, Arora P, Garcia-Bailo B, et al. Plasma vitamin D levels and risk of metabolic syndrome in Canadians. *Clin Invest Med*. 2011; 34(6):E377.
225. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):225-233
226. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120(8):687-698.
227. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7): 963-968
228. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32(3):210–6
229. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3–5):708–11
230. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1586–91
231. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):451–9.
232. Giovannucci E, Liu Y, Willett WC. Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2467–72
233. Bibuld D. Health disparities and vitamin D. *Humana Press Inc* 2009;7(1):63–76. 318.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Diyarbakır'ın silvan ilçesine bağlı yolaç köyünde doğdum. İlkokulun ilk iki yılını yolaç köy okulunda okudum. İlkokulun son üç yılını ve ortaokulu Diyarbakır Silvan Yatılı İlköğretim Bölge Okulu'nda okudum. Liseyi Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lise'sinde okudum. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2010 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra 2011 yılında Yüzünyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B bölümüne başladım. Halen aynı yerde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk babasıyım.