

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NAZAL POLİPOZİSLİ KRONİK RİNOSİNÜZİT
HASTALARINDA 17q21 VARYANT ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhan ÖZEL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdulvahap AKYIĞIT**

**ELAZIĞ
2020**

ONAY SAYFASI

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erol KELEŞ

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Abdulvahap AKYİĞİT _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerisini kazandıran, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Abdulvahap AKYIĞIT'e, Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Şinasi YALÇIN'a, kliniğimizin öğretim üyeleri Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ, Prof. Dr. Turgut Karlıdağ, Prof. Dr. Erol KELEŞ ve Dr. Öğr. Üy. Orkun EROĞLU'na teşekkür ederim.

Ayrıca tezin hazırlanmasında büyük emeği geçen Doç. Dr. Ebru ÖNALAN ve Dr. Öğr. Üy. İlknur ÇALIK hocalarıma teşekkür ederim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum, kendilerinden mesleki bilgiler yanında sevgi, saygı ve dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim, daima desteklerini gördüğüm ikinci aile ortamımın değerli üyeleri olan kliniğimizin asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline özellikle teşekkür etmek isterim.

Tezimin gerçekleşmesine maddi olarak destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne de teşekkür ederim.

Ve son olarak karşılıksız sevgi ve destekleriyle hep yanımda olan sevgili eşim Neşe Özel ve kızım Elif Ezgi Özel'e teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Nazal polipli kronik rinosinüzit, nazal kavite ve paranazal sinüs mukozasını etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve birçok çalışma yapılmasına rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada; etyopatogenezi net olarak aydınlatılmamış olan nazal polipozisin genetik altyapısı ve astımla olan ilişkisi göz önünde bulundurularak, astım gelişmesinde rolü kanıtlanmış olan 17q21 kromozom yapısında bulunan ORMDL3 ve LRRC3C gen polimorfizmleri, serum IFN- γ , IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyeleri incelenerek, nazal polipozis oluşumundaki rolleri değerlendirilmiştir.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran nazal polipozis ve sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edilmiştir. Grup 1: eozinofilik nazal polip tanısı konulan ve astımı olan, grup 2: eozinofilik nazal polip tanısı konulan ve astımı olmayan, grup 3: non-eozinofilik nazal polip tanısı konulan ve astımı olmayan, grup 4: sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

ORMDL3 geni rs7216389 polimorfizim açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre grup 1 'de vahşi tip allelin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (genotipler için; $p=0.002$, OR:4.023 (1.227-13.191, alleller için $p=0.046$, OR: 1.844 (1.048- 3.244). LRRC3C geni rs3744246 polimorfizm açısından gruplar arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). ORMDL3 ve LRCC3C polimorfizimlerine ait genotipler ile serum IFN- γ , IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında herhangi anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Çalışmamızda eozinofilik nazal polipozis ve non-eozinofilik nazal polipozis gelişiminde rol oynayan IL-5 ve IL-13'ün serum düzeyleri yüksek bulunurken, serum IFN- γ düzeyi düşük olarak izlendi. IL-4 düzeyi, astım tanılı nazal polipozis grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Gen polimorfizmi açısından bakıldığında ORMDL3 gen polimorfizmi astım tanısı olan eozinofilik nazal polipozisli hastalarında etyopatogenezinde etkili olduğunu tespit ettik. Astım tanısı olmayan eozinofilik nazal polipoziste ve non-eozinofik nazal polipoziste gen polimorfizmi gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Nazal polipozis, 17q21 polimorfizmi, interlökin

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a chronic inflammatory disease affecting the nasal cavity and paranasal sinus mucosa, and although many studies have been conducted, its pathophysiology is not yet fully known. In this study; considering the genetic background of nasal polyposis, whose etiopathogenesis has not been clearly elucidated, and its relationship with asthma, ORMDL3 and LRRC3C gene polymorphisms and serum IFN- γ , IL-4, IL-5 and IL-13 levels were examined, and their roles in nasal polyposis were evaluated. Nasal polyposis and healthy controls who applied to Firat University Medical Faculty Otorhinolaryngology outpatient clinic were included in the study. Group 1: eosinophilic nasal polyps diagnosed with asthma, group 2: eosinophilic nasal polyp diagnosed without asthma, group 3: non-eosinophilic nasal polyp diagnosed and without asthma, group 4: healthy individuals.

When the groups were compared in terms of ORMDL3 gene rs7216389 polymorphism, a significant increase was observed in the wild type allele in group 1 compared to the control group (for genotypes; $p = 0.002$, OR: 4.023 (1.227-13.191, for alleles $p = 0.046$, OR: 1.844 (1.048- 3.244)).). LRRC3C gene rs3744246 polymorphism did not differ significantly between groups and when compared with the control group ($p > 0.05$). In the comparison between the genotypes of the ORMDL3 and LRCC3C polymorphisms and serum IFN-IL, IL-4, IL-5 and IL-13 levels, no significant relationship was observed between the groups ($p > 0.05$). In our study, serum levels of IL-5 and IL-13, which play a role in the development of eosinophilic nasal polyposis and non-eosinophilic nasal polyposis, were found to be high, while serum IFN- γ levels were observed to be low. IL-4 level was found to be significantly higher in the nasal polyposis group with asthma. In terms of gene polymorphism, we found that ORMDL3 gene polymorphism is effective in etiopathogenesis in patients with eosinophilic nasal polyposis with a diagnosis of asthma. No gene polymorphism was observed in eosinophilic nasal polyposis and non-eosinopic nasal polyposis without a diagnosis of asthma.

Key words: Nasal polyposis, 17q21 polymorphism, interleukin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler	2
1.1.1 Burun Embriyolojisi	2
1.1.2 Nazal Kavitenin Anatomisi ve Kanlanması	3
1.1.2.1 Eksternal Burun Anatomisi	3
1.1.2.2 Kemik Piramid	4
1.1.2.3 Kıkırdak Piramid	4
1.1.2.4 Eksternal Burun Kanlanması.....	4
1.1.2.5 İnternal Burun Anatomisi.....	5
1.1.2.6 Nazal Septum	5
1.1.2.7 Nazal Septumun Kanlanması	6
1.1.2.8 Nazal Septumun Venöz ve Lenfatik Drenajı	7
1.1.2.9 Nazal Septumun İnnervasyonu	8
1.1.3 Lateral Nazal Duvar	8
1.1.4 Paranasal Sinüslerin Anatomisi	9
1.1.4.1 Maksiller Sinüsün Anatomisi	9
1.1.4.2 Etmoid Sinüsün Anatomisi	10

1.1.4.3 Frontal Sinüsün Anatomisi.....	10
1.1.4.4 Sfenoid Sinüsün Anatomisi.....	11
1.1.5 Nazal Kavitenin Histolojisi.....	12
1.1.5.1 Vestibül	12
1.1.5.2 Respiratuvar bölüm	12
1.1.5.3 Olfaktör bölüm	14
1.1.6 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi.....	14
1.2 Nazal Polipozis.....	15
1.2.1 Tanım ve Tarihçe	16
1.2.2 Epidemiyolojisi	16
1.2.3 Etiyolojisi.....	17
1.2.3.1 Anatomik Bozukluklar	17
1.2.3.2 Alerji	18
1.2.3.3 Kronik Lokal Enfeksiyonlar.....	18
1.2.3.4 Bronşiyal Astım ve Aspirin Duyarlılığı	18
1.2.3.5 Mukozal Temas	19
1.2.3.6 Genetik Faktörler	19
1.2.4 Nazal Polipozise Eşlik Eden Hastalıklar	20
1.2.5 Patogenez	20
1.2.6 Histopatoloji.....	21
1.2.7 Klinik Bulgular ve Tanısı	22
1.2.8 Tedavi Yaklaşımları.....	24
1.3 Sitokinler	25
1.3.1 İnterlökin 4 (IL-4).....	25
1.3.2 Gama İnterferon (IFN- γ).....	26
1.3.3 İnterlökin 5 (IL-5).....	26
1.3.4 İnterlökin 13 (IL-13).....	26

1.4 17q21 Polimorfizmi.....	27
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
2.1 Çalışma Grupları	32
2.2 Çalışma Şekli.....	33
2.2.1 Histopatolojik İnceleme	33
2.2.2 Genotipleme Analizi	34
2.2.3 Elisa Yöntemi	37
2.3 İstatistik Analizi.....	38
3. BULGULAR	39
4. TARTIŞMA	45
5. KAYNAKLAR.....	51
6. ÖZGEÇMİŞ.....	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Nazal polipozisin radyolojik evrelendirme sistemi	23
Tablo 2.	Nazal poliplerin endoskopik muayene sınıflaması.....	24
Tablo 3.	Genotiplenecek genler ve polimorfizmler	36
Tablo 4.	RT-PZR reaksiyon karışım.....	36
Tablo 5.	Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı	37
Tablo 6.	Çalışma grubu ile kontrol grubu hastalarının serum sitokin düzeyleri	42
Tablo 7.	ORMD3 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıkları.....	43
Tablo 8.	LRRC3C gen polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıkları.....	44



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Burun dış yapısının damarları	5
Şekil 2.	Nazal septumu oluşturan yapılar	6
Şekil 3.	Burun septumunun arterleri.....	7
Şekil 4.	Osteomeatal kompleks	9
Şekil 5.	Nazal kavitedeki epitelin histolojik yapısı	13
Şekil 6.	ORMDL3'ün etki mekanizması.....	29
Şekil 7.	Eozinofilik nazal polip histopatolojisi.....	33
Şekil 8.	Non-eozinofilik nazal polip histopatolojisi	34
Şekil 9.	Gruplar arasında serum IFN- γ düzeyinin karşılaştırılması.	39
Şekil 10.	Gruplar arasında serum IL-4 düzeyinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 11.	Gruplar arasında serum IL-5 düzeyinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 12.	Gruplar arasında serum IL-13 düzeyinin karşılaştırılması.....	41

KISALTMALAR LİSTESİ

ANH	: Ager nasi hücresi
ARS	: Akut rinosinüzit
ASA	: Asetil salisilik asit
ATF6	: Aktive edici transkripsiyon faktör 6
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ER	: Endoplazmik retikulum
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GSDM	: Gasmerdin
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IKZF3	: IKAROS Family Zinc Finger 1
IL	: İnterlökin
KRS	: Kronik rinosinüzit
LCL	: Lenfoblastoid hücre çizgileri
LRR3C	: Leucine rich repeat containing 3C
MAF	: Makrofaj aktive edici faktör
MHC	: Majör doku uygunluk kompleksi
NARES	: Alerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu
NP	: Nazal polipozis
NPKRS	: Nazal polipozisli kronik rinosinüzit
ORMDL3	: Orosomukoid like 3
RANTES	: Aktivasyon ile regüle olan eksprese ve sekrete edilen T hücresi
RNA	: Ribonükleik asit

SERCA	: Endoplazmik retikulum Ca ATPase
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SPT	: Serin palmitoil koenzim A transferaz
S1P	: Sfingozin-1 fosfat
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekroz faktörü
UPR	: Katlanmış protein tepkisi
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ZPBP2	: Zona Pellucida Binding Protein 2

1. GİRİŞ

Rinosinüzitler, burun ve paranasal sinüs mukozasını tutarak etki gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Semptomların süresine göre akut rinosinüzit (ARS) ve kronik rinosinüzit (KRS) olarak ikiye ayrılmaktadır. Semptomlar 12 haftadan kısa olursa ARS, 12 haftadan uzun sürerse KRS olarak tanımlanmaktadır. KRS’de yapılan endoskopik muayene ile nazal poliplerin gösterilmesi nazal polipozisli KRS adını almaktadır (1).

Nazal polipli kronik rinosinüzit (NPKRS), nazal mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Nazal mukoza sekretuar hiperplazi, skuamöz metaplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve fibrozis ile karakterize yapıdadır (2). Nazal polipozis gelişimiyle alakalı kesin bir teori bulunmamaktadır. Oluşumunda bazı faktörler suçlanmaktadır. Genel olarak bu faktörler şunlardır: Alerji, astım, kronik lokal enfeksiyonlar, aspirin intoleransı, genetik faktörler, Bernoulli fenomeni, mukozal temas ve nazal mastositoz (3). Nazal polipozis etiopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Nazal polip, nazal mukozanın hücreler tarafından istilası sonrası salınan mediyatör ve sitokinlere bağlı kronik inflamatuvar cevabın oluşması sonucu gelişir. Bu inflamasyona neden olan hücreler arasında en belirgin ve en çok olan hücre grubu eozinofillerdir. Nazal poliplerin yaklaşık %80’inde eozinofiller bulunur. Bu hücre grubunun yanında mast hücreleri ve fibroblastlar da nazal polip gelişiminde önemli rol oynar (4).

Atopik olan ve olmayan hastalarda nazal polipler farklı immünolojik özellik gösterir (5). Atopik olmayanlarda nazal polip dokusunda predominant hücre T helper (Th1) hücreleridir. Atopik hastalardan alınan poliplerde Th2 hücre ve eozinofil sayısı atopik olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Poliplerin eozinofilik özellik göstermesi Th2 hücre grubuyla ilişkili olarak bulunmuştur (5). Kromozomal bölge 17q12-q21, çocukluk çağı astımı ile ilişkili en iyi çoğaltılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) bölgelerinden birini barındırır. Astımla ilişkili 17q21 ortak polimorfizmleri, altı protein kodlayan geni içeren genomik bir aralığı tanımlamaktadır: IKAROS ailesi çinko parmak 3 (Aiolos) (IKZF3), zona pellucida bağlayıcı protein 2 (ZPBP2), gasdermin B (GSDMB), ormdl sfingolipid biyosentez düzenleyici 3 (ORMDL3), gasdermin A (GSDMA) ve 3C içeren losinden zengin tekrar (LRRC3C) (6).

ORMDL3’ün yüksek ekspresyonunun astım için daha yüksek bir risk verdiği yaygın olarak kabul edilmektedir (6). Bununla birlikte, insan solunum yolu epitel hücrelerinde IKZF3, GSDMA ve GSDMB proteinleri tespit edilirken, ZPBP2 bronşun glandüler

epitelinde çok düşük seviyelerde de olsa görülür (7). Bu nedenle, bu genlerin solunum yolu hastalığına yatkınlığa potansiyel katılımı tamamen göz ardı edilemez (8). Günümüzde nazal polipozis (NP) ile ilgili yapılan çalışmalarda etyopatogenezi araştırmak amacıyla genetik ve moleküler düzeyde çalışmalara yoğunlaşılmaktadır. Tedavide ise belirtilere değil, nedene yönelik tedavi yaklaşımı gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, 17q12-q21 lokusundaki ORMDL3 ve LRRC3C genlerinin eozinofilik ve non-eozinofilik nazal polipozisli kronik rinosinüzitte varyant analizini yapmak ve bu genlerin interlökin 4 (IL-4), interlökin 5 (IL-5), interlökin 13 (IL-13) ve interferon gama (IFN- γ) salınımı üzerine etkisini belirleyerek NPKRS etyopatogenezinde etkisini değerlendirmektir.

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Burun Embriyolojisi

Dört haftalık bir embriyoda ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen ve orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı görülebilir. Frontonazal çıkıntıdan da nazal septum, nazal çıkıntılardan da nazal kavite ve nazal mukoza gelişir. Gelişimin ilerlemesi sonucunda nazal çıkıntılardan invajinasyonla nazal girintiler meydana gelir. Nazal girintiler oral kavite ve nazofarinksten bukkonazal membranla ayrılır. Bukkonazal membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturur (9).

Nostriller maksiller çıkıntılarının lateral ve medial çıkıntılarla birleşmesiyle oluşur. Paranasal sinüslerin oluşumu yedinci haftadan itibaren başlar. Nazal yapıların kıkırdaklaşması ve kemikleşmesi 9-10'uncu haftadan itibaren başlar (9).

Lateral nazal duvardan oluşan çıkıntılardan birincisi maksillotürbinat çıkıntısıdır, oluşumu 7. haftada başlar. Bu çıkıntıdan inferior konka meydana gelir. Maksillotürbinat çıkıntısı üzerinde 8. haftada 5-6 çıkıntı meydana gelir. Bu çıkıntılar arasında girintiler bulunur. Daha sonra çıkıntılarının regresyon ve füzyonuyla 3-4 adet etmotürbinal çıkıntı oluşur. Birinci etmotürbinal çıkıntıdan agger nasi hücresi ve unsinat proçesi, ikincisinden orta konka ve üçüncüsünden üst konka oluşur. 4. ve 5. çıkıntılar kaybolmaz ise suprema konkayı oluştururlar. 1. girintiden infundibulum, hiatus semilunaris, orta meatus ve frontal reses oluşurken, 2. girintiden üst meatus, 3. girintiden suprema meatus gelişir (10).

Gelişimi ilk başlayan paranasal sinüs olan maksiller sinüs fetal hayatın 10. haftasında lateral nazal duvardan gelişir. Maksiller sinüs doğumda yaklaşık olarak 6-8 cm³ hacme sahip hava dolu boşluktur. 1. yılda orbita medial duvarı altında iken, 4. yılda

infraorbital kanal seviyesine ve 9. yılda sert damak seviyesine ulaşır (11).

Etmoid hücreler fetal hayatın 3. ayında lateral nazal duvardan meydana gelir. İkinci etmotürbinal çıkıntının ön tarafında anterior etmoid hücreler, arka tarafından ise posterior etmoid hücreler gelişir. Doğumda etmoid hücreler mevcuttur, pubertenin geç dönemlerine kadar pnömatize olurlar (11). Gelişimi en geç olan paranasal sinüs frontal sinüstdür. Fetal hayatın 4. ayında oluşmaya başlar. Frontal resesten meydana gelir. Doğumda görülmezler ve gelişimi 2 yaşından sonra olmaktadır. Radyolojik olarak 5-6 yaşlarında görülebilir ve gelişimini 20 yaşlarında tamamlar (12).

1.1.2 Nazal Kavitenin Anatomisi ve Kanlanması

Nazal kavite üst kısımda frontal sinüsler, altta oral kavite ve yan tarafında orbita ve maksiller sinüslerin lokalize olduğu alanda yerleşir. Nazal kavite septum adı verilen yapı ile iki parçaya bölünür. Nazal kavitenin medialinde septum, lateralinde ise paranasal sinüslerin havalanması ve drenajına katkıda bulunan konka ve meatuslar bulunur. Nazal kavitenin çatısını kemik ve kıkırdak yapı oluşturur ve şekil olarak çadırı andırır (13). Nazal kavite nazal, frontal, etmoid ve sfenoid kemiklerden oluşur. Çatıda kribriform lamina bulunur ve koku duyusuyla ilgili sinirler buradan geçer. Bu kısım olfaktor mukoza ile kaplıdır. Nazal kavitenin geri kalan kısmı respiratuar mukoza ile kaplıdır ve bu mukoza mukus ve antibakteriyel enzim salgılayan silyalı epitel içerir. Oral kavite ile nazal kavite önde maksillanın palatin çıkıntısı ve arkada palatin kemiğin horizontal çıkıntısı ile birbirinden ayrılır. Nazal kavite arkada koana ile farenkse, önde burun delikleriyle dışarı açılır (14).

1.1.2.1 Eksternal Burun Anatomisi

Eksternal burun, kemik ve kıkırdak çatıdan oluşan üçgen piramide benzeyen bir yapıdır. Kemik ve kıkırdak çatı üzerinde kaslar ve süperfisyal muskuloaponevrotik sistem ve cilt yer almaktadır. Piramidin tepesi burun radiksine, tabanı burun deliklerine uyar. Piramidin yan duvarları nazal kemik ve triangüler kartilajlar tarafından oluşturulur. Yan duvarlar orta hatta birleşir ve burun sırtını (dorsum) oluşturur. Burun ucu nazal tip olarak isimlendirilir (15).

