

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİMDALI

Prof. Dr. A.Bedri Özer
ANABİLİMDALI BAŞKANI

NAZAL POLİPOZİS İLE NİTRİK OKSİT SENTETAZ II GEN POLİMORFİZMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI İLE İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gökhan KURNAZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hamdi ARBAĞ

KONYA -2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil listesi	iii
Tablo listesi	iv
Resim listesi	v
Kısaltmalar	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. NAZAL POLİP	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Nazal Polip Epidemiyolojisi	6
2.2. ETİYOLOJİ	7
2.2.1. Kronik Lokal Enfeksiyonlar	8
2.2.2. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık	8
2.2.3. Nazal Polip ve Alerji	8
2.2.4. Mukozal Temas	9
2.2.5. Aerodinamik Faktörler	9
2.2.6. Bronşiyal Astma ve Aspirin İntoleransı	10
2.2.7. Bernoulli Fenomeni	10
2.2.8. Nazal Mastositoz	11
2.3. PATOGENEZ	11
2.4. HİSTOPATOLOJİ	13
2.5. NAZAL POLİPOZİSE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR	14
2.6. TANI	14
2.6.1. Bilgisayarlı Tomografi	14
2.6.2. Evrelendirme	14
2.7. TEDAVİ	15
2.7.1 Medikal Tedavi	16
2.7.1.1. Topikal Steroidler	16
2.7.2. Cerrahi Tedavi	17
2.8. NİTRİK OKSİT	18
2.8.1. Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) Enzimi	20

2.8.2.	NOS İzofomları	20
2.8.3	İNOS Geni	21
2.8.4.	İNOS Gen Polimorfizmi ve İlişkisi Kanıtlanmış Hastalıklar	23
2.9.	<i>POLİMORFİZM</i>	23
3.	MATERYAL VE METOD	24
3.1	<i>MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ</i>	25
3.1.1.	DNA İzolasyonu	25
3.1.2.	Polimeraz Zincir Reaksiyonu	25
3.1.3.	Jel Elektroforezi	27
3.2.	<i>İSTATİSTİKSEL ANALİZ</i>	29
4.	BULGULAR	29
5.	TARTIŞMA	38
6.	SONUÇ	44
7.	ÖZET	45
8.	SUMMARY	47
9.	KAYNAKLAR	49
10.	TEŞEKKÜR	53

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Altı yıllık çalışma süresinde ilk defa Nazal polip tanısı konan, değişik yaş gruplarındaki 252 hastanın erkek/kadın oranları.	6
Şekil 2. NO'nun sentezi ve NOS'un yapısı	19
Şekil 3. İNOS enziminin etki mekanizması	21
Şekil 4. İNOS geninin kromozomal lokalizasyonu	21
Şekil 5. İNOS Gen Haritası	22
Şekil 6. Promoter -1026 bölgesinin jel elektroforez görüntüsü	28
Şekil 7. Exon 16 bölgesinin kesim sonrası jel elektroforez görüntüsü	28

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Farklı Gruplarda NP Prevalansı	7
Tablo 2. Lund Mackay Tarafından Önerilen BT Skorlama Sistemi	15
Tablo 3. İNOS geninde intron/ekson yerle imleri ve uzunlukları	22
Tablo 4. Primerler, Restriksiyon Enzimleri ve Oluşan Ürünler	28
Tablo 5 Çalışmadaki NP 'li Hasta Grupları	29
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Dağılımı	29
Tablo 7. NP'li Hastaların Klinik Parametreleri	30
Tablo 8. Kontrol Grubundaki Bireylerin Klinik Parametreleri	32
Tablo 9. NP Hastalarında Görülen Şikayetler	33
Tablo 10. Nazal Polip Hastalarında Polip Evrelemesi	33
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunun Prick Testi Sonuçları	33
Tablo 12. Hasta Grupları ile Kontrol Grubunun Prick Testi Sonuçları	34
Tablo 13. NP'li Hastaların ve Kontrol Grubunun IgE Değerleri	34
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunun IgE Değerleri	35
Tablo 15. NP'li Hastaların ve Kontrol Grubunun Eozinofil Değerleri	35
Tablo 16. Hasta ve Kontrol Gruplarında Eozinofil Değerlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 17 Hasta ve Kontrol Grubunda İNOS Gen Polimorfizmi Bulguları	36
Tablo 18. Grup1, Grup2, Grup3 ve Kontrol Gruplarında İNOS Gen Polimorfizminin Dağılımı	37

RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Hipokrat'ın sünger parçasıyla polip alma tekniği	4
Resim 2. Deneysel aletin, ventriküllerden nazal kaviteye yerleştirilişi	4
Resim 3. Nazal polip anterior rinoskopik görüntüsü	5
Resim 4. Nazal polip endoskopik görüntüsü	5
Resim 5. Termal Cycle PCR cihazı	26
Resim 6. Jel Elektroforez cihazı	27

KISALTMALAR

ASA	: Asetilsalisilik asit
BT	: Bilgisayar tomografisi
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMD	: Flavin adenin mononükleotid
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
HLA	: İnsan lökosit antijeni
İNOS	: Uyarılabilen (inducible) nitrik oksit sentetaz
IL	: İnterlökin
ICAM-1	: İntercellular adezyon molekülü
KS	Kortikosteroid
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NP	: Nazal polipozis
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
nNOS	: Nöronal Nitrik oksit sentetaz
OMK	: Ostiomeatal kompleks
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RANTES	: Regulated on activation, normal t-cell expressed and secreted
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
VAS	: Visuel analog skala
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal polipozis, paranasal sinüslerin ve nazal kaviteyi döşeyen mukozanın multifaktöriyel nedenli kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Üçbin yıldan fazladır bilinmektedir ve burunda kitlenin en sık nedenidir. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %0,2–4,3 'tür (1).

Nazal polipozis (NP) Kulak Burun Boğaz kliniğinde (KBB) en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Bu hastalık üzerine yapılan çalışmaların yoğunluğuna rağmen etiolojisinin tamamen ortaya konulamamış olması tedavinin optimal düzeyde yapılmasını engellemektedir. Günümüzde uygulanan tedaviler etiyolojiye yönelik olmayıp, mevcut patolojinin ortadan kaldırılmasıyla semptomatik tedavi sağlanmakta, dolayısıyla hastalık nüksüyle sıkça karşılaşılmaktadır.

Nazal polipozis gelişimi ile ilgili olarak günümüze kadar ortaya atılan pek çok teori arasında, henüz kesinlik kazanan bir teori bulunmamaktadır. Nazal polip oluşumunda bazı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler, kronik lokal infeksiyonlar, alerji, astım, aspirin intoleransı, genetik faktörler, mukozal temas, Bernoulli fenomeni ve nazal mastositozdur (1).

Nitrik oksit (NO), hemen her hücre tarafından üretilebilen ve her hücre üzerinde fizyolojik ve/veya patolojik etkinlik gösteren, hücre içi ve hücreler arası haberci bir moleküldür. Çeşitli dokularda nonspesifik immün reaksiyonlarda ve inflamasyonda çok önemli fonksiyonları vardır. Nitrik oksit (NO), solunum fonksiyonunun düzenlenmesinde ve birçok solunum sistemi hastalıklarının patolojisinde inflamatuvar mediatör olarak önemli rol oynar (2).

NO, L-argininden Nitrik oksit sentetaz (NOS) yoluyla sentez edilir. NOS'ın, endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve uyarılabilen (inducible) (İNOS) olmak üzere üç izoformu vardır. Uyarılabilen NOS (İNOS), makrofaj, endotel, damar düz kas, nötrofil, fibroblast ve epitel hücrelerinde sentez edilmekte ve NOS2A geni tarafından kodlanmaktadır (2).

Yapılan çalışmalarda Nazal polipozisin patogenezinde NO'in rolü olduğu ve NOS enzimlerinden İNOS enziminin, nazal polip dokusunda arttığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (2,3). Bununla birlikte İNOS enzim ekspresyonu çalışmalarının yanı sıra bu ekspresyon seviyelerinin değişikliğinde rolü olabilecek İNOS genindeki farklı polimorfik yapılar farklı hasta gruplarında çalışılmış olmasına rağmen nazal polipozis'te İNOS genine bağlı tek nükleotid polimorfizmi, bizim araştırmalarımıza göre çalışılmamıştır. Ancak, NP

etiyojisinde İNOS geninde pentanükleotid tekrarlarına bakılmıştır. Bunun dışında Pre-eklempsi, tüberküloz, ürotelial karsinoma, crohn hastalığı, endemik malaria ve tip 2 diabet etiyojislerinde İNOS gen polimorfizminin rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (4–9).

İNOS gen polimorfizminin nazal polipozis etiyopatogenezindeki rolü tartışmalı olup, bu konuda az sayıda yayın mevcuttur. Bu çalışmamızla etiyojisinde multifaktöryel etkenlerin rol oynadığı düşünülen nazal polipozisin patogenezinde iNOS enzim gen polimorfizminin etkisinin olup olmadığı araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 NAZAL POLİP