1.1.2.2 Kemik Piramid

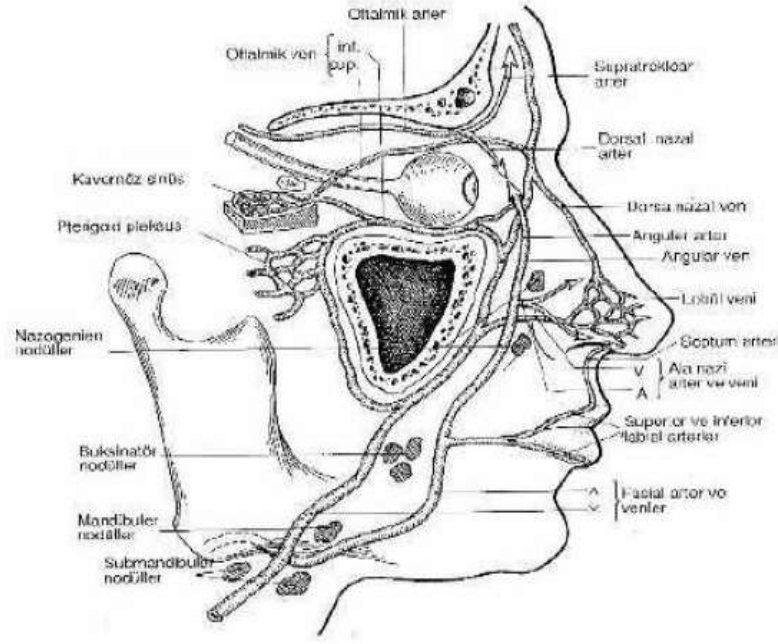
Burun iskeletinin üst 1/3 bölümünü oluşturur. Ortada iki adet nazal kemik, yanlarda maksiller kemiğin prosesus frontalis ve frontal kemiğin prosesus maksillaris ve tabanda maksiler kemiğin spina nazalis anteriorundan oluşur (15).

1.1.2.3 Kıkırdak Piramid

Kıkırdak çatı üst lateral kartilajlar, alar kartilajlar, septal kartilaj ve aksesuar kartilajlardan oluşur. Üst lateral kartilaj, maksillanın frontal çıkıntısının medial kısmına ve nazal kemiklerin medial yüzüne sıkı fibröz dokular ile yapışan ve kabaca üçgen şeklinde olan yapıdır. Kranial uçta nazal kemiğin altında sonlanır ama anatomik olarak devamı değildir. Yaklaşık olarak 2,7 mm kadar nazal kemiğin altına girer. Dorsal septuma yapışır ve kaudal septum kısmına doğru ayrışır. Üst lateral kartilaj kaudal kısımda genelde alar kartilajların kranial kısımlarının altına doğru girer (16). Burun alt 1/3 bölümündeki kıkırdaklara alt lateral yahut alar kartilaj adı verilir. Bu kartilajlar burun tipinin şeklinden büyük oranda sorumludurlar. Alar kartilajlar medial, intermedial ve lateral krus olarak 3 kısma ayrılmıştır. Medial kruslar birleşerek kolumellayı oluşturur. Medial kruslar distal uçta dışarıya doğru dönüş yapar ve birbirinden uzaklaşır. Alar kıkırdağın en büyük kısmı lateral krustur. Lateral kruslar lobülün üst yan biçimini belirleyen yapılardır (17).

1.1.2.4 Eksternal Burun Kanlanması

Arteryel beslenme a.karotis eksterna ve internanın dallarından olmaktadır. Karotis eksternanın fasiyal dalı ve karotis internanın oftalmika dalı tarafından arteryel beslenme olur. Fasiyal arter, labial süperior dalını verdikten sonra angüler arter adını alır (18) (Şekil 1).



Şekil 1. Burun dış yapısının damarları

Angüler arter lateral nazal dalları aracılığıyla dorsum ve burun yan kısımlarını besler. Labial süperior arter burnun alar kısmını besler. Oftalmik arterin dalı olan dorsalis nasi burnun dış üst kısmını besler.

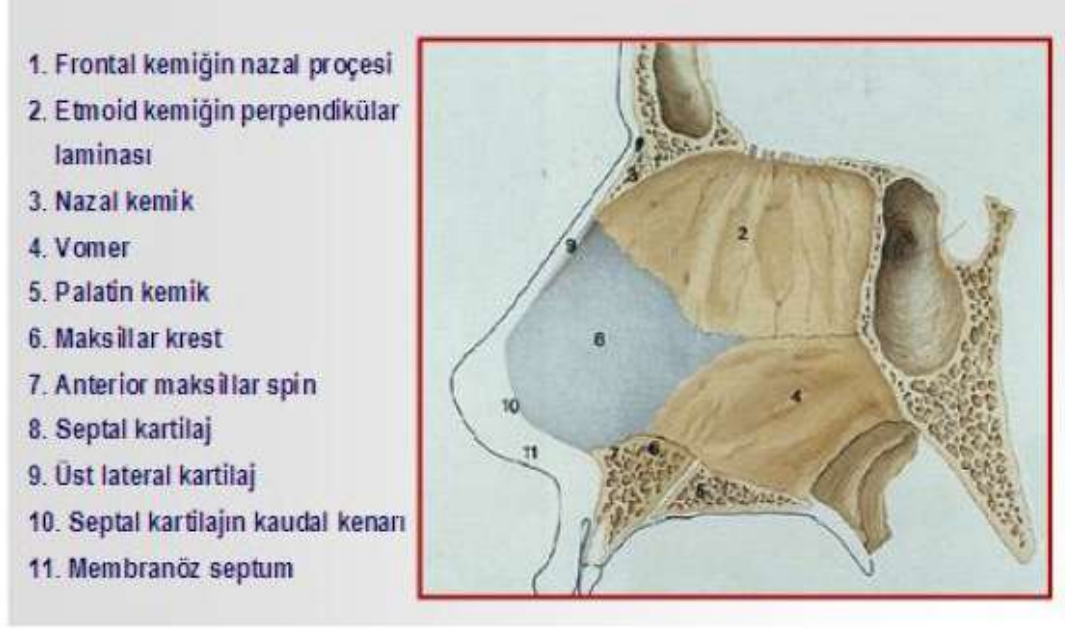
Eksternal burun yapılarının venöz dolaşımı fasiyal ve angüler ven ile vena jugularis internaya doğru gerçekleşmektedir. Lenfatik drenaj submandibuler ve parotis lenf nodları ile juguler zincire olur (19) .

1.1.2.5 İnternal Burun Anatomisi

Nazal kavite tavan, taban, septal duvar ve lateral duvar olmak üzere dört kısımdan oluşur. Septum kaviteyi ortadan ayıran yapıdır (19) .

1.1.2.6 Nazal Septum

Nazal septum septal kartilaj (quadrangüler) kartilaj, etmoid kemiğin perpendiküler laminası, vomer, maksiller krista ve premaksilladan meydana gelmektedir (20) (Şekil 2).



Şekil 2. Nazal septumu oluşturan yapılar

Nazal Septumu Oluşturan Yapılar

1. Membranöz septum ve kolumella
2. Septal kıkırdak
3. Kemik Septum
 - a. Vomer
 - b. Etmoid kemiğin perpendiküler laminası
 - c. Maksiller, palatal ve sfenoid kemiğin nazal kristası

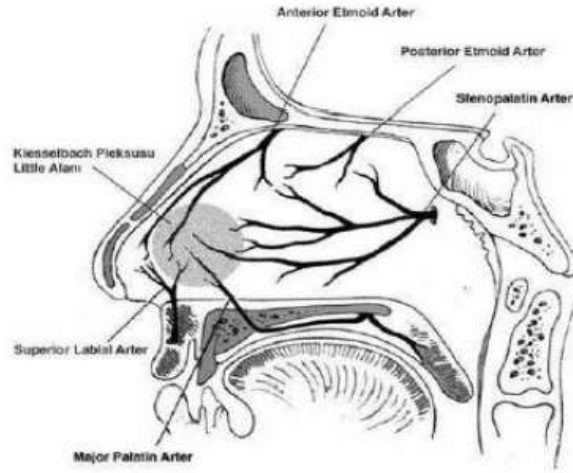
1.1.2.7 Nazal Septumun Kanlanması

Septumun kanlanması, internal ve eksternal karotid arterlerin dalları tarafından sağlanır.

1. İnternal karotid arter dalları
 - a. Anterior etmoid arter
 - b. Posterior etmoid arter
2. Eksternal karotid arter dalları
 - a. Sfenopalatin arter
 - b. Majör palatin arter
 - c. Süperior labial arter

Oftalmik arter, fissura orbitalis süperiordan orbitaya giren internal karotid arterin bir dalıdır. Orbitada anterior ve posterior etmoid dalları verir. Bu dallar ön kranial fossaya gelir ve kribriform plate'i geçerek nazal kaviteye ulaşır. Anterior etmoidal arter burun lateral duvarı ile septumun ön üst kısmını beslerken, posterior etmoid arter septumun arka üst kısmını ve üst konkayı besler (21). Eksternal karotid arterin maksiller dalından sfenopalatin arter kaynaklanır. Bu arter sfenopalatin foramenden nazal kaviteye girer ve septumun posterior kısmını ve lateral duvarını besler. Eksternal karotid arterin dalı olan internal maksiller arter, pterigopalatin fossa içinde desendan palatin arter dalını verir. Desendan palatin arter majör ve minör palatin arter dallarını verir. Foramen insisivumdan geçen majör palatin arter septumun alt kısmını besler. Süperior labial arter fasial arterin dalı olup septumun ön alt kısmını besler (21).

Septumun anterior kısmında Little alanı ya da Kisselbach pleksusu olarak adlandırılan kısmın beslenmesini anterior etmoidal arter, majör palatin arter, sfenopalatin arter ve süperior labial arter yapar. Burun kanamalarının %90'undan sorumlu olan anastomozu oluştururlar (22) (Şekil 3).



Şekil 3. Burun septumunun arterleri

1.1.2.8 Nazal Septumun Venöz ve Lenfatik Drenajı

Anterior fasiyal ven aracılığıyla nazal septumun ön kısmının venöz drenajı eksternal ve internal juguler venlere olur. Nazal kavitenin üst kısmının venleri etmoidal ven ve oftalmik ven aracılığıyla kavernoöz sinüse, arka kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığıyla pterygoid pleksusa gerçekleşir (19).

Nazal kavitenin ön kısmının lenfatik drenajı submental ve submandibular lenf nodlarına, arka kısmının lenfatik drenajı retrofarengeal ve servikal lenf nodlarına gerçekleşir (19).

1.1.2.9 Nazal Septumun İnnervasyonu

Anterior etmoid sinir, anterior süperior alveolar sinir, nazopalatin sinir septumun innervasyonunda görev alır. Olfaktor sinir ise koku duyusunu taşımaktadır (19).

1.1.3 Lateral Nazal Duvar

Lateral nazal duvarda bulunun en önemli oluşum konkadır. Alt, orta ve üst konka olmak üzere 3 adet bulunur, nadiren supreme denilen dördüncü konka da bulunabilir (23). Supreme, üst ve orta konkalar etmoid kemiğin parçası iken, alt konka ayrı bir kemiktir (24). Konkaların havayı ısıtma, nemlendirme, filtre etme ve hava akımını regüle etme gibi işlevleri bulunur (24). Konkaların altında aynı isimli meatusları bulunur. Üst meatusa posterior etmoid hücreler drene olur (25). Orta konkanın üst tarafta yapıştığı yerde agger nasi hücresi (ANH) denilen çıkıntı görülür. Orta konka üst tarafta kafa tabanına, arka tarafta lamina papriseaya yapışır. Lamina papriseaya yapıştığı yer bazal lamella adını alır ve etmoid hücreleri anterior ve posterior diye ikiye ayırır (25). Orta meatusa maksiller, frontal ve anterior etmoid hücreler açılır (26).

Unsinat proçes hilal şeklinde bir görünüme sahip sagittal yerleşimli bir yapıdır. Posterior kenarı serbesttir ve kemik bağlantısı yoktur. Unsinat proçesin posterior kenarının arkasında hiatus semilunaris yer alır. Arka alt tarafta alt konkaya, önde ve üstte maksillanın etmoid çıkıntısına, lakrimal kemiğe, kafa tabanına veya lamina papriseaya yapışır (25). Unsinat proçes nadiren tamamen lamina papriseaya yapışır ve infundubulum kör kese şeklinde sonlanır ve resesus terminalis adını alır (25). Unsinat proçesin yan tarafında maksiller sinüs ostiumu ile infundubulum yer alır. İnfundubulum etmoid sinüslerin hiatus semilunaris bağlantısını sağlar. Hiatus semilunaris maksiller, frontal ve anterior etmoid hücrelerin ortak drenajının olduğu yerdir (23,24). Osteomeatal ünite; maksiller, frontal ve anterior etmoid sinüslerin drenaj ve ventilasyonu için ortak olarak sonlandıkları fonksiyonel bir yoldur. Maksiller sinüs ostiumu, infundubulum, hiatus semilunaris ve orta meatustan oluşur. Unsinat proçes, etmoid bulla ve orta konka tarafından sınırlandırılır (26) (Şekil 4).



(yıldız-etmoid bulla, noktalı çizgi-orta meatus, üçgen-orta konka, kalın ok-maksiller sinüs ostiumu, çizgi-infundibulum, yarım ay-hiatus semilunaris, ince ok-unsinat proçes)

Şekil 4. Osteomeatal kompleks

Alt konka naresten başlayıp koanaya kadar uzanan en geniş konkadır ve alt tarafında alt meatus yer alır. Alt meatusa nazolakrimal kanal açılır (27).

Konkalarla birlikte lateral nazal duvar ve septumun kanlanması sfenopalatin forameninden çıkan maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arter sağlar. Nazal kavitenin afferent lifleri trigeminal sinirden, efferent sempatik lifleri kan damarını takip ederken, efferent parasempatik lifleri Vidian sinirden kaynaklanır (23).

1.1.4 Paranasal Sinüslerin Anatomisi

1.1.4.1 Maksiller Sinüsün Anatomisi

Maksiller sinüs respiratuvar mukozayla kaplıdır ve oral kavite, nazal kavite, pterigopalatin fossa, infratemporal fossa ve orbitayla komşuluğu bulunur (28). Maksiller sinüs en geniş olan paranasal sinüştür ve doğumdan sonra iki büyüme dönemi geçirir. Bunlar doğumla 3 yaş arası ve 7-18 yaş arası dönemdir. Ön duvarını maksillanın facial yüzü, arka duvarını medialde pterigomaksiller ve lateralde infratemporal fossa, tabanını sert damak ve alveolar çıkıntı oluşturur. Maksiller sinüsün çatısını orbita tabanı oluşturur, burada infraorbital damar sinir paketi yer alır. İnfraorbital foramen, infraorbital kenarın

yaklaşık 1 cm altında yer alır. İnfraorbital etmoid hücre ya da haller hücresi orbita tabanında yer alır (29).

Maksiller sinüsün arteriyel beslenmesi infraorbital, sfenopalatin arterin lateral dalları, majör palatin ve alveolar arterler tarafından olurken, venöz drenaj anteriorda fasiyal vene, posteriorda pterigoid pleksus ve internal jugular vene olur. İnnervasyonu ise anterior süperior, orta süperior ve posterior süperior alveolar sinirler tarafından sağlanır (23).

1.1.4.2 Etmoid Sinüsün Anatomisi

En kompleks hücre yapısına sahip olan paranasal sinüs olan etmoid sinüs doğumda az sayıda hücreye sahipken, yetişkin bir insanda bu sayı 15'i geçebilir (29). Etmoid kemik beş ayrı bölümden oluşur bunlar; krista galli, kribriform lamina, perpendiküler lamina ve çift taraflı etmoid hücreleri içeren etmoidal labirentlerdir (23). Bazal lamella ile etmoid hücreler anterior ve posterior diye iki gruba ayrılır. Bazal lamella etmoid hücreleri anatomik olarak ayırmakla beraber onların drenaj yollarını oluşturmada da görev görür. Etmoid bulla bazı kaynaklarda orta grup hücre olarak değerlendirilmiştir. Anterior grup hücreler küçük hacme sahip iken, posterior grup hücreler daha geniş hacme sahiptirler. Etmoid kemik içinde olanlarına intramural, dışında yer alanlarına ise ekstramural etmoid hücre adı verilir (25). Agger nasi hücresi, supraorbital hücreler, orta konka, üst konka ve unsinat proçeste görülen hücreler, Haller hücresi, Onodi hücresi ekstramural hücreleridir (30). Etmoid sinüsün beslenmesi oftalmik artere ait etmoidal arterlerden sağlanırken, venöz drenaj süperior oftalmik ven ya da pterigopalatin pleksus tarafından sağlanır (23).

1.1.4.3 Frontal Sinüsün Anatomisi

Frontal sinüs doğumda mevcut değildir ve radyolojik olarak anterior etmoid hücrelerden ayırt edilemez. Gelişimi iki yaşından itibaren başlar ve pnömatizasyonun önemli miktarı erken adölesan dönemde gerçekleşir. Gelişimi ergenliğin geç dönemlerinde tamamlanır (29). Frontal sinüsün anterior duvarını agger nasi hücresi, lateral duvarını medial orbital duvar, medial duvarını orta konka, arka duvarını bazal lamella, arka üst duvarını anterior etmoid hücreler meydana getirir. Sinüsün drenajı frontal reses yoluyla gerçekleşir (31). Kuhn tarafından frontal hücreler dört tipe ayrılmışlardır (32). Bunlar;

I. Bu hücreler tek olup ANH'nin üzerinde fakat frontal sinüs tabanının altında bulunan hücreler

II. ANH'nin üzerinde sıralanmış ve frontal sünüse ilerleyebilen hücreler

III. Frontal resesten frontal sinüse uzanan tek ve büyük hücreler

IV. Frontal sinüsün içinde ayrı ve tek olan hücreler

Frontal sinüsün arteryel kanlanması etmoidal ve supraorbital arterler tarafından gerçekleşirken, venöz drenajı ise supraorbital ve süperior oftalmik venle meydana gelir. İnnervasyonu ise trigeminal sinire ait frontal sinirin supraorbital dalı tarafından sağlanır (23).

1.1.4.4 Sfenoid Sinüsün Anatomisi

Sfenoid sinüs, sfenoid kemik gövdesinde yer alan boyut ve şekil olarak değişiklik gösteren bir sinüstdür. Bir veya daha fazla vertikal septum ile sfenoid sinüs sağ ve sol bölümlere ayrılır. Septum nadiren orta hatta yerleşir (33). Doğumda sfenoid sinüs en fazla 2 mm boyutunda görülebilir ve genelde 3 yaşına kadar boyutunda değişiklik meydana gelmez. Sinüs pnömatizasyonu 3 yaşında başlar, 7 yaşında sella tursikaya ulaşır. 12 yaşında gelişimini tamamlar ve ortalama 7,5 mm hacme ulaşır. Sfenoid sinüsün 10 yaşından sonra görülmemesi bir patolojiyi düşündürür (33). Sfenoid sinüs pnömatizasyonuna göre konkal, presellar ve sellar olmak üzere sınıflandırılır (34).

I. Konkal tip: Sellanın alt tarafında herhangi bir pnömatize kavite içermeyen blok halinde kemik olması

II. Presellar tip: Pnömatizasyonun perpendiküler planda sellayı geçmemesi

III. Sellar tip: En yaygın görülen tiptir. Pnömatizasyonun sellanın altında sfenoid kemiğin gövdesi boyunca olması ve bazen klivusa uzanması

Sfenoid sinüs drenajı orta meaya olur ve drenajı mukosilier aktiviteyle gerçekleşir. Drenaj sfenoetmoidal reses vasıtasıyla üst meatusa gerçekleşir. Sfenoid sinüs çatısını anterior kranial fossa, optik kiazma oluşturur. Lateral duvarını orbital apeks, orbital kanal ve internal karotid arterin de içinde bulunduğu kavernöz sinüs oluşturur. Posteriorunda klivus, baziller arter ve inferiorunda nazofarenks yer alır. Bu nedenle cerrahisinde komplikasyonlar oluşabileceği için kritik öneme sahiptir. Sfenoid sinüs hacmi artarsa

internal karotid arter, vidian sinir, optik sinir ve sfenopalatin genglionu içine dahil edebilir (23).

1.1.5 Nazal Kavitenin Histolojisi

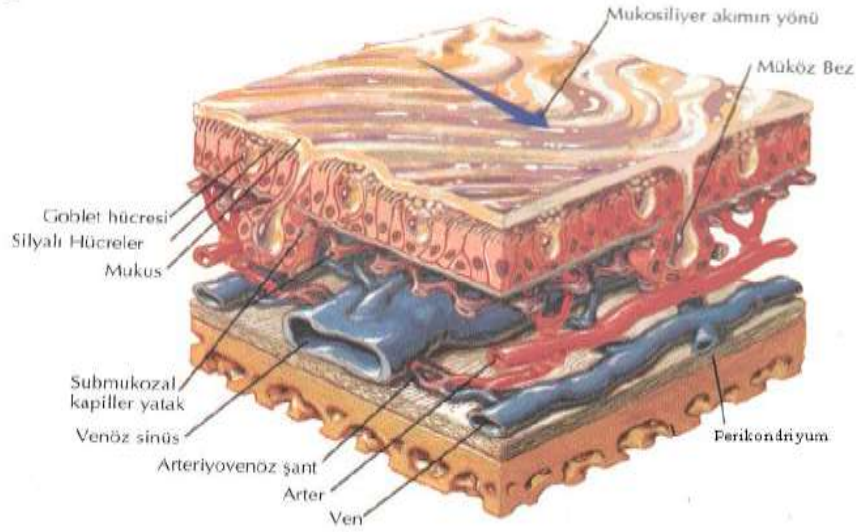
Nazal kavite solunum sisteminde görev alan iletili sistemin ilk parçasıdır. Nazal kavite vestibül, respiratuvar ve olfaktör bölüm olmak üzere üç kısımdan oluşur (35).

1.1.5.1 Vestibül

Burunun dış yüzeyini örten deri vestibüllerin anterior kısmına kadar uzanan yağ ve ter bezleri ile kalın kıllara (vibrassae) sahip kıl folliküllerini içerir. Bu bölgede epidermis keratinize değildir. Burada bulunan kalın kıllar büyük partiküllerin nazal kaviteye girişini engeller. Böylece solunan hava içerisindeki partiküllerin ilk eliminasyona uğraması gerçekleşir. Dermis kollajen lif demetleri aracılığıyla hiyalin kartilajın perikondriyumuna tutunur ve burun kanatlarına destekleyici işlev görür. Vestibülün derin kısımlarında epitel incelerek psödostratifye epitelyum halini alır ve burada sebace bez yapısı bulunmaz (36).

1.1.5.2 Respiratuvar bölüm

Bu bölüm nazal kavitenin geniş bir kısmını oluşturur ve solunum mukozası ile örtülüdür. Bu mukoza bazal lamina üzerine oturmuş yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitelyum ve altındaki lamina propriadan oluşur. Yalancı çok silyalı epitelde goblet hücreleri bulunmaktadır. Bu epitelde ayrıca bazal hücreler de yer almaktadır. Bazal hücreler diğer hücre tiplerine dönüşebilen stem hücreleridir. Epitel içerisinde ayrıca fırçamsı ve küçük granül hücreleri (Kulchitsky hücreleri) de bulunmaktadır. Silyalı hücreler yüzeylerinde kinosilya bulunan prizmatik hücrelerdir. Bu hücrelerin boyları birbirinden farklıdır. Bu yüzden nukleus seviyeleri farklı görünür. Bu yapı nedeniyle epitel yalancı çok katlı olarak isimlendirilmiştir. Silyalı hücrelerin yüzeyinde yer alan kinosilyumlar tek yönde hareket eder ve havadaki partiküller dışarı atılır. Goblet hücreleri mukus salgılayarak epitel yüzeyini yumuşatır ve korur. Fırçamsı hücreler afferent sinir lifleri ile temas kuran duyu reseptörleridir. Kulchitsky hücreleri nöroendokrin sisteme ait hücrelerdir (36) (Şekil 5).



Şekil 5. Nazal kavitedeki epitelin histolojik yapısı

Epitel ile altındaki fibröz bağ dokusunu (lamina propria) birbirinden ayıran bölüm bazal laminadır. Lamina propriada müköz ve seröz bezler bulunmaktadır. Lamina propria, nazal kavite duvarında bulunan kemik/kıkırdağa ait periosteum ya da perikondriyum ile kaynaşır. Bu yüzden burun müköz membranı mukoperiosteum yahut mukoperikondrium (Schneiderian membranı) olarak adlandırılır. Lamina propriada kollajen ve elastik liflerin dışında fibroblast, makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri ve granüler lökositler bulunur (36).

Lamina propriada arteriovenöz anastomozların yaygın olduğu vasküler pleksus bulunmaktadır. Konkalar üzerinde kavernöz veya erektil doku olarak adlandırılan yüzeysel venöz pleksus bulunur. Özellikle inferior konka üzerinde bulunur. Kavernöz sinüsler alınan havanın ısıtılmasında görev almaktadır. Bu işlevler otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir ve kontrol edilir (36). Solunum epitelyum yüzeyi mukus tabakası ile örtülüdür. Lamina propriada bulunan goblet hücrelerinden salgılanan materyal yüzeyde koruyucu ve kaygan bir yapı oluşturur. Bunlar müköz bezlerin fonksiyonlarıyla gerçekleşir. Seröz bezlerdeki sekresyon ise mukozayı havanın kurutucu etkisinden korur. Epiteldeki silyalar mukusu nazofarenkse doğru hareket ettirir. Bu salgı böylece ya yutulur ya da dışarı atılır (36).

1.1.5.3 Olfaktör bölüm

Nazal kavitenin tepesinde nazal septum ve üst konkalara da uzanan koku reseptörlerini içeren bir bölüm mevcuttur. Burası olfaktör bölüm olarak adlandırılır. Bu epitel goblet hücrelerini içermeyen yalancı çok katlı epiteldir. Epitel altında belirgin bir şekilde bazal membran bulunmaz. Yapısında olfaktör hücreler, fırçamsı hücreler, destek hücreler ve bazal hücreler olmak üzere dört farklı hücre tipi bulunur (36).

1.1.6 Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Nazal kavite ve paranasal sinüslerin başlıca fonksiyonları şunlardır (37):

-Fonetik: Rezonansın sağlanması

-Solunum: Nemlendirme, basınç değişikliklerine karşı tamponlama, lokal immünolojik savunma

-Koku: Olfaktör mukoza içermesi, stimülasyon için hava rezervuarı olması

-Statik: Kafanın ağırlığını azaltması

-Mekanik: Travmalara karşı koruma

-Termal: Isı yalıtımı

Solunum Fonksiyonu

Başlıca fonksiyonları şunlardır:

1. Hava yolunun iletilmesi
2. Havanın nemlendirilmesi
3. Solunan hava ısısının düzenlenmesi
4. Filtrasyon
5. Vücut ısısının kısmi kontrolü
6. Silier fonksiyon ve nazal sekresyon
7. Nazal direnç

7. Alveolar ventilasyonda hava sağlanması için mekanik negatif feedback (37).

Burunun asıl görevi solunan havanın akciğerlere yeterli basınç, ısı, temizlik ve nemde iletilmesini sağlamaktır. Fizyolojik olarak nazal yol ile dakikada 6 litre civarında hava alışverişi yapılır. Ventilasyon dakikada 50-70 litreye kadar artırılabilir ama daha yüksek seviyelerde oral solunum da devreye girer. İnspirasyon ile burundan geçen hava akımı yüksek hızlıdır ve internal nazal valvden geçer. Bu akıma laminar akım denilir. Hava nazal kavitede konka yüzeylerine çarparak hızı azalır. Bu yavaş akım türbülant akımdır. Türbülant akım sayesinde hava ile nazal mukoza arasında ısı ve metabolik değişiklikler daha kolay gerçekleşir. Laminar akım ile türbülant akım oranı arasında dengenin olması solunan havanın ısınması, temizlenmesi ve nemlendirilmesini sağlar. Böylece nazal mukoza için uygun fiziksel şartlar da sağlanmış olur. Burun, total hava yolu direncinin yaklaşık olarak yarısını sağlar. Bu direnci burunda üç farklı bölge oluşturur. Bunlar nazal vestibül, nazal valv ve nazal kavitedir. Vestibülde bu dirence katkı veren en önemli yapılar kartilajlardır. Genel olarak hava yolu direncine en fazla katkıda bulunan bölge ise nazal valv bölgesidir (38).

1.2 Nazal Polipozis

Nazal polipli kronik rinosinüzit, nazal mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Nazal mukoza sekretuar hiperplazi, skuamöz metaplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve fibrozis ile karakterize yapıdadır (2). Nazal polipozis gelişimiyle alakalı kesin bir teori bulunmamaktadır. Oluşumunda bazı faktörler suçlanmaktadır. Genel olarak bu faktörler şunlardır: Alerji, astım, kronik lokal enfeksiyonlar, aspirin intoleransı, genetik faktörler, Bernoulli fenomeni, mukozal temas, nazal mastositoz (3).

Nazal polipozis etiopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Nazal polip, nazal mukozanın hücreler tarafından istilası sonrası salınan mediyatör ve sitokinlere bağlı kronik inflamatuvar cevabın oluşması sonucu gelişir. Bu inflamasyona neden olan hücreler arasında en belirgin ve en çok olan hücre grubu eozinofillerdir. Nazal poliplerin yaklaşık %80'inde eozinofiller bulunur. Bu hücre grubunun yanında mast hücreleri ve fibroblastlar da nazal polip gelişiminde önemli rol oynar (4). Poliplerden alınan örneklerde yapılan çalışmalarda özellikle immünoglobulin E (IgE)'nin artmış olduğu gösterilmiştir (39).

Atopik olan ve olmayan nazal polip hastalarında farklı immünolojik özellik mevcuttur (5). Atopik olmayan nazal polip dokusunda predominant hücre Th1 hücreleridir. Atopik hastalardan alınan poliplerde Th2 hücre ve eozinofil sayısı atopik olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Poliplerin eozinofilik özellik göstermesi Th2 hücre grubuyla ilişkili olarak bulunmuştur (5). Nazal poliplerin klinik tedavisinde eozinofilik infiltrasyon derecesi ve sitokinler önemli yer tutar (40).

1.2.1 Tanım ve Tarihçe

Nazal polip, doktor ve hasta adının (hasta, Kral Sahura; doktor, Ni-Ankh Sekhmet) bulunduğu, geçmişi Eski Mısır dönemine dayanan en eski hastalık olarak bilinir (41, 42). Polip yunanca kökenli bir kelime olup (poly: çok; pous: ayaklı) ‘çok ayaklı’ anlamına gelir (43). Polip, soluk renkli, ödemli, düzgün yüzeyli, mukozal kese tarzındaki kitleleri tarif eden bir terimdir (41). 3000 yıl önce, polipektomi yapmak için Hindistan’da küretler üretilmiş, 2500 yıl önce ise Hipokrat (M.Ö. 460-370) zamanında medikal tedavi ve polipektomi teknikleri tanımlanmıştır. Hipokrat, etmoid sinüslerdeki patolojiyi tanımlamak amacıyla polip kelimesini kullanmıştır (44). Poliplerin yapıları hakkında 1882 yılında Zuckerkandl bilgi vermiştir (45). 1896 yılında Hajek, vasküler konjesyonun ve mukozal eksudanın nazal polip gelişiminde önemli rol oynadığını savunmuştur (46). Nazal polipozis etiyopatogenezinde kronik sinüzitin rolü olduğunu 1925 yılında Hirsch bildirmiştir (47). NP etiyolojisinde alerjinin önemime ilk deyinenler Kern ve Schemk (1933) tir (48). Eski Yunan medeniyetinde ve Avrupa’da Rönesans döneminde nazal polipozis tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur (44). İbni Sina, polipleri bugün kullandığımız aletlere benzeyen araçlarla çıkarmış ve tedavi etmiştir. İbni Sina, polip tedavisinde kokular ve yapraklar da kullanmıştır (49). Nazal polip cerrahisi Messerklinger’in (1967) modern endoskopik cerrahi yöntemleri geliştirmesi ve görüntüleme sistemlerinin ilerlemesiyle daha güvenilir hale gelmiştir. Bu gelişmelerle birlikte nazal polip tanımı, etiyopatogenezi, medikal ve cerrahi tedavisinde etkin değişiklikler olmuştur (50).

1.2.2 Epidemiyolojisi

Yapılan çalışmalara göre nazal polipozisin toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak %1-4’dür (51). Tos ve Larsen (52) yaptığı çalışmalarda nazal polipozisin toplumda

beklenenden daha sık görüldüğünü savunmuşlardır. Gerçek insidansı tahmin etmenin zor olmasını, boyutlarının çoğunlukla küçük olmasına ve belirti vermemelerine bağlamışlardır. Küçük poliplerinin saptanmasında endoskopinin kullanımı ile birlikte artış gösterilmiştir (42). Erbek ve ark. (53), Türk toplumu üzerinde yaptığı çalışmada polip prevalansı %2,7 olarak saptamışlardır. Genetik ve ırksal faktörler gibi etiyolojik nedenler de nazal polip insidansının farklı olmasına neden olabilmektedir (53).

Nazal polipler iki yaşından sonra her yaşta görülebilir ama on yaşından önce görülmeleri (%0,1) nadirdir. Sıklıkla 3. ve 4. dekadlar arasında ve erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülmektedir (51, 54).

1.2.3 Etiyolojisi

Nazal polip etiyojisi ve patogenezi sürekli tartışma konusu olmuştur. İleri sürülen hipotezlerden hiçbiri genel kabul görmemiş ve kesinlik kazanmamıştır. Bu yüzden nazal polip etiyojenezinde birçok faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Etiyojide kronik lokal enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, aerodinamik faktörler, immünolojik faktörler, anormal vazomotor cevap, aile öyküsü ve genetik yatkınlık, otonomik fonksiyon bozukluğu gibi faktörler rol oynamaktadır (53). Bu faktörler genel olarak solunum yolu epitelyum hücrelerinin proliferasyonuna, kronik inflamasyonuna, stromal ödeme, lenfosit ve eozinofilik granülositlerin infiltrasyonuna ve sonuç olarak polip oluşumuna yol açar. Değişik etiyolojik ajanlara karşı tek tip yanıt olarak gelişen nazal polipler sistemik bozuklukların lokal göstergesi olarak kabul edilir (42).

1.2.3.1 Anatomik Bozukluklar

Nazal polipoziste polipler genellikle orta meatustaki hücrelerden köken alırlar. Anatomik varyasyonlar osteomeatal kompleksi daraltarak polip oluşumuna zemin hazırlar. Bu anatomik varyasyonlar: agger nasi hücresi, konka bülloza, paradoks orta konka, aşırı pnömotize bulla, eğri unsinat çıkıntı olarak gibi sıralanabilir (41). Nazal kavitede bir darlık sonucunda, hava basıncı bu bölgenin arkasına düşmekte, mukoza emilerek o bölgeye doğru çıkıntı oluşturmaktadır. Buna Bernoulli fenomeni denilir. Bu kısımdaki mukoza zamanla kalınlaşır ve polip oluşumuna neden olmaktadır (42).

1.2.3.2 Alerji

Alerji prevalansının yapılan çalışmalarda nazal polipli hastalarda %10-64 arasında olduğu gözlenmiştir (55). Alerjisi olan hastalarda ise nazal polip insidansı %5'ten azdır. Nazal polip etiolojisinde alerjinin olabileceği görüşünü destekleyen durumlar şunlardır: Hastalardan alınan mukoza örneklerinde %80-90 oranında eozinofil hakimiyetinin olması, alerjik rinit semptomlarının birlikte görülmesi, astım ile birliktelik göstermesidir (48, 55). Nazal polipozis, astım ve alerjik rinitlerin ortak özelliği mukozal infiltrasyon sonucu eozinofil, mast hücreleri ve lokal IgE düzeyinin artmasıdır (56).

1.2.3.3 Kronik Lokal Enfeksiyonlar

Nazal polipozisli hastalarda kronik burun enfeksiyonlarına sık rastlanır. Bu kronik lokal enfeksiyonların %50'den azında aerobik/anaerobik bir bakteri rapor edilmiştir (41, 54). En sık tespit edilen patojenler; *Beta Hemolitik streptokok*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pnömoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori* ve *Bacteroides fragilis'dir* (54,57). Yapılan çalışmalar virüslerin polip oluşumuna neden olabileceğini desteklemektedir. Bu virüsler *Adenovirüs*, *Epstein-Barr virüs*, *Herpes simpleks* ve *Human papilloma* virüslerdir (41, 58). Alerjik fungal sinüzitlerle nazal polipozis arasında da ilişki mevcut olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Penicillium sp* gibi mantarlar tespit edilmiştir (59, 60).

1.2.3.4 Bronşiyal Astım ve Aspirin Duyarlılığı

Nazal polipozisli hastalarda aspirine karşı hassasiyet sıklıkla görülmektedir (61). Aspirin siklooksigenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin E2'nin azalmasına neden olur. Bunun sonucunda lökotrien üretimi artar ve aspirin duyarlılığının buna bağlı geliştiği düşünülmektedir (41, 62). Aspirin duyarlılığı prevalansı nazal polipli hastalarda (63) %15-36 olarak bildirilir. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada aspirin duyarlılığı %0,35 olarak bildirilmiştir (64). Astım ile nazal polip arasında da güçlü bir bağ vardır. Astımla birlikte nazal polip olgularında IL-5 reseptörünü kodlayan genin baskılandığı gösterilmiştir (65). Astımlı hastaların yaklaşık %7-13'ünde polip tespit edilmiştir (51, 65). Buna rağmen nazal

polipozis hastalarının 1/3'ünde astım tespit edilmiştir (66). Samter triadı (ASA Triadı veya ASA sensitif astım), nazal polipozisin aspirin duyarlılığı ve astım ile birlikte seyretmesi olarak tanımlanır (67). Samter sendromunda hastalar ilk olarak kronik sinüzit tanısı alırlar, beş-on yıl içerisinde aspirinin tetiklediği astım gelişir. Son olarak nazal polipozis hastalığı ortaya çıkar (68). Aspirin duyarlılığı olan astım hastalarında nazal polip prevalansı %60'tan yüksek iken, aspirin duyarlılığı olmayan hastalarda prevalans %7'den azdır (51).

1.2.3.5 Mukozal Temas

Polip oluşumunu uyaran faktörler arasında basınç yer almaktadır. Nazal kavitede basınç noktalarında mukozanın teması ile polip oluştuğu gözlenmiştir (69). Etmoid sinüs gibi dar olan bölgelerdeki mukozada ödem oluşunca, burada oluşan mukozal temas sonucu tıkanıklık gelişir (57). Bu mukozal temas ve hasar sonucunda sinüs drenajı bozulur, siliyer fonksiyon engellenir ve bakteriyel invazyon gelişir. Bu olaylar sinüzite zemin oluşturur. Sinüzit venöz stazı ve mukozal ödemi artırır. Bütün bu olaylar dolaylı olarak polip oluşumuna neden olur (57).

1.2.3.6 Genetik Faktörler

Settipane ve Greisner (70) 1996 yılında yaptıkları çalışmada, 50 nazal polipozisli hastanın %14'ünün ailesinde birden çok bireyde nazal polip varlığını göstermişlerdir. Bu çalışma nazal polipozis hastalığının genetik temelli olabileceği kanaatini uyandırmıştır. Ancak bu konudaki çalışmalar sınırlı kalmış ve kesin bir kanıt tespit edilememiştir. Alexiou ve ark. (71), 100 nazal polipozisli hasta ve 102 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda yapılan çalışmada aile öyküsünü araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre kontrol bireylerinin aile öyküsünde nazal polip bildirilmezken, nazal polipozisli hastalarda aile öyküsü %13,3 olarak bildirilmiştir. Samter triadı olan nazal polipozisli 44 hastanın birinci derece yakınlarının %36'sında nazal polip rapor edilmiştir (55). Kistik fibrozis (72), Kartagener sendromu (primer siliyer diskinezi) (73) ve Young sendromu (hiperviskoz mukus sendromu) (74) gibi hastalıklarda nazal polipozis görülmesi genetik yatkınlığı açıklamaktadır.

1.2.4 Nazal Polipozise Eşlik Eden Hastalıklar

Kistik fibrozis, otozomal resesif olarak kalıtılan ve mukozada hiperplazik değişikliklere neden olan genetik bir hastalıktır. Mukozadaki hiperplazik değişiklikler sonucunda polip oluşmasına neden olabilir. Nazal polipozis bu genetik hastalıkta %20-48 oranında görülmektedir (72). Kartagener sendromu siliyer hareket bozukluğu ile seyreden otozomal resesif bir genetik hastalıktır. Kartagener sendromunda nazal polip prevalansı %40'dan fazla olarak saptanmıştır (73). Young sendromunu ise mukus viskozitesinin artması ve polip oluşumu ile seyreden bir hastalıktır (74). Churg-Straus sendromunda da nazal polipozis görülebilir. Bu sendromda nazal polip prevalansı %50-69'dır (75). Kronik sinüzit ile karakterize olan alerjik olmayan eozinofilik rinit sendromunda (NARES) nazal polip prevalansı %29 olarak tespit edilmiştir (76).

1.2.5 Patogenez

Farklı etiyolojik faktörler sonucunda nazal mukoza hücreler tarafından istilaya uğrar. Salgılanan çeşitli mediatör ve sitokinlere bağlı nazal mukozada kronik inflamatuvar bir yanıt gelişir. Bu inflamatuvar süreç sonucunda nazal polipozis gelişir. Bu inflamasyona neden olan hücreler arasında en belirgin olanı eozinofillerdir. Nazal poliplerin yaklaşık olarak %80'inde görülmektedir (54, 61). IL-5 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerde eozinofil artışına eşlik etmektedir. Nötralizan anti-IL-5 monoklonal antikolar nazal polip dokusundaki eozinofillerde apoptozise neden olur ve böylece dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açar. Buradan da anlaşılacağı üzere IL-5 polip oluşumunda anahtar rolü almaktadır. Bu inflamatuvar süreçte mast hücreleri de önemli rol oynamaktadır (77).

Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), güçlü bir fibrinojen büyüme faktörüdür. TGF- β fibroblastlar için kemoatraktandır ve ekstrasellüler matriks yapımını uyarır (78). Bu etkilerinin yanında TGF- β , IL-5 sentezini inhibe eder (79). Nazal polipozisli hastalarda TGF- β düzeyinin artışı IL-4 uyarımı ile gerçekleşmektedir. Bu uyarım sonucunda fibroblast proliferasyonu ve stroma yoğunlaşması gerçekleşmektedir. Bu inflamatuvar süreçte katkıda bulunan ama özgül olmayan diğer sitokinler ise IL-6, IL-8 ve IL-11 olarak sayılabilir (4).

Çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri nazal polipozisteki epitel hücrelerinden üretilmektedir. Bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-5, IL-8, IL-6, GM-CSF,

IL-1 β , tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), aktivasyon ile regüle olan eksprese ve sekrete edilen normal T hücresi (RANTES) ve eotaksindir. Sitokinler nazal polip oluşumunda bazı görevleri gerçekleştirir. İnflamasyon bölgesine eozinofil ve lenfositlerin toplanması, hücrelerin aktivasyonunun sağlanması, hücrelerin yaşam sürelerinin uzaması ve böylelikle lokal inflamasyonun gelişimine katkı sağlaması bu görevler arasında yer almaktadır (3, 54).

Majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve sisteinil lökotrienler gibi inflamatuvar mediyatörler eozinofiller tarafından salgılanmaktadır (80). Eozinofiller tarafından salgılanan bu mediyatörler vasküler geçirgenliği ve plazma eksüdasyonunu uyarıcı etki göstererek inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Nazal mukozaya kıyasla nazal polip dokusunda eozinofil sayısı, TNF- β , makrofaj inflamatuvar protein-1 α , TGF- β 1 ve TGF- α , TGF- β (esas olarak TGF- β 1)'nin arttığı bulunmuştur. Bu sitokinlerin solunum yolu "remodeling"inde rolleri olduğu varsayılmaktadır. TGF- β epitel hücreleri ve fibroblastlarda değişime neden olur. Ayrıca VEGF'in yapımına öncülük eder. İnterloklin-4 (IL-4), TGF- β geninin transkripsiyonunu artırmakta görev yapar. Bunun sonucunda stromal proliferasyon gerçekleşmektedir. Bu mekanizma nazal polip oluşumundan Th2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu göstermektedir. IL-4, nazal mukozada eozinofil artışını vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'i arttırarak gösterir (42, 80).

VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörünün nazal poliplerde esas kaynağı mast hücreleri olarak kabul edilmektedir. VEGF'nin diğer önemli kaynağı da fibroblastlardır. Bunlardan salgılanan büyüme faktörleri, damar sayılarını artırır ve fibroblast proliferasyonunu indükler (50, 81). Nazal polipozis patogenezinde görev alan VEGF gibi büyüme faktörleri TGF- β 1 ile kontrol edilmektedir (82). Yapılan bazı çalışmalarda nazal polip endotelinde adezyon moleküllerinin (VCAM-1, E-selektin, P-selektin) yüksek seviyede olduğu tespit edilirken normal endotelde VCAM-1 seviyesinin az olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir (80, 83).

1.2.6 Histopatoloji

Polip, goblet hücre hiperplazisi, ödematöz stroma ve yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize yapıdadır. Normal mukoza ile arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Bunlar ödem, eozinofili, epitelyal büyümedeki artış ve yeni bez oluşumudur (84). Nazal polipozis dokusunda bulunan hücreler eozinofiller, lenfositler, plazma

hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleridir. Ancak eozinofiller en baskın olarak bulunan inflamatuvar hücredir. Nazal polipozis dokusunda Th1 ve Th2 ile az miktarda B lenfositleri bulunmaktadır. Bu inflamatuvar hücreler epitelin lamina propria tabakasında primer olarak bulunmaktadır. Fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleri IL-1 ve TNF salgılayarak damarlardan eozinofil geçişini artırırlar. Aktive eozinofiller doku içine göç eder ve burada IL-3 ve IL-5 salgılar. Bu sitokinler eozinofil apoptozisini inhibe eder ve hücre amplifikasyonuna neden olur. Stromal ödem kan damarlarındaki endotel bağlantılarının açık olmasına ve buna bağlı plazma kaçağının artmasına bağlıdır (85). Polipler yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Epitel altındaki bazal membran kalınlaşmıştır. Eozinofiller tarafından arttırılan eozinofilik katyonik protein ve majör bazik protein yeni epitel dokusunun oluşmasında görev alan toksik mediatörlerdir. Subepitelyal bölgede eozinofilik infiltrasyon, sekretuar hiperplazi ve epitelyal hücre proliferasyonu ve stromal ödem nazal poliplerde belirgin olarak görülür (84). Nazal polipoziste goblet hücre sayısında artış mevcuttur. Goblet hücrelerinin polip içerisindeki yeri ve sayısı değişkenlik göstermektedir (54, 70).

1.2.7 Klinik Bulgular ve Tanısı

Nazal polipozis hastalarının çoğunda herhangi bir semptom yoktur. Bu hastalıkta esas şikayet burun tıkanıklığı olup, burun akıntısı, koku ve tat alma bozukluğu, konuşma bozukluğu, baş ağrısı gibi şikayetler de birliktelik göstermektedir (77). Burun tıkanıklığı sonucunda ağız kokusu, uyku apnesi, uyku bozukluğu, yorgunluk gibi durumlar ortaya çıkar ve bunlar hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir (77).

Hastalığın tanısının konmasında öykü, fizik muayene, endoskopik muayene, laboratuvar, radyoloji, alerji testleri ve histopatolojik değerlendirme önemli yer tutar (51). İlk aşama detaylı alınan hastalık öyküsüdür. Yakınmalar iyice irdelenmeli ayrıca eşlik edebilen hastalıklar olan bronşiyal astım, aspirin sensitivitesi sorgulanmalıdır. Daha sonra dikkatli bir kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır. Anterior rinoskopik muayenede polipler bazen nazal kaviteyi doldurarak dışarı çıkabilmektedir. Nazal polip, düzgün yüzeyli, gri, parlak, yumuşak, mobil, jelatinöz, saplı veya sapsız üzüm salkımı şeklinde ödemli kitle olarak görülebilmektedir. Nazal mukoza, konkalar soluk ve konjeste olarak izlenmektedir (86). Nazal endoskopi nazal polipozisin tanısı, tedavisi ve postoperatif takibinde önemli yer tutmaktadır. Polip boyutlarının küçük olması ve hastaların

semptomunun olmaması nedeniyle, birçok nazal polipozis vakasına tanı konulamamaktadır. Nazal endoskopinin rutin muayeneye girmesiyle birlikte tanı konulamayan vaka sayısı azalmıştır (77).

Nazal polipozis tanısında paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi altın standart radyolojik tekniktir (87). Manyetik rezonans görüntüleme ise polip ve mukus ayırıcı tanısında etkin bir radyolojik tekniktir (88).

Dünyada kabul edilen nazal polipozis sınıflandırılması mevcut değildir. Lund ve Mackay (89) tarafından geliştirilen radyolojik evrelendirme sistemi ile hastalığın tedavi öncesi ve sonrası seyri değerlendirilebilmektedir (Tablo 1). Lidtholdt ve arkadaşlarının (90) tanımladıkları 0-3 skalası (Tablo 2) poliplerin endoskopik muayenesine bağlı bir skorlamadır.

Tablo 1. Nazal polipozisin radyolojik evrelendirme sistemi
Lund–Mackey system.

Sinus	Right sinus	Left sinus
Frontal	0–2	0–2
Anterior ethmoids	0–2	0–2
Posterior ethmoids	0–2	0–2
Maxillary	0–2	0–2
Sphenoid	0–2	0–2
Ostiomeatal complex	0 or 2	0 or 2

(0=inflamasyon yok 1=kısmi inflamasyon 2=inflamasyon var osteomeatal kompleks oblitere değil=0, oblitere=2)

Tablo 2. Nazal poliplerin endoskopik muayene sınıflaması

Özellik	Başlan gıç	3 Ay	6 Ay	1 Yıl	2 Yıl
Polip sol (0,1,2,3)					
Polip sağ (0,1,2,3)					
Ödem sol (0,1,2,3)					
Ödem sağ (0,1,2,3)					
Akıntı sol (0,1,2,3)					
Akıntı sağ (0,1,2,3)					
Postoperatif endoskopik bulguların skorlaması					
Skarlaşma sol (0,1,2)					
Skarlaşma sağ (0,1,2)					
Kabuklanma sol (0,1,2)					
Kabuklanma sağ (0,1,2)					
Toplam Puan					
Polip 0=puan yok, 1=polipler sadece orta meada, 2=polipler orta meayı aşmış, 3=polipler nazal pasajı tamamen tıkamış					
Ödem 0=ödem yok, 1=hafif, 2=şiddetli					
Akıntı 0=akıntı yok, 1=temiz sulu akıntı, 2=koyu ve pürülan akıntı					
Skarlaşma 0= yok, 1=hafif, 2=şiddetli					
Kabuklanma 0= yok, 1=hafif, 2=şiddetli					

1.2.8 Tedavi Yaklaşımları

Temel patogenezi ve etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir hastalık olan nazal polipozisin tedavisi hâlâ tartışmalıdır. Tedavi için bir algoritma oluşturulmamıştır ve nazal polipozis sıklıkla tekrar (%29-53) edebilmektedir (91). Tedavide tıbbi ve cerrahi yöntemler bulunmaktadır. Yapılan tedavilerdeki temel amaç, poliplerin temizlenmesi veya küçültülmesi, rinit semptomlarının azaltılması, koku almanın sağlanması, nazal kavite havalanmasının iyileştirilmesi, sinüs ventilasyonunun sağlanması ve nüksün önlenmesidir. Medikal ve cerrahi tedavi kombine bir şekilde uygulanabilmektedir (86, 91).

Medikal tedavi ilk tedavi yaklaşımı olup, en sık olarak tercih edilen ilaçlar steroidlerdir. Bu ilaçlar lokal ya da sistemik olarak uygulanmaktadır (90). Sistemik steroid tedavisinin uzun süreli kullanımının yan etkilerinin olması nedeniyle topikal etkili steroidler tercih edilmektedir. Glukokortikoidler, inflamatuvar hava yolunda gösterdikleri anti-inflamatuvar etki nedeniyle tercih edilmektedirler. Kemotaktik sitokinlerin salgılanmasında azalma, vasküler permeabilitede azalma ve azalmış eozinofil apoptozunun artmasına neden olarak etki gösterirler. Topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan durumlarda kısa süreli sistemik tedaviler verilebilmektedir (86). Tedavide ayrıca eozinofil

kemoatraktanlarının üretimini baskılayan anti-lokötrien grubu ilaçlar, eozinofil ve mast hücrelerinin aktivasyonunu engelleyen antihistaminik grubu ilaçlar kullanılmaktadır (86).

Cerrahi tedavi medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanmaktadır (73). Tedavide sadece polipektominin uygulanması yeterli değildir. Polipektomi sonrası hastalığın %49 oranında tekrar ettiği görülmüştür (61). Paranasal sinüslerin drenajını ve ventilasyonu sağlamak amacıyla endoskopik sinüs cerrahisi uygulanmaktadır (49, 57).

1.3 Sitokinler

Sitokinler immün sistemin düzenlenmesinde ve inflamatuvar hadiselerde önemli rol alan moleküllerdir. Kısacası hücrelerel düzenleyici protein olarak görev alırlar. Sitokinler çeşitli hücre gruplarından salgılanabilmektedir. Etkilerini sistemik yolla yahut lokal olarak gösterirler. Yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmada reaksiyonları kontrol ederek ve hücreler arası ilişkileri düzenleyerek rol alırlar (92).

1.3.1 İnterlökin 4 (IL-4)

Temel fizyolojik etkisi alerjik olayları düzenlemek olan, yaklaşık olarak 20 kD ağırlığında bir glikoproteindir. Antijenle stimüle olmuş CD4+ T lenfositlerden kaynaklanırlar. Özellikle Th2 hücrelerinden salgılanırlar. B ve T lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasından sorumlu sitokinlerdir. Ayrıca aktive mast hücreleri, bazofiller ve bazı CD8+ T hücreleri de IL-4 salgılayabilirler. IL-4'ün önemli etkileri bulunmaktadır (93, 94).

1. IgE üretimi için gerekli olan sitokindir. IgE ani hipersensitivite (alerjik) reaksiyonlarında görev alır ve IL-4 üretiminin artışına alerji gelişiminin sebep olduğu düşünülmektedir.

2. Makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek IL-1, nitrik oksid ve prostoglandin üretimindeki artış dahil IFN-gamanın birçok etkisini bloke eder.

3. Th2 alt grubu T hücrelerinin büyümesinde rol oynar.

4. Endotel hücrelerine etki eder ve VCAM-1'in ekspresyonunu uyarır. Böylece lenfosit, monosit ve özellikle eozinofillerin bağlanmasını artırır. Endotel hücreleri ayrıca monosit kemotaktik protein-1 ve eotaksini de salgırlar. Bunlar eozinofiller üzerinde etki gösterirler. IL-4, monosit ve eozinofilden zengin inflamatuvar reaksiyonları başlatır.

5. Mast hücre büyüme faktörü olarak görev yapar, IL-3 ile birlikte mast hücre proliferasyonunu sağlar.

IgE ve eozinofil aracılığıyla gelişen inflamatuvar durumlarda IL-4 kritik rol oynar.

1.3.2 Gama İnterferon (IFN- γ)

Homodimer yapıda ve 21-24 kD'luk subünitelerden oluşan glikoproteindir. Bu sitokin Th0, Th1 CD4+ yardımcı T hücreleri ve tüm CD8+ T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Ayrıca öldürücü hücreler tarafından da üretilir (93, 94). IFN-gama ayrıca;

1. Temel Makrofaj Aktive edici Faktör (MAF) olarak bilinir ve mononükleer fagositlerin güçlü bir aktivatörüdür. MAF, T hücrelerinin makrofajları aktive etmesini sağlamaktadır. Diğer MAF'lar GM-CSF ve daha az olarak IL-1 ve TNF-alfa'dır.
2. Bu sitokin class-I MHC molekül ekspresyonunu artırır.
3. T ve B lenfositlere direk etki ederek farklılaşmalarına yardımcı olur.
4. Nötrofilleri aktive eder.
5. Vasküler endotel hücrelerini aktive eder.

1.3.3 İnterlökin 5 (IL-5)

Homodimerik yapıda olan ve yaklaşık 40 kD ağırlığında bir sitokindir. CD4+ T hücrelerinin Th2 alt grubu ve aktive mast hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir (92-95). Bu sitokinin temel etkisi eozinofillerin büyüme ve farklılaşmasını uyarmak ve aktive hale getirmektir.

1.3.4 İnterlökin 13 (IL-13)

IL-13 glikolize olmayan ve yaklaşık 20 kD ağırlığında olan protein yapıda bir sitokindir (96). T hücrelerinden köken alır. B hücreleri tarafından IgG4 ve IgE üretimini başlatır. Bu etkisi IL-4'ten bağımsızdır (97).

1.4 17q21 Polimorfizmi

Kromozomal bölge 17q12-q21, çocukluk çağı astımı ile ilişkili en iyi çoğaltılan GWAS bölgelerinden birini barındırır. Astımla ilişkili 17q21 ortak polimorfizmleri, altı protein kodlayan geni içeren genomik bir aralığı tanımlamaktadır: IKAROS ailesi çinko parmak 3 (Aiolos) (IKZF3), zona pellucida bağlayıcı protein 2 (ZPBP2), gasdermin B (GSDMB), ORMDL sfingolipid biyosentez düzenleyici 3 (ORMDL3), gasdermin A (GSDMA) ve LRR3C. Astım ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin çoğu intron veya intergenik bölgelerde bulunduğundan, hangi genlerin astım ile fonksiyonel olarak ilişkili olduğu açık değildir. Ekspresyon kantitatif özellik lokus çalışmaları, 17q21 SNP'lerin ORMDL3'ün mRNA ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (6, 8).

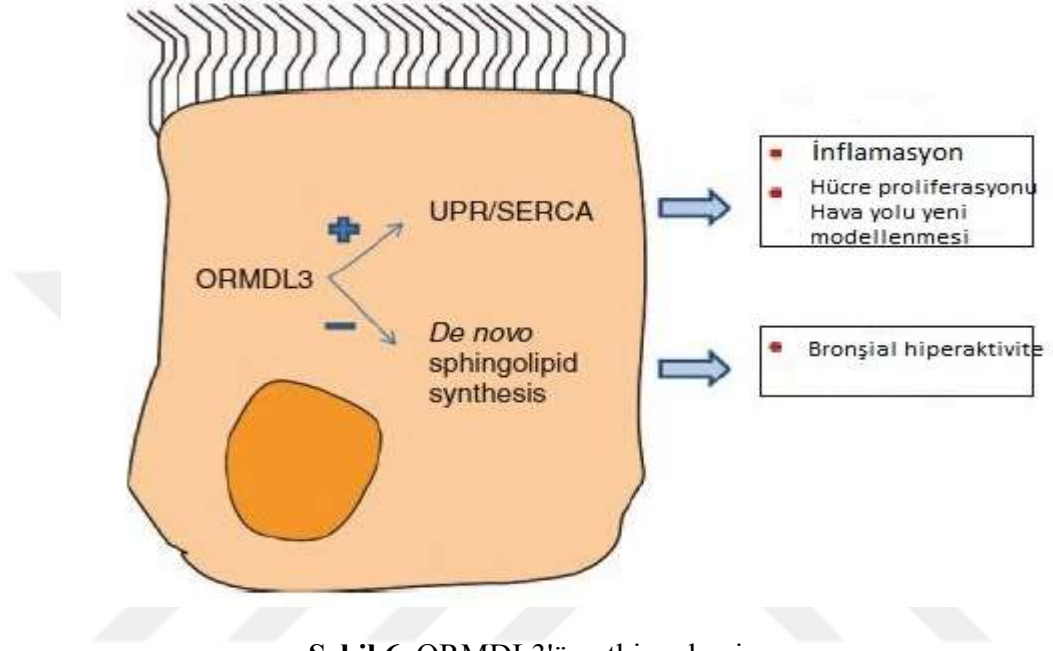
Tüm bu genlerin ekspresyonu, birkaç farklı hücre tipinde genotipe bağlıdır (6, 8). İfade seviyeleriyle ilişkili ve yaklaşık 160 kb'lik iki yaygın haplotip, ilk olarak lenfoblastoid hücre çizgileri (LCL'ler) çalışmalarında tanımlanarak Hap A ve Hap B olarak adlandırılmıştır (8). Haplotip A, periferik kan, LCL'ler, meme dokusu, akciğerler ve diğer birçok dokudaki hücrelerde ORMDL3 ve GSDMB'nin daha yüksek ekspresyon seviyeleri ile ilişkilidir. Hap A, testislerde ZPBP2 ve aortta IKZF3 ile ilişkilidir (8). Haplotip B (tüm Hap A olmayan haplotiplerin toplamı), akciğerlerde ve meme dokusundaki lenfoblastoid hücre çizgilerinde ZPBP2 ve GSDMA ile daha yüksek ekspresyon ile ilişkilidir (8). Hap A, çocukluk çağı astımı ile ilişkili varyantları barındırır (8). ORMDL3'ün yüksek ekspresyonunun astım için daha yüksek bir risk verdiği yaygın olarak kabul edilmektedir (6). Bununla birlikte, insan solunum yolu epitel hücrelerinde IKZF3, GSDMA ve GSDMB proteinleri tespit edilirken, ZPBP2 bronşun glandüler epitelinde çok düşük seviyelerde de olsa görülür (7). Bu nedenle, bu genlerin solunum yolu hastalığına yatkınlığa potansiyel katılımı tamamen göz ardı edilemez (8). Hem genetik hem de çevresel faktörler astım patogeneze katkıda bulunur. Bu nedenle, bir dizi çalışma genetik yatkınlık ile çevresel riskler arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. 17q12-q21 alelleri ile astım arasındaki genetik ilişki, tütün dumanına maruz kalma, çiftlik hayvanları ve solunum yolu enfeksiyonları dikkate alındığında daha güçlü olmuştur (98, 99). Çok sayıda kanıt dizisi, DNA metilasyonunun genotip ve fenotip veya çevre ve fenotip arasında aracı görevi görebileceğini göstermektedir (100). Böyle bir rolle uyumlu olarak, 17q12-q21 genlerindeki DNA metilasyon seviyelerinin de astıma yatkınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir (101). Promoter metilasyonu ve ZPBP2 ve GSDMB'nin ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişki

LCL'lerde bulunmuştur (102). Düzenleyici elemanlardaki polimorfizmler astım duyarlılığına ilişkin faktörlerin gen transkripsiyonunu değiştirebildiğinden, Mofatt ve ark (6) 17q21'de astımla ilişkili bölgede kodlanmış genlerin ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Moffatt ve ark. (6), Epstein-Barr virüsü dönüştürülmüş lenfoblastoid hücre hatlarında, ORMDL3 transkript seviyelerinin, çocukluk astımı ile en güçlü ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada çocukluk astımı ile en bağlantılı olan tek nükleotid polimorfizmi rs7216389'dir. Bu çalışmada çocukluk dönemi astımı ile rs7216389 tek nükleotid polimorfizminin güçlü ve pozitif bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu astım duyarlılığı lokusundaki varyantların, rinovirüs ile enfekte olmuş kan hücrelerinde doğrulan ORMDL3 ekspresyonunu düzenleyebileceği gösterilmiştir (103). 17q21 astım duyarlılık odağı, kromozom 17'de 35,0 ila 35,5 Mb arasında bulunur ve en az 15 gen içerir. Bununla birlikte, bugüne dek astımla ilişkili SNP'ler, bu genlerin sadece dördünün ifadesiyle ilişkilendirilmiştir (104):

1. Lenfosit gelişiminin düzenlenmesi ile ilgili Ikaros çinko parmak proteini 3 (IKZF3);
2. Epitelyal hücre bariyeri fonksiyonunda yer alan Gasdermin B (GSDMB);
3. Çoğu genin ekspresyonu için gerekli olduğu düşünülen bir transkripsiyonel koaktivatör kompleksinin bir bileşeni olan RNA polimeraz II transkripsiyon alt ünitesinin 24 mediatörü;
4. Sfingolipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir endoplazmik retikulum transmembran proteini olan ORMDL3.

GSDMB ve ORMDL3 en fazla dikkat çekmiştir ve genotip aracılı ekspresyonları astım alevlenmeleri için en yaygın ve güçlü tetikleyicilerden biri olan rinovirüs enfeksiyonundan da etkilenmektedir (103). Ayrıca, bu iki genin transkript seviyeleri birbirine bağlı görüldüğü için çekirdeklenebileceği ileri sürülmüştür (8). Yakın zamana kadar, işlevlerinin çoğu mayada çalışıldığı için, memeli hücrelerinde genel hücresel işlevi hakkında çok az şey bilinmekteydi. ORMDL sfingolipid sentezinin düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (105). Astım ile ilişkili tek nükleotid pleomorfizmleri, hücresel ORMDL3 protein ekspresyonunun artmasına yol açtığından, ORMDL3 ile ilişkili bir astım fenotipinin, bir protein kazanım fonksiyonuyla ilişkili olması gerektiğini önerecektir. Bugüne kadar, ORMDL3'ün astımla nasıl ilişkili olabileceğine dair aşağıdaki mekanizmalar öne sürülmüştür (Şekil 6):

ORMDL3, katlanmamış protein cevabı (UPR), endoplazmik retikulum aracılı Ca^{2+} sinyalleşmesine ve aktivasyonuna katılarak, sarko / endoplazmik retikulum Ca ATPase (SERCA) üzerindeki etkisiyle yeniden şekillenmeye yol açar (99, 106). ORMDL3, bronşiyal reaktiviteyi doğrudan etkilemek için sfingolipid metabolizmasını etkiler (107) (Şekil 6).



Şekil 6. ORMDL3'ün etki mekanizması

ORMDL3, akciğer epitel hücreleri de dahil olmak üzere hem fetal hem de yetişkin memeli dokularında yaygın olarak eksprese edilir. Fare akciğerlerinde ekspresyon, alerjenler, tütün dumanı ve lipopolisakaritler gibi çeşitli uyarılarla artırılabilir. Akciğer epitel hücrelerinde, *in vitro* ekspresyon, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13 (IL-13) ile artırılabilir, ancak tümör nekroz faktörü alfa ile artırılamaz (99). İlginç şekilde, ORMDL3'ün hava yolu epitel hücrelerinde aşırı ekspresyonu, endoplazmik retikulum stresine yanıt olarak UPR'nin üç sinyalleşme dalından biri olan aktive edici transkripsiyon faktörü 6'yı (ATF6) aktive eder. Buna, metaloproteazlar (MMP-9, ADAM-8), CC kemokinler (CCL-20), CXC kemokinler (IL-8, CXCL-10, CXCL-11) ve oligoadenilat sentetaz artışları eşlik eder. Bu bulgular, ORMDL3'ün, katlanmamış protein cevabının aktivasyonu yoluyla kemokinlerin, metaloproteinazların ve oligoadenilat sentetazın ekspresyonunu düzenleyebilen ve astımdaki inflamatuvar ve remodeling tepkileriyle bağlantılı olabileceği alerjen ve sitokin ile indüklenebilir bir gen olduğunu göstermektedir

(99). Katlanmamış protein cevabı aktivasyonu inflamatuvar barsak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabet gibi, astım dışındaki iltihaplı ve bağışıklık ile ilgili diğer hastalıklarla ilişkili bir mekanizmadır. UPR'nin aktivasyonunun altta yatan bir astım mekanizması veya kronik inflamasyon veya çevresel hareketlere karşı bir reaksiyon olup olmadığı açık değildir (108). Endoplazmik retikulum proteinlerinin uygun şekilde toplanması ve katlanması, UPR aktivasyonu ile sonuçlanan değişikliklerle birlikte uygun endoplazmik retikulum Ca^{2+} seviyelerine bağlıdır. UPR, protein kalitesi kontrolünü ve homeostazını sürdürmek için endoplazmik retikulumun gereksinimlerini ve kapasitesini algılayan, yüksek oranda korunmuş bir sinyal alma yolu sistemidir. Katlanmamış protein cevabı, endoplazmik retikulum protein katlama makinesinin genişlemesine izin veren hücre içi sinyal iletim yollarını aktive ederek lümenindeki katlanmamış proteinlere cevap verir. Bu ihtiyaçların karşılanmaması durumunda apoptoz indüklenir (108). Endoplazmik retikulum stres yanıtı, inflamatuvar yanıtta yer alan genlerin transkripsiyonel regülatörlerinin aktivasyonu yoluyla inflamasyonla da ilişkilidir (109).

Üç birincil UPR transkripsiyon yolu, ATF6, çift sarmallı RNA ile aktive olan protein kinaz ile benzeri endoplazmik retikulum kinaz, ve kinaz 1 gerektiren inositol'dur. IL-6 ve SERCA astım patogenezinde rol almaktadır. ATF6'nın, SERCA ve interlekin-6 (IL-6) 'yı düzenlediği gösterilmiştir (110). SERCA, katyonları membranlar üzerinden aktif olarak nakledebilmektedir. Böylece, hücre aktivasyonundan sonra serbest Ca^{2+} 'yı bazal seviyelere geri yükleyerek ve sarkoplazmik retikulum depolarını yenileyerek görevini görür. SERCA, Ca^{2+} sinyalleşmesinde kilit bir rol oynayan P-tipi ATPase ailesine aittir (111). SERCA2b izoformu temel olarak düz kas hücrelerinde eksprese edilir ve hava yolu düz kas hücrelerinde baskın izoform olduğu gösterilmiştir (106). Çeşitli uyarılara verilen düz kas tepkileri, serbest sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonundaki değişikliklerle kontrol edilir. Düz kas hücresi Ca^{2+} konsantrasyonunun kontrolündeki değişiklikler astımda hava yolu aşırı duyarlılığına önemli bir katkıda bulunabilir (112). Astımlı hastalarda hava yolu düz kasında SERCA2 ekspresyonunun azalması, sarkoplazmik retikulum (SR) Ca^{2+} depolarının doldurma kabiliyetinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hava yolu düz kasında Ca^{2+} kullanımı anormal olabilmekte ve SERCA2'nin bozulmasının hava yolu düz kasında proliferasyona ve artmış sitokin ekspresyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (106). Ancak, bununla ilgili ORMDL3 verilerinin bazıları çelişkilidir. Miller ve ark. (113), ORMDL3'ün aşırı ekspresyonunun ATF6'yı seçici olarak aktive ettiğini ve ATF6'nın devrilmesinin SERCA'nın ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir.

Böylece hava yolu şeklinin yeniden düzenlenmesini (düz kas, fibröz ve mukus) organize ettiğini göstermişlerdir. Aksine, Cantero-Recasens ve ark. (114), ORMDL3'ün aşırı ekspresyonunun sitozolik Ca^{2+} klirensini bozduğunu ve SERCA aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki yarattığını gösterilmişlerdir. Cantero-Recasens ve ark. (114), ayrıca ORMDL3 ve SERCA'nın ortak immüno-çökmesini ve ORMDL3'ün çift sarmallı RNA ile aktive kinaz 1 gerektiren inositol yolu üzerinde hiçbir etkisi olmadan çift sarmallı RNA ile aktive olan endoplazmik retikulum kinaz yolu ile UPR'yi aktive ettiğini göstermişlerdir. Buna karşılık, Hsu ve ark. (115), ORMDL3 ifadesinin UPR aktivasyonu ile veya IL-6 ve IL-8'deki değişikliklerle hiçbir ilişkisi olmadığını bulmuşlardır.

ORMDL proteinleri, serin palmitoil-koenzim A transferaz (SPT) ile etkileşime girerek sfingolipid sentezinin negatif düzenleyicileri olarak görev yapar (116). Astımı sfingolipidlere bağlayan önceki çalışmalar sfingolipid mediatörü sfingozin-1 fosfat (S1P) (117, 118) ile ilişkili inflamatuvar ve alerjik mekanizmalar üzerine odaklanmıştır. S1P, alerjik astım modellerinde (118, 119) mast hücre degranülasyonunda ve hava yolu aşırı duyarlılığında rol oynar ve sfingolipid bazlı anti-inflamatuvar ajanların gelişimine odaklanmıştır (117, 120).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na müracaat edip, nazal polip tanısı alan ve operasyon yapılan hastalardan oluşan çalışma grubu ile nazal polipozisi, herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlam bireylerin yer aldığı kontrol grubu oluşturuldu. Ayrıca Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onay (TF 19.49/ 02-2019) alınarak çalışma gerçekleştirildi.

2.1 Çalışma Grupları

Hastalar dört gruba ayrıldı:

Grup I (n= 50) : Nazal polip nedeniyle operasyon yapılan ve histopatolojik incelemede eozinofilik nazal polip olarak tespit edilen astımlı 50 hastadan 3 cc venöz kan örneği alındı.

Grup II (n= 50): Nazal polip nedeniyle operasyon yapılan ve histopatolojik incelemede eozinofilik nazal polip olarak tespit edilen astımı olmayan 50 hastadan 3 cc venöz kan örneği alındı.

Grup III (n= 50): Nazal polip nedeniyle operasyon yapılan ve histopatolojik incelemede inflamatuvar tip nazal polip olarak tespit edilen 50 hastadan 3 cc venöz kan örneği alındı.

Grup IV (Kontrol grubu, n=50): Konka bülloza nedeniyle operasyon yapılan alerjik rinit, kronik hastalığı bulunmayan 50 hastadan 3 cc venöz kan örneği alındı.

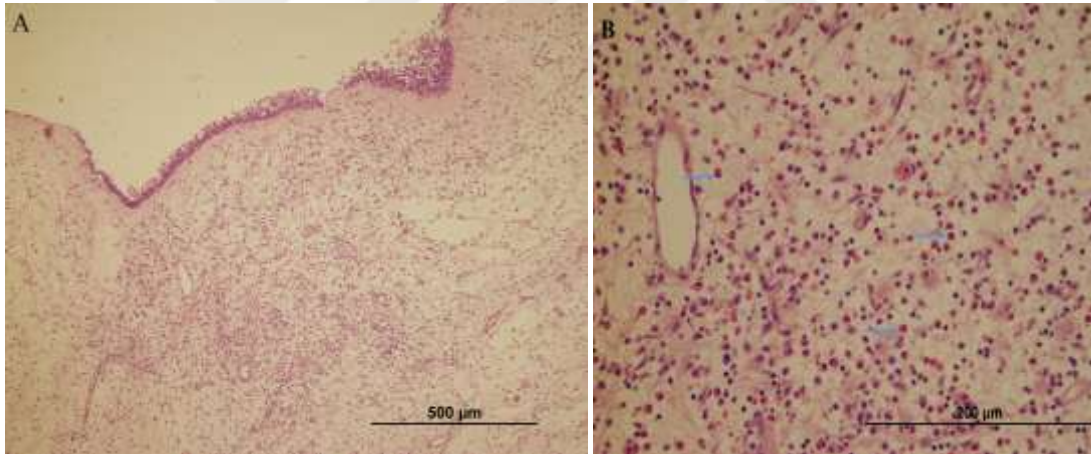
Dışlama kriterlerimiz şunlardı:

1. Sistemik steroidlerle tedavi edilen ciddi akciğer hastalığı
2. Kronik sistemik hastalık (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Romatizmal hastalıklar vb.)
3. Antrakoanal polip
4. Nazal kavitede izlenen maligniteler
5. Tek taraflı nazal polipoid lezyonlar
6. Samter triadı

2.2 Çalışma Şekli

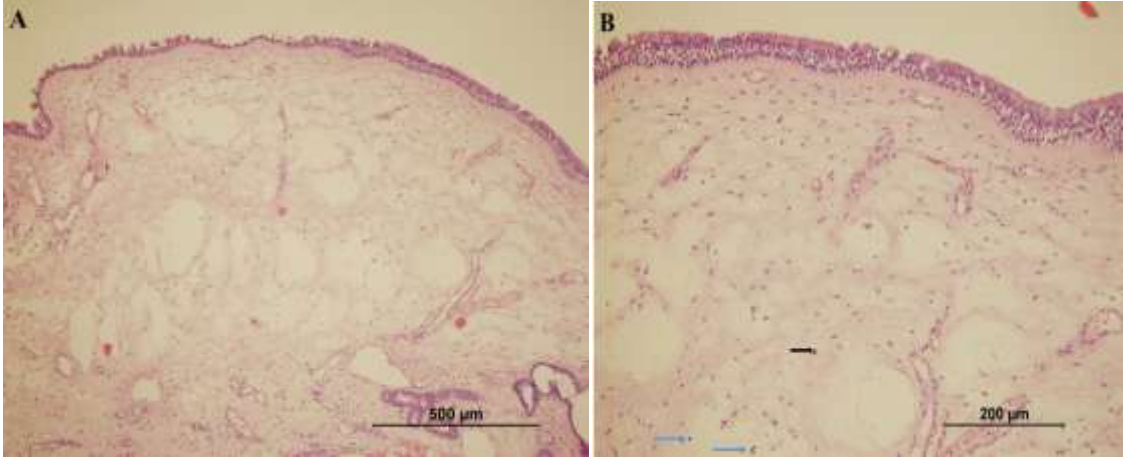
2.2.1 Histopatolojik İnceleme

Nazal polip ön tanısı ile polipektomi uygulanan 150 hastaya ait preparatlar Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak değerlendirildi. Hematoksilen-eozin boyalı lamaların değerlendirilmesi Olympus BX51 ışık mikroskopunda yapıldı. Polipler içerdikleri eozinofil yoğunluğuna göre 'eozinofilik' ve 'non-eozinofilik' olarak ikiye ayrıldı. Eozinofilik poliplerde gevşek ödemli stroma içerisinde yoğun eozinofiller ve daha az miktarda lenfositler, plazma hücreleri ve nötrofiller görüldü (Şekil 7). Non-eozinofilik olanlarda ise genellikle minimal inflamasyon izlenirken, inflamasyon genellikle lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelmekte idi. Bu grupta stromada eozinofiller genellikle çok seyrek olarak görüldü (Şekil 8). Digital görüntüler Olympus DP Controller (2002-2006 Olympus Corporation) ile alındı.



Şekil 7. Eozinofilik nazal polip histopatolojisi

- A: Solunum epiteli ile döşeli stromasında yoğun inflamatuvar hücreler içeren polip yapısı
B: Stroma içerisinde yoğun eozinofiller (mavi oklar)



Şekil 8. Non-eozinofilik nazal polip histopatolojisi

A: Solunum epiteli ile döşeli gevşek ödemli stromaya sahip polip yapısı. B: Stromada seyrek lenfositler (mavi oklar) ve tek tük eozinofiller (siyah ok)

2.2.2 Genotipleme Analizi

Hastalardan rutin EDTA'lı biyokimya tüplerine 3 ml kan örneği alındı ve kullanılmaya kadar -20°C 'de saklandı. DNA izolasyonu öncesi kanlar oda ısısına gelinceye kadar çözdürüldükten sonra aşağıda detayları verilmiş olan manuel DNA izolasyon yöntemi uygulandı.

DNA İzolasyon Protokolü:

1. DNA izolasyonu için Genomik DNA izolasyonu WIZARD Genomic DNA Purification Kit (Katalog No: A1125, Promega, MA, USA) kullanıldı.
2. 5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 900 µl hücre parçalayıcı (Cell lysis buffer) solüsyon eklendi.
3. Kan tüpü kanın tamamen karışması sağlanana kadar hafifçe sallanarak, sonra 300 µl kan, hücre parçalayıcı solüsyonu içeren mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Karışması için tüp 5-6 kez alt-üst edildi.
4. Kırmızı kan hücrelerinin lizisi için 10 dakika oda ısısında bekletildi. Bu esnada tüp 2-3 defa alt-üst edildi. Daha sonra 13000-16000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
5. Görünen beyaz pellete dokunmaksızın süpernatant yaklaşık 10-20 µl residüel sıvı bırakacak şekilde atıldı.

6. Beyaz kan hücreleri resüspanse olana dek tüp 10-15 saniye kadar hafifçe vortekslendi.
7. 300 µl Nuclei lysis solüsyonu resüspanse hücrelerin bulunduğu tüpe eklendi. Beyaz kan hücrelerinin lizisi için solüsyon 5-6 kere pipetlendi. Solüsyonun visköz bir hale gelmesi gözlemlendi. Karıştırma sonunda hücre çökeltileri görünenler çözümlene kadar 37°C'de inkübe edildi.
8. 1,5 µl RNase solüsyonu eklenen tüpler 25 defa alt-üst edilerek karıştırıldı. Karışım 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Devam etmeden önce karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
9. Nükleer pellete 100 µl protein presipitasyon solüsyonu (10M amonyum asetat) eklenerek 30 saniye vortekslendi. Vortekslemeden sonra küçük protein çökeltileri görüldü.
10. Tüpler 13000-16000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. Koyu kahverengi protein pelleti görüldü.
11. İçinde DNA bulunan süpernatant, içine 300 µl isopropanol konulmuş temiz bir 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve kuvvetlice alt üst edildi.
12. İşleme ağ şeklinde DNA kütlesi görülmeye kadar devam edildi.
13. 13000-16000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. DNA dipte küçük beyaz bir pellet şeklinde görüldü.
14. Süpernatant atıldı, 300 µl %70 lik etanol eklendi ve kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

Nanodrop cihazı ile DNA'nın saflık derecesinin ölçülmesi;

Her bir hastanın DNA konsantrasyonu nanodrop cihazında (MaestroNanodrop, USA) ölçüldükten sonra saflık derecesinin belirlenmesi UV spektrofotometresi ile yapıldı.

TaqMan Problemleri ile Genotiplendirme

Hasta ve kontrol örneklerinde aşağıda detayları verilmiş olan genlerin genotip analizleri yapıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Genotiplenecek genler ve polimorfizmler

ORMDL3	Rs7216389 (Tomita K)
LRRC3C	Rs3744246 (Tomita K)

Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)

96 kuyucuklu platein her bir kuyucuğuna sırasıyla her örnekten 2,5 µl DNA konuldu. DNA'ların üzerine, hazırlanan PZR reaksiyon miksinden 7,5 µl ilave edilip, toplamda 10 µl'lik reaksiyon hacmi oluşturuldu. Platein üzeri optical film ile kapatılıp santrifüj yapıldı. Plate, 7500 Fast Real Time PZR cihazına yerleştirildikten sonra aşağıda Tablo 4'de verilen programa göre 40 döngü olacak şekilde PZR programı çalıştırıldı.

Tablo 4. RT-PZR reaksiyon karışım

	Bileşik Hacim (µl)	Katalog No:
TaqMan Genotyping Master Miks	5 µl	4401890
TaqMan genotyping assay (20 X)	0,25 µl	C-8822841-10
Nükleaz içermeyen H₂O	1,0µl	C-34204885-10
Örnek	2,5µl	C-927694-10
Reaksiyon toplamı	10,0µl	

Elde edilen DNA konsantrasyonları 1-10 ng olacak şekilde sulandırıldı. PZR reaksiyon karışımı buz üzerinde hazırlandı. Tablo 5'de RT-PZR reaksiyonu için kullanılan malzeme miktarları detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 5. Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı

RT-PZR X 40 Döngü					
	Adım	Adım	Adım	adım	Adım
Sıcaklık	60 °C	95 °C	95°C	60°C	60°C
Zaman	30 sn	10 dk	15 sn	1 dk	30 sn

PZR sonrası cihazın software sistemi kullanılarak allel 1 ve allel 2 ayırımına göre homozigot mutant, heterozigot ve homozigot normal genotipler belirlendi.

2.2.3 Elisa Yöntemi

Alınan kanlar 5dk 5000 rpm’de santrifüj edilerek serumlar ayrıldı ve kullanılıncaya kadar -80°C’de saklandı. Eliza kitlerinin hazır olarak insan spesifik olma özelliğine dikkat edildi.

Elisa protokolü:

1. Önce antijen plastik bir yüzeye yapıştırıldı.
2. Her hasta için kullanılacak olan antijen yapılan çukurların üzerine kaplandı.
3. Antikor aranacak olan hasta serumu bu çukurlara konularak bir süre beklendi ve yıkandı.
4. Serumda uygun antikor varsa antijenle birleşti.
5. Enzim ile işaretlenmiş insan globülini antiseruma eklendi. Bir süre beklendikten sonra yıkama yapıldı.
6. Serumda antijene uygun antikor varsa antijene bağlandı. Bağlanma gerçekleşirse yıkama ile işaretlenmiş insan antiglobülini yıkama ile uzaklaşmadı.
7. Son olarak enzime uygun bir kromojen substrat eklendi. Sisteme bağlanmış enzim bu substratı parçaladığında ortaya renk çıktı. Kalorimetrik yöntemlerle antikor hakkında bilgi edinildi.

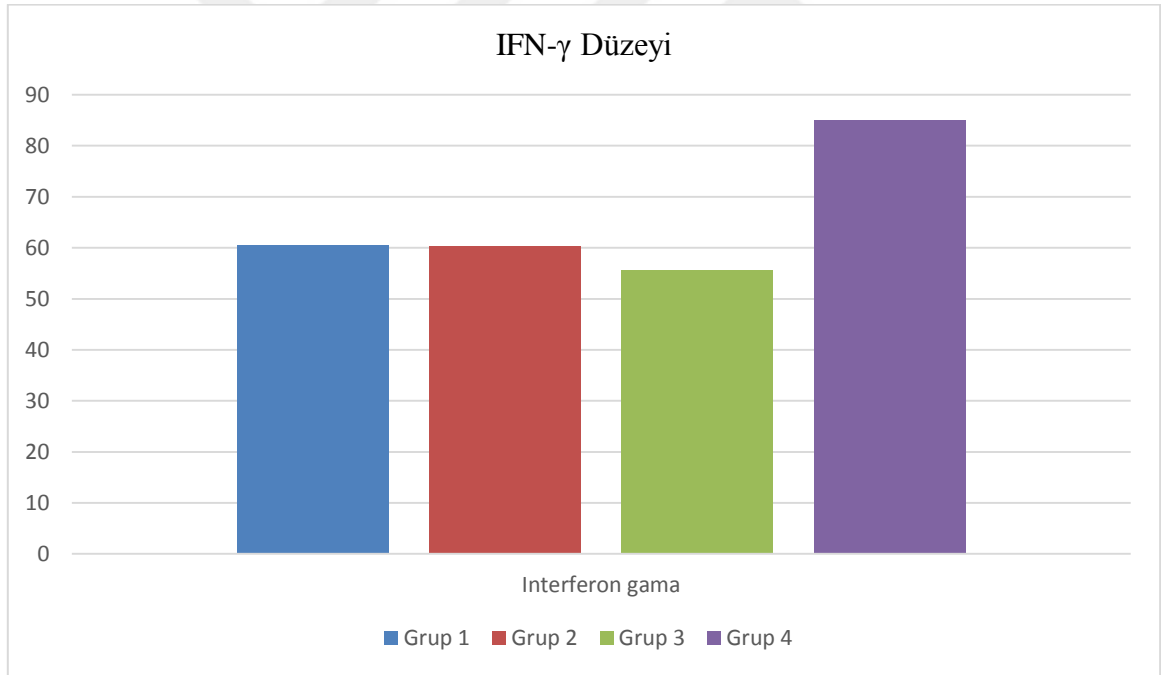
2.3 İstatistik Analizi

Tüm istatistiksel analizlerin SPSS 22,00 (SPSS, Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapılması planlandı. Gruplardaki parametrik verilerin analizinde one-way anova testi kullanıldı. Genotip verilerinin değerlendirilmesinde ki kare analizleri yapıldı. Hasta ve kontrol örneklerine ait gen ekspresyon pozitifliği, düzeyleri ve demografik özellikler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için liner korelayon analizleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



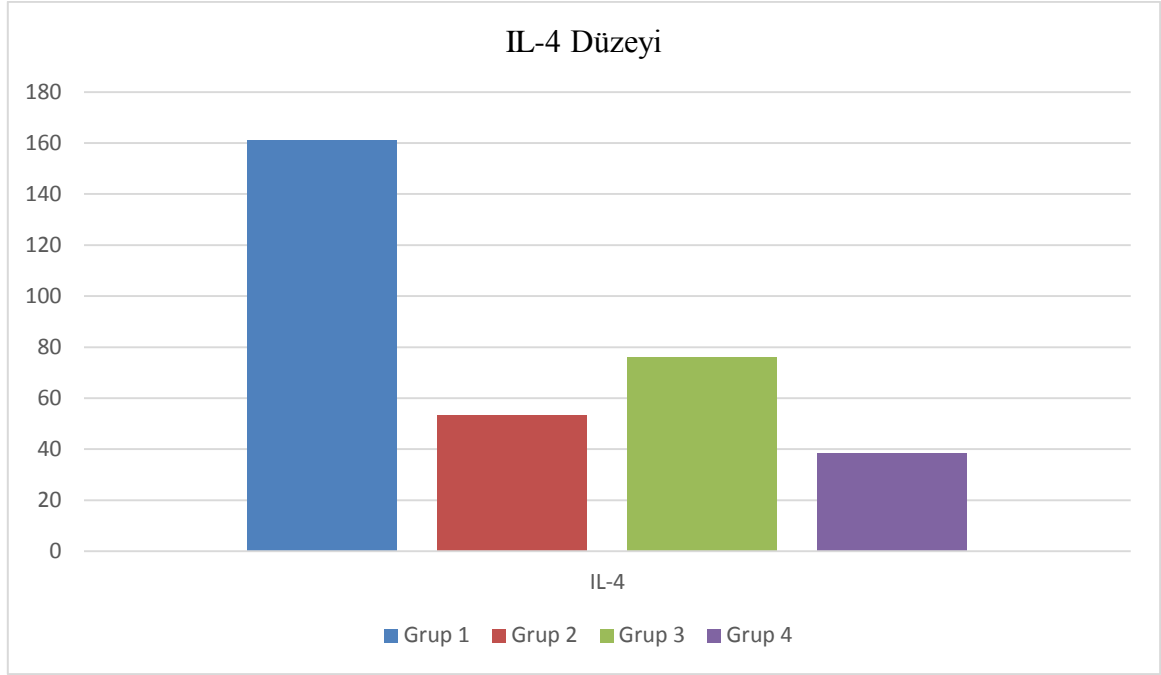
3. BULGULAR

Astım tanısı olan eozinofilik nazal polipozis grubundaki hastaların 28'i erkek ve 22'si bayandı. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $40,08 \pm 1,40$ /yıl idi. Astım tanısı olmayan eozinofilik nazal polipozis grubundaki hastaların 35'i erkek ve 15'i bayandı. Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $41,9 \pm 1,10$ idi. Non-eozinofilik nazal polipozis grubundaki hastaların 37'si erkek ve 13'ü bayandı. Grup 3'deki hastaların yaş ortalaması $40,28 \pm 1,40$ idi. Kontrol grubundaki hastaların 28'si erkek ve 22'si bayandı. Grup 4'ün yaş ortalaması $39,04 \pm 1,31$ idi. Gruplar yaş açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık ($p=0,478$) gözlenmedi. Serum IFN- γ düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrole göre Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te IFN- γ sitokininin anlamlı olarak azaldığı ($p=0,046$, $p=0,042$, $p=0,009$ sırasıyla) izlendi. Nazal polipozis gruplarında IFN- γ düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 9) (Tablo 6).



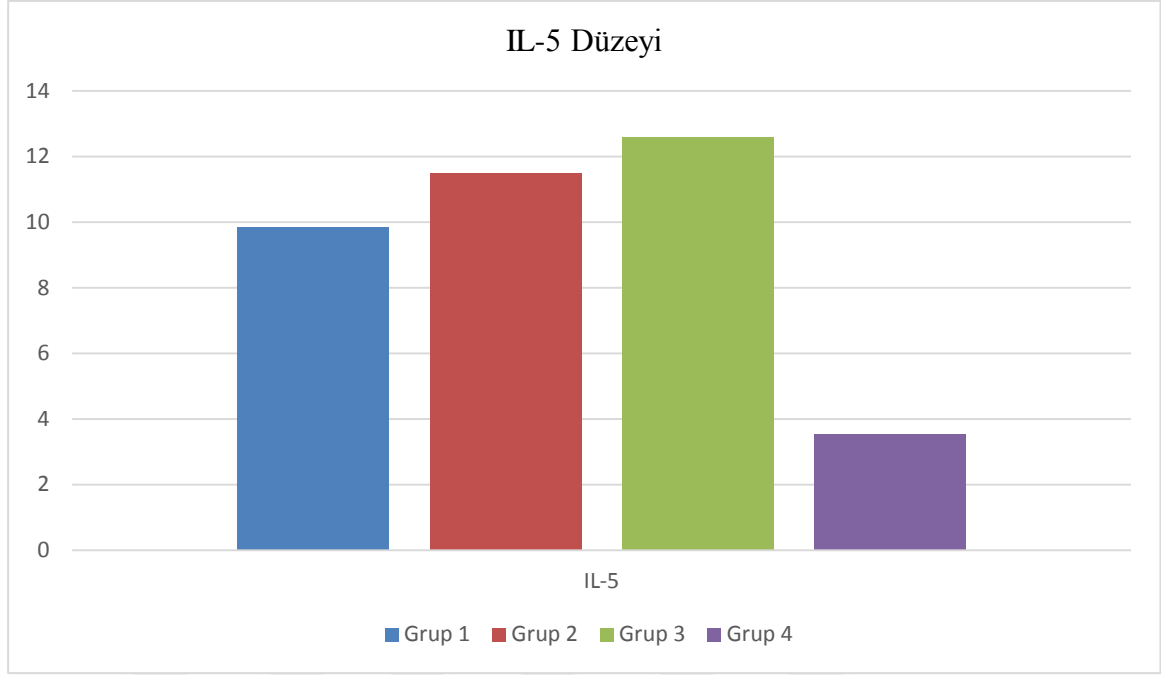
Şekil 9. Gruplar arasında serum IFN- γ düzeyinin karşılaştırılması.

Serum IL-4 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrole göre Grup 1’de anlamlı artış olduğu ($p=0,000$) izlendi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Grup 2 ve Grup 3’de IL-4 sitokin düzeyinde anlamlı değişiklik ($p=0,952$, $p=0,534$ sırasıyla) bulunmadı. Grup 1’e göre Grup 2 ve Grup 3’te serum IL-4 düzeyinde anlamlı artış ($p=0,001$, $p=0,010$ sırasıyla) izlendi. Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı değişiklik ($p=0,833$) gözlenmedi (Şekil 10) (Tablo 6).



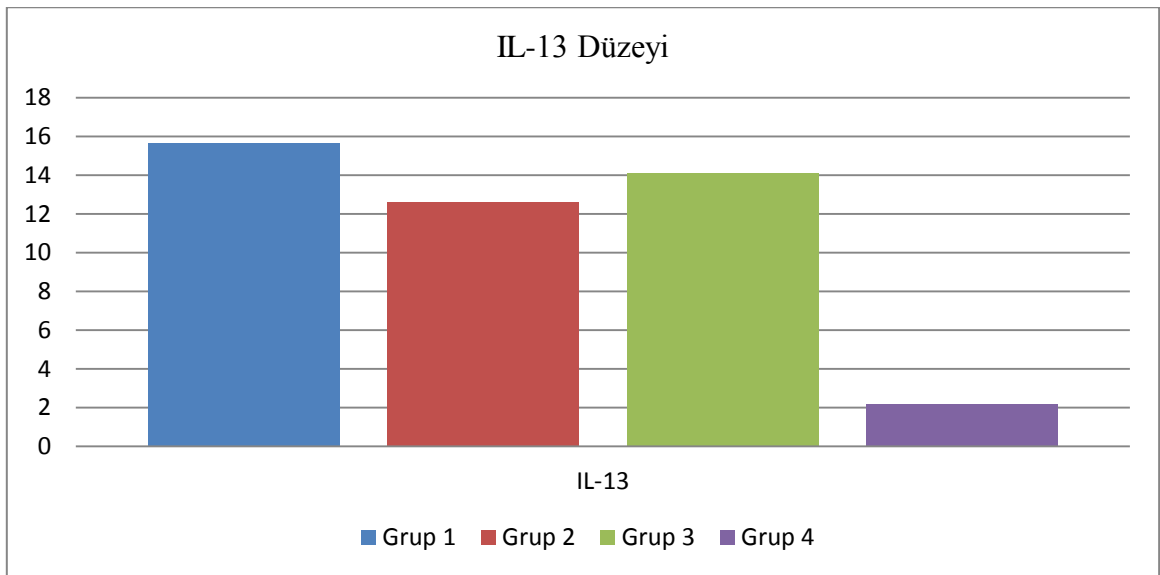
Şekil 10. Gruplar arasında serum IL-4 düzeyinin karşılaştırılması

Serum IL-5 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre Grup 1, 2 ve 3’te IL-5 sitokinde anlamlı artış olduğu ($p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,000$ sırasıyla) gözlemlendi. Grup 1’e göre Grup 2 ve 3’te anlamlı bir değişiklik ($p=0,714$, $p=0,284$ sırasıyla) bulunmadı. Grup 2 ve 3’ün kendi aralarında anlamlı bir değişiklik ($p=0,893$) bulunmadı (Şekil 11) (Tablo 6).



Şekil 11. Gruplar arasında serum IL-5 düzeyinin karşılaştırılması

Serum IL-13 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre Grup 1, 2 ve 3’de IL-13 sitokininin anlamlı artış olduğu ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ sırasıyla) izlendi. Nazal polipozis grupları arasında serum IL-13 seviyesi açısından anlamlı fark bulunmadı (Şekil 12) (Tablo 6).



Şekil 12. Gruplar arasında serum IL-13 düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 6. Çalışma grubu ile kontrol grubu hastalarının serum sitokin düzeyleri

GRUPLAR	IFN- γ	IL-4	IL-5	IL-13
Grup I	60,57 \pm 4,45	161,20 \pm 32,67	9,86 \pm 1,18	15,63 \pm 1,85
Grup II	60,23 \pm 3,66	53,27 \pm 8,33	11,51 \pm 0,57	12,60 \pm 0,76
Grup III	55,62 \pm 3,78	76,05 \pm 4,84	12,60 \pm 1,37	14,10 \pm 0,75
Grup IV	84,97 \pm 10,39	38,32 \pm 6,65	3,55 \pm 0,32	2,17 \pm 0,21
F değerleri	4,809	9,571	15,111	28,156
p değerleri	0,004	0,000	0,000	0,000

Analizler one-way annova testi ile yapılmıştır.

ORMDL3 geni rs7216389 polimorfizmi açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrole göre Grup 2 ve 3'te genotip ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı (Genotipler için; p=0,520, OR=1,44 (0,397-5,210), alleller için p=1, OR=1,043 (0,588-1,850 ; Genotipler için; p=0,215, OR= 1,858 (0,582-5,927, alleller için p=0,152, OR= 1,571 (0,893-2,764 sırasıyla) izlendi (Tablo 7).

ORMDL3 geni rs7216389 polimorfizmi açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrole göre Grup1'de vahşi tip allelin hasta grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (Genotipler için; p=0,002, OR:4,023 (1,227-13,191, alleller için p=0,046, OR: 1,844 (1,048- 3,244). CC genotipinin kontrol grubunda %10 ve hasta grubunda %38 olduğu ve kontrole göre vahşi tip allelin Grup 1'de anlamlı olarak arttığı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. ORMD3 gen polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıkları

SNP Genotip Allel	Kontrol (n=50)	Grup 1 (n=50)	P and OR (95% CI) values	Grup 2 (n=50)	P ve OR (95% CI) değeri	Grup 3 (n=50)	P and OR (95% CI) values
CC	5 (10)	19 (38)	P=0.002 4,023 (1,227-13,191)	8 (16)	P=0.520 1,44 (0,397-5,210)	11 (22)	P=0,215 1,858 (0,582-5,927)
CT	27 (54)	14 (28)		22 (44)		26 (52)	
TT	18 (36)	17 (34)		20 (40)		13 (26)	
C	0,37	0,52	P=0,046 1,844 (1,048-3,244)	0,38	P=1 1,043 (0,588-1,850)	0,48	P=0,152 1,571 (0,893-2,764)
T	0,63	0,48		0,62		0,52	

(SNP: tek nükleotid polimorfizmi, C: Sitozin T: Timin OR: Odds ratio)

LRRC3C geni rs3744246 polimorfizmi açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrole göre Grup 3'te genotip ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (Genotipler için; p=0,698, OR= 1,333 (0,474-3,746, alleleler için p=0,769, OR= 1,138 (0,639-2,025)). LRRC3C geni rs3744246 polimorfizmi açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrole göre Grup 2'de genotip ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (Genotipler için; p=0,096, OR=2,3 (0,699-7,558), alleleler için p=0,458, OR=1,302 (0,727-2,332) (Tablo 8)). LRRC3C geni rs3744246 polimorfizmi açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrole göre Grup 1'de genotip ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (Genotipler için; p=0,574, OR:1,562 (0,543-4,489, alleleler için p=0,554, OR: 1,244 (0,696- 2,223) (Tablo 8)).

Tablo 8. LRRC3C gen polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıkları

SNP Genotip Allel	Kontrol (n=50)	Grup 1 (n=50)	P and OR (95% CI) values	Grup 2 (n=50)	P ve OR (95% CI) değeri	Grup 3 (n=50)	P and OR (95% CI) values
TT	24 (48)	25 (50)		23 (46)		24 (48)	
TC	14 (28)	17 (34)	P=0,574 1,562 (0,543- 4,489)	22 (44)	P=0,096 2,3 (0,699- 7,558)	17 (34)	P=0,698 1,333 (0,474- 3,746)
CC	12 (24)	8 (16)		5 (10)		9 (18)	
T	0,62	0,67	P=0,554 1,244 (0,696- 2,223)	0,68	P=0,458 1,302 (0,727- 2,332)	0,65	P=0,769 1,138 (0,639- 2,025)
C	0,38	0,33		0,32		0,35	

(SNP: tek nükleotid polimorfizmi T: Timin C: Sitozin OR: Odds ratio)

Çalışmamızda tüm gruplarda ORMDL3 ve LRCC3C polimorfizmlerine ait genotipler ile serum IFN-gama, IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeyleri arasında herhangi anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Rinosinüzitler, burun ve paranazal sinüs mukozasını tutarak etki gösteren inflamatuvar bir hastalıktır. Semptomların süresine göre akut rinosinüzit (ARS) ve kronik rinosinüzit (KRS) olarak ikiye ayrılmaktadır. Semptomlar 12 haftadan kısa olursa ARS, 12 haftadan uzun sürerse KRS olarak tanımlanmaktadır. Endoskopik muayene ile nazal poliplerin gösterilmesi sonucunda nazal polipozisli KRS adını almaktadır. Son sınıflandırmada, KRS, nazal polipli ve nazal polipsiz KRS olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu sınıflandırma, her iki KRS'nin inflamasyon profilinin farklı olduğuna dair kanıtlarla desteklenir, ancak etiopatogenezin farklı olup olmadığı açık değildir (1).

Yapılan son çalışmalar nazal polipli KRS'nin, nazal polipsiz KRS'ye göre farklı bir inflamasyon profiline sahip olduğunu göstermektedir (121). KRS, T lenfositlerinin aracılık ettiği ve farklı T lenfosit alt gruplarının katkıda bulunduğu immün sistem hastalık grubuna aittir (122). Nazal polipsiz KRS'in Th1 hücre polarizasyonu ile birlikte inflamasyon profili olarak büyüme faktörü TGF -1, TGF- β 2 ve IL-1 ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (121, 122). Nazal polipli KRS'li hastalarda, IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri ile Th2 hücre polarizasyonu gözlenmiştir. Nazal polipli KRS, özellikle Avrupa ülkelerinde nazal polip araştırmalarının ana odağıdır (122, 123). Bizim çalışmamızda eozinofilik ve non-eozinofilik (inflamatuvar) nazal polipoziste serum IL-5 ve IL-13 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiş olup, nazal polipozisin etiopatogenezinde Th2 hücre polarizasyonunun etkisini desteklemiştir. İnterlökin 4 (IL-4), IgE üretiminin ve eozinofil aktivasyonunun immün inflamasyon düzenlemesinde önemli bir role sahiptir. IL-4, Th lenfositlerinin Th2 lenfositlere farklılaşmasını uyarır; bu nedenle Th2 indükleyicisi olarak bilinir ve aktive edilmiş T hücrelerinin apoptozunu inhibe etmek için önemli bir kofaktör olarak görev yapar. Yapılan çalışmalarda IL-4 ayrıca B hücresi immünooglobulinlerinin IgE fenotiplerine “sınıf geçişinden” sorumlu olduğu gösterilmiştir (123, 124). IL-4'ün, eozinofil göçünü, vasküler hücre adezyon molekülünün (VCAM)-1 yüksek ekspresyonunu tetiklediği tespit edilmiştir (125).

Nazal polipli KRS'li hastalarda IL4, IL-5 ve IL-13 sitokinleri ile Th2 hücre polarizasyonu gözlenmiştir (1). Horie ve ark. (126) yaptığı bir çalışmada nazal polipli KRS'de IL-13'ün eozinofillerin kemotaksisini teşvik ettiğini ve eozinofillerin in vitro hayatta kalma süresini uzattığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada IL-4'ün benzer etkileri olmadığı gözlenmiştir (126). Simon ve ark. (127) yaptığı bir çalışmada IL-4'ün nazal

poliplerde artmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada IL-4'ün nazal polip gelişiminde öneminin olmadığını savunmuşlardır ve eozinofillerin IL-4'e spesifik olarak iltihaplı dokuya göçü görülmemiştir (127). Çalışmamızda IL-4 düzeylerinin Grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir. Nazal polipozis gelişiminde IL-4'ün IL-5 ve IL-13 kadar etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Astım gelişiminde ise IL-4'ün etkin rol oynadığı söylenebilir.

IFN- γ , birçok inflamasyon işleminde ve immün sistem eylemlerinde rol alan Th1 hücre temel sitokinidir (123). Nazal polipsiz ve non-eozinofilik KRS'nin, inflamasyon profili olan interferon- γ , TGF- β 1, IL-1 ve Th1 hücre polarizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121). Bazı çalışmalar nazal poliplerde IFN- γ 'nın azaldığını tespit etmişlerdir, ancak nazal poliplerin patogeneze olan bağlantısı açıkça tanımlanmamıştır (122, 123). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak eozinofilik nazal polipozis hasta gruplarında serum IFN- γ düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış olduğu tespit edilmiştir. Non-eozinofilik nazal polipoziste serum IFN- γ düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edilmiştir ve bu sonucun literatür ile korelasyon göstermediği söylenebilir.

IL-5, eozinofilide önemli rol oynar. Eozinofillerin periferik dolaşımdan dokulara seçici göçüne ve aktivasyonuna aracılık eder. Ayrıca insan eozinofilleri için önemli bir hayatta kalma faktörü olduğu da bilinmektedir (77). Nazal polipli KRS hastalarının stromasında önemli ölçüde artmış IL-5 seviyelerinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (77, 128). Nazal polipli KRS ve bronşiyal astımlı hastalar IL-5 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında önemli bir fark gözlenmemiştir (77). Nazal polipli alerjisi olmayan hastaların nazal sekresyonundaki IL-5 konsantrasyonu, nazal polibi olmayan alerjisi olan hastalar ile benzer seviyelerde tespit edilmiştir. Nazal polip tanısı olan veya alerjisi olan hastaların nazal sekresyonundaki IL-5 konsantrasyonu kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olarak tespit edilmiştir (129). Çalışmamızda nazal polipozis gruplarında (Grup 1,2 ve 3) IL-5 sitokin düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmiştir. IL-5'in eozinofilide rol oynayan önemli sitokinlerden biri olduğu sonucuna varılmıştır.

Nazal polipozis etiolojisinde genetik faktörlerin rol aldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Settipane ve Greisner'in (70) 1996 yılında yaptıkları çalışmada, 50 nazal polipozisli hastanın %14'ünün ailesinde birden çok bireyde nazal polip varlığı gösterilmiştir. Alexiou ve ark. (71), 100 nazal polipozisli hasta ve 102 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda yapılan çalışmada aile öyküsünü araştırmışlardır. Bu çalışmaya

göre kontrol bireylerinin aile öyküsünde nazal polip bildirilmezken, nazal polipozisli hastalarda aile öyküsü %13,3 olarak bildirilmiştir.

Genetik çalışmalarda NP ile bazı HLA (insan lökosit antijeni) allelleri ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu alleller: HLA-A74, HLA-DR7-DQA1*0201, HLA-DR7-DQB1*0202 ve HLA-DQA1*0201-DQ0201'dir (130-132). Bu haplotipi taşıyan bireylerde nazal polip gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Moloney ve Olivier (133), HLA-A1 (İnsan lökosit antijeni A1) ve B8 doku antijeni ile şiddetli NP ve astım arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Kistik fibrozis, Kartagener sendromu, Young sendromu, Churg-Straus sendromu nazal polipozisin görüldüğü genetik temelli sendromlardır. Nazal polipozis etiopatogenezinde, anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar genlerin ekspresyonları arasındaki denge önemli rol oynamaktadır. Bu genlerde görülen polimorfizmler nazal polipozis gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır. DNA sekansında tek bir nükleotidin değişmesiyle gerçekleşen tek gen nükleotid polimorfizmleri (SNP) en sık görülen polimorfizmdir. Nazal polipozis gelişimi ile en sık bağlantılı olan üç SNP: IL-1 α , TNF ve AOA1 (Acyloxyacyl Hydrolase) dir (134, 135). Erbek ve arkadaşları (53), IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokin genlerinde var olan bazı polimorfizmlerin NP oluşumunda risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Astım ile nazal polip arasında da güçlü bir bağ vardır. Astımla birlikte nazal polip olgularında IL-5 reseptörünü kodlayan genin baskılandığı gösterilmiştir (65). Astımın genel popülasyondaki sıklığı %5 ile %8 arasında bildirilmektedir. Kronik rinosinüzitli hastalar arasındaki astım sıklığı yaklaşık %20 ile genel popülasyonun 3-4 katı olarak bildirilmektedir. Astımlı hastaların yaklaşık %7-13 ünde polip tespit edilmiştir (51, 65). Buna rağmen nazal polipozis hastalarının 1/3 ünde astım tespit edilmiştir (66) .

Nazal ve bronşiyal mukoza birçok açıdan benzerlik göstermektedir. Rinitlerde ve nazal polipoziste görev alan inflammatuar hücreler, mediyatörler ve fizyopatolojik mekanizmalar astımda da görülmektedir. Bu da bize 'tek havayolu tek hastalık tezini' güçlendirmektedir. Bronşiyal astım ve nazal polipozis havayolu mukozasının kronik inflammatuar hastalıklarıdır ve üst/alt havayolu belirtileri ile karşımıza çıkmaktadır (136).

Japon popülasyonunda yapılan bir çalışmada, 17q21 astım duyarlılık lokusundaki tek nükleotid pleomorfizmlerinin alerjik rinit duyarlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Atopik yürüyüş, atopik bulguların doğal öyküsüdür ve atopik dermatitin klinik bulgularının, genellikle astım ve alerjik rinit gelişiminden önce geliştiği gösterilmiştir

(137). Son zamanlardaki etiyolojik çalışmalar astımlı hastaların %80'inden fazlasında rinit, rinitli hastaların %10-40'ında astım olduğu bildirilmiştir (138). ORMDL3'ün genetik varyantı rs3744246'nın Japon popülasyonunda alerjik rinit ile de önemli ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, ORMDL3 mRNA'nın bölgedeki diğer üç genle karşılaştırıldığında nazal epitelde yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur (139).

Astımın genetik alt yapısı birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Astımla ilişkisi tespit edilen genlerden biri 17q21 genidir. Kromozomal bölge 17q12-q21, çocukluk çağı astımı ile ilişkili en iyi çoğaltılan GWAS bölgelerinden birini barındırır. Astımla ilişkili 17q21 ortak polimorfizmleri, altı protein kodlayan geni içeren genomik bir aralığı tanımlamaktadır: IKAROS ailesi çinko parmak 3 (Aiolos) (IKZF3), zona pellucida bağlayıcı protein 2 (ZPBP2), gasdermin B (GSDMB), ORMDL sfingolipid biyosentez düzenleyici 3 (ORMDL3), gasdermin A (GSDMA) ve LRR3C (6). 2007 yılında Moffatt ve arkadaşlarının yaptığı genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (genom wide association study (GWAS)), 17q21 geninde bulunan ORMDL3 ile çocukluk çağı astımı ilişkili olarak bulunmuştur (6). ORMDL3, endoplazmik retikulumda transmembran proteini olarak tutturulmuş yüksek oranda korunmuş bir protein ailesinin (ORMDL1-3) bir üyesidir (140). Moffatt ve ark. (6), Epstein-Barr virüsü dönüştürülmüş lenfoblastoid hücre hatlarında, ORMDL3 gibi orosomukoid transkript seviyelerinin, çocukluk astımı ile tek nükleotid pleomorfizmi olan rs7216389 arasında güçlü ve pozitif bir şekilde ilişki olduğunu gösterdi. Bu astım duyarlılığı lokusundaki varyantların, rinovirüs ile enfekte olmuş kan hücrelerinde de doğrulanmış ORMDL3 ekspresyonunu düzenleyebileceği gösterilmiştir (103).

Yapılan çalışmalarda hava yolu düz kas ve hava yolu epitelyumu dışında insan CD4 lenfositlerinde de ORMDL3 ekspresyonunun olmasının astım patogeneziye katkısı bulunmuştur (6, 141). Farelerde yapılan bir çalışmada, CD4 hücrelerinde ORMDL3'ün rolünü desteklemek için, alerjenle meydan gelen ORMDL3'ün T-yardımcı hücre tip 2 (Th2) tepkilerinde ve hava yolu aşırı duyarlılığında daha fazla artış gösterdiği bulunmuştur (142). T hücre çizgileri ve normal insan periferik kan mononükleer hücrelerinde yapılan çalışmalarda, ORMDL3'ün genetik varyantları, ORMDL3'ün transkripsiyonel regülasyonunu arttırmış, bu da Th2 sitokin seviyelerindeki değişikliklerle korelasyonu göstermiştir. Dolayısıyla, hem yapısal hücrelerde hem de CD4 hücrelerinde ORMDL3 ekspresyonunun astım patogenezi için önemli olduğuna dair kanıtlar olduğunu tespit etmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda ORMDL3 ve LRR3C gen polimorfizmleri ile Th1

(IFN-gama) ve Th2 (IL-4, IL-5 ve IL-13) sitokin seviyelerindeki değişikliklerle korelasyon saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz, ORMDL3 rs8076131, rs12603332 ve rs3744246 varyantlarının astım ile ilişkisi için orta düzeyde kanıt bulunduğunu göstermiştir (143). Daha sonra yapılan çalışmalarla 17q21 kromozomunun astım ile bağlantısı, farklı etnik kökenlerden oluşan popülasyonlardaki çoklu genetik epidemiyoloji çalışmalarında tekrarlanmıştır (144, 145). Çek popülasyonunda yapılan vaka kontrol çalışmasında, 17q21 geninden seçilen 4 SNP'nin (rs17608925, rs12603332, rs8076131 ve rs3169572) atopik astım ile ilişkisi tespit edilmiştir. Tek ilişkilendirme işaretleyici testleri, rs3169572'nin astım ile ilişkisi ve rs17608925'in toplam IgE plazma seviyeleri ile ilişkileri hariç analiz edilen dört polimorfizmden hiçbiri için önemli sonuçlar vermediği bildirmiştir. Bununla birlikte, rs8076131 varyantı ile polene karşı aşırı duyarlılık arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (146).

Galanter ve ark., Porto Riko'lu, Afro-Amerikalı ve Meksikalı erkek hastalarda yaptığı bir çalışmada, rs12603332 ve rs8076131 ile astım arasında ilişki bildirmişlerdir. Porto Riko kohortundaki polimorfizm rs12603332 ve IgE seviyeleri dışında, etiketleme SNP'lerinden herhangi biri ile solunum fonksiyonları veya IgE seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Porto Riko astımlılarındaki ORMDL3 çalışmaları, tek nükleotid polimorfizmi olan rs12603332 ve IgE seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Alt grup analizi alerjik astımı olan hastalar (IgE >100 IU / mL) ile SNP rs4378650 ve rs12603332 arasında önemli ilişkiler bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışma ile bu SNP'ler ve astım arasındaki ilişkinin, IgE düzeyi >100 IU / mL olan hastalarda güçlendiği tespit edilmiştir (147).

Kafkas ve Japon popülasyonlarında astım ile en fazla ilişkili olan SNP rs7216389'nin, Çin popülasyonunda astımla çok az ilişkili olduğu bulunmuştur. Astım, atopi ve plazma total IgE'nin, ORMDL3'ün yukarısında bulunan TOP2A (DNA topoisomerase II, alpha izozyme)'daki rs11650680 ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (148). Bizim çalışmamızda rs7216389 genotipi astım tanılı eozinofilik nazal polipozis hastalarında anlamlı bulunmuştur. ORMDL3 gen polimorfizminin astım tanısı olmayan eozinofilik ve non-eozinofilik (inflamatuvar) nazal polipozis hastalarında görülmemesi, ORMDL3'ün nazal polipozis oluşumunda etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir.

Tavendale ve ark., ORMDL3 gen ekspresyonunu kontrol eden lokus 17q21'deki rs7216389 C / T polimorfizminin çocukluk çağı astımının oluşumuyla güçlü bir şekilde

ilişkili olduğunu doğrulamışlardır (149). Bizim çalışmamızda 17q21'deki rs7216389 C/T polimorfizmi erişkin yaş grubundaki astım tanılı nazal polipozis hastaları ile ilişkili bulunmuştur. CC genotipinin kontrol grubunda %10 ve hasta grubunda %38 olduğu ve kontrole göre vahşi tip allelin astım tanılı nazal polipozis grubunda anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

LRRC3C ve kodladığı tek geçişli membran proteini ile ilgili hiçbir işlevsel çalışma yayınlanmamıştır. LRRC3B için hücre çoğalmasının baskılanmasında bir rol öne sürülmüştür (150). Çalışmamızda LRRC3C rs3744246 polimorfizminin nazal polipozis ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda nazal polipozis etiyopatogenezinde ORMDL3 ve LRRC3C gen polimorfizmleri ile serum IFN-gama, IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, IL-5 ve IL-13'ün tüm nazal polipozis gruplarında anlamlı şekilde yüksek bulunması nazal polipozis etiyopatogenezinde Th2 polarizasyonu üzerinden önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir. IL-4 ise sadece astımlı NP grubunda yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarla nazal polipozis gelişiminde Th2 mekanizmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. IFN- γ tüm nazal polip gruplarında düşük olarak tespit edilmiştir. Nazal polipozis hastalarında genetik polimorfizm ve serum sitokin düzeyi arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. LRRC3C gen polimorfizmi tüm nazal polipozis gruplarında anlamlı bulunmamıştır. ORMDL3 rs7216389 tek nükleotid polimorfizminin ise sadece astım tanılı nazal polipozis hastalarında anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür. Nazal polipozis gelişiminde Th2 mekanizması asıl rolü oynarken, astımlı hastalarda bu rolün yanında IL-4 ve ORMDL3 üzerinden farklı bir mekanizmanın rolü olabileceği düşünülebilir. Bu mekanizmanın daha iyi ortaya konulması için daha geniş vaka sayılı kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012:European position on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50: 1–12.
2. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: The Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112:625-629.
3. Settipane GA. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment, *Am J Rhinol.* 1987; 1: 119–126.
4. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission; Spanish Society of Otorhinolaryngology. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21: 1-58.
5. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 297-301.
6. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature.* 2007;448:470–473.
7. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue based map of the human proteome. *Science.* 2015; 347(6220):1260419.
8. Verlaan DJ, Berlivet S, Hunninghake GM, Madore AM, Lariviere M, Moussette S, et al. Allele-specific chromatin remodeling in the ZPBP2/GSDMB/ORMDL3 locus associated with the risk of asthma and autoimmune disease. *Am J Hum Genet* 2009;85: 377-393.

9. Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi In: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Kitapevi 2004; 455-461.
10. Snow JB, Wackym PA, Ballenger JJ. Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Shelton CT, People's Medical Publishing House, 2009.
11. Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. American Journal of Roentgenology, 1993;160: 1101-1104.
12. Da Silva RF, Prado FB, Caputo IGC, Devito KL, Botelho TL, Junior ED. The forensic importance of frontal sinus radiographs. Journal of Forensic and Legal Medicine, 2009;16: 18-23.
13. Liu Y, Johnson MR, Matida EA, Kherani S, Marsan J. Creation of a standardized geometry of the human nasal cavity. Journal of Applied Physiology, 2009;106: 784-795.
14. Finucane BT, Tsui BC, Santora AH. Anatomy of the airway, Principles of Airway Management, London, Springer, 2011; 21-25.
15. Akçalı Ç. Nazal Septum Hastalıkları. İçinden: Çelik O (editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Asya Tıp Kitapevi: 2007;470-480.
16. Dion MC, Jafek BW, Tobin CE. The anatomy of the nose. External support. Arch Otolaryngol. 1978 Mar;104(3):145-150.
17. Natvi P, Setler LA, Gingrass RP, Gardner WD. Anatomical details of the osseous-cartilaginous framework of the nose. Plast Recons Surg. 1971;48(6):528-532.
18. Ömür M. Dadaş, B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Cilt 2; 1996.
19. Önerci M, ve ark. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisinde Güncel Yaklaşım. Cilt 1, Sayı 2, Haziran 2005;7-14.

20. Romo T, Ho-Sheng L. Rhinoplasty, postrhinoplasty nasal obstruction. E medicine Journal. ‘‘<http://www.emedicine.com/end/topic130>’’.
21. Ridenour B. The Nasal Septum. In: Cummings CW And Others (Eds).Otolaryngology Head And Neck Surgery. Second edition, Missouri, Mosbyyearbook_nc. 1993;(2):50.
22. Ketenci İ. Burun Damarsal Anatomisi. Epistaksis Özel Sayısı. Türkiye Klnikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007;3(10):3-7.
23. Ogle OE, Weinstock RJ, Friedman E. Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America, 2012;24: 155-166.
24. Çankaya H, Egeli E, Kutluhan A, Kiriş M. Pneumatization of the concha inferior as a cause of nasal obstruction. Rhinology, 2001;39: 109-111.
25. Beale TJ, Madani G, Morley SJ. Imaging of the paranasal sinuses and nasal cavity: normal anatomy and clinically relevant anatomical variants. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 2009;30: 2-16.
26. Caliot P, Midy D, Plessis J. The surgical anatomy of the middle nasal meatus. Surgical and Radiologic Anatomy, 1990;12: 97-101.
27. Unlu HH, Govsa F, Mutlu C, Yücetürk AV, Senyilmaz Y. Anatomical guidelines for intranasal surgery of the lacrimal drainage system. Rhinology, 1997; 35: 11-15.
28. Stephens JC, Saleh HA. Evaluation and treatment of isolated maxillary sinus disease. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2013;21: 50-57.
29. Van Cauwenberge P, Sys L, De Belder T, Watelet JP. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. Immunology and allergy clinics of North America, 2004; 24: 1-17.

30. Bolger WE, Parsons DS, Butzin CA. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*, 1991; 101: 56-64.
31. Coates MH, Whyte AM, Earwaker JW. Frontal recess air cells: spectrum of CT appearances. *Australasian radiology*, 2003;47: 4-10.
32. Bent JP, Cuijly-Siller C, Kuhn FA. The frontal cell as a cause of frontal sinus obstruction. *American journal of rhinology*, 1994;8: 185-191.
33. Cakur B, Sümbüllü MA, Yılmaz AB. A retrospective analysis of sphenoid sinus hypoplasia and agenesis using dental volumetric CT in Turkish individuals. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2011;17: 205-208.
34. Sethi DS, Stanley RE, Pillay PK. Endoscopic anatomy of the sphenoid sinus and sella turcica. *J Laryngol Otol*.1995;109: 951-955.
35. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Yayıncılık.2009;133-138.
36. Ovale KW, Nahirney PC. Netter Temel Histoloji. Güneş Kitapevi 2009;333-336.
37. Lee AD. The physiology of the nose and paranasal sinuses In: Kerr AG, Hibbert J. *Scott-Brown's Otolaryngology, Vol:1; Laryngology and Head and Neck Surgery. Sixth Edition, Butterworth-Heinemann 1997;6:1-21.*
38. Yorulmaz İ. Burun ve Paranasal Sinüsler: Temel Anatomi ve Fizyoloji. *TürkiyeKlinikleri* 4(1): 2002; 6-13.
39. Fattori B, Ruffoli R, Rocchi V, Carpi A, Berni R, Giambelluca MA, Giannessi F. Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic patients with nasal polyposis. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 323-329.

40. Grundmann T, Topfner M. Treatment of ASS-Associated Polyposis (ASSAP) with acysteinyl leukotriene receptor antagonist a prospective drug study on its antiinflammatory effects. *Laryngorhinootol.* 2001; 80: 576-582.
41. Önerci M. Nazal Polipozis (Nasal Polyposis), Altıncı Baskı, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara, 2006;66-70.
42. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, (çev: Çelik O.), İkinci Baskı, Asya Tıp Kitabevi, İzmir, 2007;511-520.
43. Dursun E, Korkmaz S, Bayız H, Uygur K, Akmansu H, Özeri C. Nazal polipozisli olgularda endoskopik sinüs cerrahisi, *KBB Baş ve Boyun Cerrahisi Dergisi*, 1998; 6(2): 71-80.
44. Stevenson RS, Guthrie D. A history of otolaryngology, Living Stone, Edinburgh, 1949;70-71.
45. Zuckerkandl E. Normale und pathologische Anatomie der Nasenhöhle und ihrer pneumatischen Anhänge, Bd I Braumüller, Wien, 1882.
46. Hajek M. Über die pathologischen Veränderungen der Schleimhauthypertrophie und der Nasenpolypen, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1896;4:277-300.
47. Hirschman A. Über Endoskopie der Nase und deren Nebenhöhlen. Eine neue Untersuchungsmethode, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1903;143:195-202.
48. Kern R, Schenck H. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucosal nasal polyps, *Journal of Allergy*, 1933;4:485-449.
49. Stammberger H. Rhinoscopic Surgery, in: "Nazal Polyps, Epidemiology, Pathogenesis and Treatment", (eds: Settignano G.A., Lund V.J., Bernstein J.M., Tos, M.), Rhode Island, Ocean Side Pub, 1997; 7-15.

50. Vancil ME. A Historical Survey of Treatments for Nazal Polyposis, *Laryngoscope*. 1979;435-445.
51. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis, *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:17-21.
52. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic Nazal polyps, *Acta Otolaryngol*. 2002 Mar;122(2):179-182.
53. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory Cytokine Single Nucleotide Polymorphisms in Nazal Polyposis, *Arch of Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2007 Jul; 133(7): 705-709.
54. Drake-Lee AB. Nasal Polyps, in: "Scott-Brown's Otolaryngology", (eds: Kerr, A.G., Stephens, D.), Sixth ed., Butterworth&Co. Ltd, Great Britain, 1997.
55. Önerci TM. Nasal Polyposis, Pathogenesis, Medical and Surgical Treatment, (eds: Önerci T.M., Ferguson B.J.), Birinci Baskı, Springer Kitabevi, New York. 2010;1-27.
56. Sin A, Terzioglu E, Kokulugdag A, et al. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis, *J Investig Allergol Clinical Immunol*. Jul-Aug 1997;7(4): 234-237.
57. Koç C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with Nasal polyps, a preliminary report, *The Laryngoscope*. 2004 Nov; 114(11):1941-1944.
58. Weille FL. Further experiments in the viral theory of nasal polyp etiology, *Ann Allergy*. 1996 Oct;24(10):549-551.
59. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, a randomized, double-blind clinical trial, *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun; 113(6): 1122-1128.

60. Benoliel P. Treatment of sino-nasal polyposis by *Candida albicans* immunotherapy, aprobos of 4 cases, *Allerg Immunol.*2001 Dec; 33(10): 388-394.
61. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps, *Allergy Asthma Proc.* Sept-Oct 1996; 17(5): 231-6.
62. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma, *Eur Respir J.* 1990 May; 3(5): 588-593.
63. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz SM. Phemenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis, *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1995;49(3): 235-250.
64. Karakaya G, Kalyoncu AF. Analjezik İntoleransı, *Toraks Dergisi*, 2000; 1: 82-86.
65. Newton JR, Ah-See KW. A review of nazal polyposis, *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Apr; 4(2): 507–512.
66. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps, *J Laryngol Otol.*1984 Aug; 98(8): 783-793.
67. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin, *J Allergy.*1967 Nov; 40(5): 281-293.
68. Shijubo N, Kawabata I, Sato N, Itoh Y. Clinical aspects of Clara cell 10-kDa protein/uteroglobin (secretoglobin 1A1) *Curr Pharm Des.*2003; 9(14):1139-1149.
69. Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery, in:” The Messerklinger Technique”, BC Decker, Phidelphia, 1991.
70. Settipane GA, Greisner WA. Hereditary factor for nazal polyps, *Allergy Asthma Proc.* Sept-Oct 1996; 17(5):283-286.

71. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure, *Otolaryngol Head Neck Surg: Le Journal d'otorhino laryngologie et de chirurgie cervico faciale*, 2011; 40(1):58-63.
72. Aitken ML, Fiel SB. Cystic fibrosis, *Dis Mon.*1993Jan; 39(1): 1-52.
73. McDonald TJ. Nasal Manifestations of Systemic Diseases, in: "Otolaryngology Head and Neck Surgery", (ed: Cummings, C.W.), , 4th ed., Mosby, Philadelphia, 2005.
74. Schanker HM, Rajfer J, Saxon A. Recurrent respiratory disease, azoospermia, and nasal polyposis. A syndrome that mimics cystic fibrosis and immotile cilia syndrome, *Arch Intern Med.* 1985 Dec;145(12): 2201-2203.
75. Olsen KD, Neel HB, DeRemee RA. Nazal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis, Churg-Strauss syndrome, *Otolaryngol Head Neck Surg.* Jan-Feb 1980; 88(1): 85–89.
76. Monoret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad, nazal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin, *Ann Allergy.* 1990 Jun; 64(6):513–518.
77. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol.*1997Jun; 99(6 Pt 1): 837-842.
78. Lee YM, Kim SS, Kim HA, Suh YJ, Lee SK, Nahm DH, Park HS. Eosinophil inflammation of nasal polyp tissue: relationships with matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1. *J Korean Med Sci* 2003Feb; 18(1): 97-102.
79. Luttmann W, Franz P, Matthys H, Virchow JC. Effects of TGF-beta on eosinophil chemotaxis. *Scand J Immunol* 1998 Feb; 47(2): 127-130.

80. Gleich GJ, Flavahan NA, Fujisawa T, Vanhoutte PM. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hyperreactivity (Aspen Allergy Conference), *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81:776-781.
81. Wittekindt C, Hess A, Bloch W, et al. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nazal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002 Jul; 259(6): 294–298.
82. Bartels J, Maune S, Meyer JE. Increased eotaxin-mRNA expression in nonatopic and atopic nazal polyps, comparison to RANTES and MCP-3 expression, *Rhinology.*1997 Dec; 35(4): 171-174.
83. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al., Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha, *Am J Respir Cell Mol Biol.*1996 Oct; 15(4): 443-450.
84. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and Treatment of Nasal Polyps,in: *Surgery of the Paranasal Sinuses*”, (eds: Blitzer, A., Lawson, W., Friedman, W.H.), WB Saunders, Philadelphia, 1991;41-49.
85. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nazal polyps, still more questions than answers, *The J Laryngol Otol.* 2003Jan; 117(1): 1-9.
86. Kitapçı F, Bayar MN, Atasoy P, Koç C. Nazal Polipler, *Van Tıp Dergisi*, 2005;12(3) 212-222.
87. Zinreich S. Imaging of chronic sinusitis in adults: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Sep; 90(3Pt 2): 445-451.
88. Güngör A, Corey JP. Pediatric sinusitis, A literature review with emphasis on the role of allergy, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997Jan;116(1): 4-15.

89. The Human GeneNomenclature Database, www.gene.u-cl.ac.uk/nomenclature/genefamily/scgb.html Eylül, 2013.
90. 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.
91. Jääntti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment, *Rhinol Suppl.* 1985; 8: 59-64.
92. Kuby J. *Immunology*, 1992 W.H. Freeman and Company, 245.
93. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In :Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunol.*1994:105-123.
94. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia : WB Saunders Company.* 1994 : 240-261.
95. Sanderson CF. Interleukin-5,eosinophils and disease. *Blood.* 1992 Jun;79(12):3101-3109.
96. McKenzie AN, Culpeper JA, de-Wail Malefyt R, Briere F, et al: Interleukin 13,a Tcell derived cytokine that regulates human monocyte and B cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Apr; 90 (8) : 3735-3739.
97. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, et al: Interleukin 13 induces interleukin 4 independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Apr; 90 (8): 3730-3734.
98. Smit LA, Bouzigon E, Pin I, Siroux V, Monier F, Aschard H, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J.* 2010 Jul; 36(1):57-64.

99. Brauner EV, Loft S, Raaschou-Nielsen O, Vogel U, Andersen PS, Sorensen M. Effects of a 17q21 chromosome gene variant, tobacco smoke and furred pets on infant wheeze. *Genes Immun.* 2012 Jan; 13(1):94-97.
100. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol.* 2013 Feb; 31(2):142-147.
101. Al Tuwaijri A, Gagne-Ouellet V, Madore AM, Laprise C, Naumova AK. Local genotype influences DNA methylation at two asthma-associated regions, 5q31 and 17q21, in a founder effect population. *J Med Genet.* 2016 Apr; 53(4):232-241.
102. Berlivet S, Moussette S, Ouimet M, Verlaan DJ, Koka V, Al Tuwaijri A, et al. Interaction between genetic and epigenetic variation defines gene expression patterns at the asthma-associated locus 17q12-q21 in lymphoblastoid cell lines. *Hum Genet.* 2012 Jul; 131(7):1161-1171.
103. Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med.* 2013 Apr; 368(5):1398–1407.
104. Granell R, Henderson AJ, Timpson N, et al. Examination of the relationship between variation at 17q21 and childhood wheeze phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131(3):685–694.
105. Han S, Lone MA, Schneiter R, Chang A. Orm1 and Orm2 are conserved endoplasmic reticulum membrane proteins regulating lipid homeostasis and protein quality control. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 30; 107(13):5851–5856.
106. Mahn K, Hirst SJ, Ying S, et al. Diminished sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA) expression contributes to airway remodelling in bronchial asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Jun 30; 106(26):10775–10780.

107. Worgall TS, Veerappan A, Sung B, et al. Impaired sphingolipid synthesis in the respiratory tract induces airway hyperreactivity. *Sci Transl Med.* 2013 May 22;5(186):186ra67.
108. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011 Nov;334(6059):1081–1086.
109. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):900–917.
110. Adachi Y, Yamamoto K, Okada T, Yoshida H, Harada A, Mori K. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. *Cell Struct Funct.* 2008;33(1):75–89.
111. Hovnanian A. SERCA pumps and human diseases. *Subcell Biochem.* 2007;45:337–363.
112. Parameswaran K, Janssen LJ, O’Byrne PM. Airway hyperresponsiveness and calcium handling by smooth muscle: a “deeper look”. *Chest.* 2002 Feb;121(2):621–624.
113. Miller M, Tam AB, Cho JY, Doherty TA, Pham A, Khorram N, et al. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 9; 109(41):16648-16653.
114. Cantero-Recasens G, Fandos C, Rubio-Moscardo F, Valverde MA, Vicente R. The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress. *Hum Mol Genet.* 2010;19:111–121.
115. Hsu KJ, Turvey SE. Functional analysis of the impact of ORMDL3 expression on inflammation and activation of the unfolded protein response in human airway epithelial cells. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013 Feb 1;9(1):4.

116. Breslow DK, Collins SR, Bodenmiller B, et al. Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis. *Nature*. 2010 Feb 25;463(7284):1048–1053.
117. Lai WQ, Goh HH, Bao Z, Wong WS, Melendez AJ, Leung BP. The role of sphingosine kinase in a murine model of allergic asthma. *J Immunol*. 2008 Mar 15;180(6):4323–4329.
118. Roviezzo F, D'Agostino B, Brancalone V, et al. Systemic administration of sphingosine-1-phosphate increases bronchial hyperresponsiveness in the mouse. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010 May;42(5):572–577.
119. Kume H, Takeda N, Oguma T, et al. Sphingosine 1-phosphate causes airway hyper-reactivity by rho-mediated myosin phosphatase inactivation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Feb;320(2):766–773.
120. Nishiuma T, Nishimura Y, Okada T, et al. Inhalation of sphingosine kinase inhibitor attenuates airway inflammation in asthmatic mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Jun;294(6):1085–1093.
121. Eloy P, Poirrier AL, Dorlodot CD, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodelling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:146–162.
122. Huvenne W, Van Bruaene N, Zhang N, van Zele T, Patou J, Gevaert P, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 May;9(3):213–220.
123. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jun;16(3):270–274.
124. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs*. 2005;65(11):1537–1552.

125. Lezcano-Meza D, Davila-Davila B, Vega-Miranda A, Negrete-Garcia MC, Teran LM. Interleukin (IL)-4 and to a lesser extent either IL-13 or interferon-gamma regulate the production of eotaxin-2/CCL24 in nasal polyps. *Allergy*. 2003 Oct;58(10):1011–1017.
126. Horie S, Okubo M, Hossain E. IL-13 but not IL-4 prolong eosinophil survival and induce eosinophil chemotaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996;97: 303-303.
127. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol.* 1997 Apr 15; 158(8): 3902-3908.
128. Rudack C, Reeker HC, Wagenmann M, Bachert C. Interleukin-5 dominates in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 192.
129. Rasp G, Kramer MF, Pfrogner E, Ostertag P. IL-5, IgE, ECP, and ICAM-1 in nasal secretions of patients suffering from chronic, non-allergic sinusitis, allergic rhinitis, and non-allergic nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:247.
130. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(3):137-139.
131. Molnar Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1,-DQA1, and -DQB1 Genotypes in Patients With Nasal Polyposis. *Laryngoscope.* 2000 Mar;110(3):422-425.
132. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Álvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jiménez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Aug;135(2):243-247.
133. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, Nasal polyps and asthma, *Clin Otolaryngol.* 1980 Jun; 5(3): 183-189.

134. Karjalainen J, Joki- Erkkilä VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen M, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy*. 2003 May;58(5):393-396.
135. Endam LM, Cormier C, Bossé Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: a replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Feb;136(2):187-192.
136. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Nov;112(5):877-882.
137. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6 Suppl):118–127.
138. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl): 147–334.
139. Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, et al. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*. 2013 Jan;68(1):92-100.
140. Hjelmqvist L, Tuson M, Marfany G, Herrero E, Balcells S, Gonzalez-Duarte R. ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins. *Genome Biol*. 2002;3(6):RESEARCH0027
141. Schedel M, Michel S, Gaertner VD, Toncheva AA, Depner M, Binia A, et al. Polymorphisms related to ORMDL3 are associated with asthma susceptibility, alterations in transcriptional regulation of ORMDL3, and changes in TH2 cytokine levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):893–903.

142. Miller M, Rosenthal P, Beppu A, Mueller JL, Hoffman HM, Tam AB, et al. ORMDL3 transgenic mice have increased airway remodeling and airway responsiveness characteristic of asthma. *J Immunol.* 2014 Apr;192(8): 3475–3487.
143. Zhao CN, Fan Y, Huang JJ, Zhang HX, Gao T, Wang C, Wang T, Hou LF. The Association of GSDMB and ORMDL3 Gene Polymorphisms With Asthma: A Meta-Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Mar;7(2):175-185.
144. Stein MM, Thompson EE, Schoettler N, Helling BA, Magnaye KM, Stanhope C, et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus: piecing together the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Sep;142(3): 749–764.
145. Das S, Miller M, Broide DH. Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in asthma and immune diseases. *Adv Immunol.* 2017;135: 1–52.
146. Hrdlickova B, Holla LI. Relationship between the 17q21 locus and adult asthma in a Czech population. *Hum Immunol.* 2011 Oct;72(10):921-925.
147. Galanter J, Choudhry S, Eng C, Nazario S, Rodríguez-Santana JR, Casal J, et al. Ormdl3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun;177(11):1194–1200.
148. Leung, TF, Sy HY, Ng MC, Chan IH, Wong GW, Tang NL, Waye MM, Lam CW. Asthma and atopy are associated with chromosome 17q21 markers in Chinese children. *Allergy.* 2009 Apr;64(4):621-628.
149. Tavendale R, Macgregor DF, Mukhopadhyay S, Palmer CN. A polymorphism controlling ORMDL3 expression is associated with asthma that is poorly controlled by current medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Apr;121(4):860-863.
150. Kim M, Kim JH, Jang HR, et al. LRRC3B, encoding a leucine-rich repeat-containing protein, is a putative tumor suppressor gene in gastric cancer. *Cancer Res.* 2008 Sep 1;68(17):7147–7155.

6. ÖZGEÇMİŞ

20.09.1990 tarihinde Erzurum'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Erzurum Haşim İşcan İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra liseyi Erzurum Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi'nde okudum. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. 2015 yılında tıp fakültesini bitirdikten sonra 3 ay Erzurum Horasan Devlet Hastanesi'nde çalıştım. 2015 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı Yerleştirme sonucuyla Fırat Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Bölümü'ne yerleştim. Bu klinikte uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

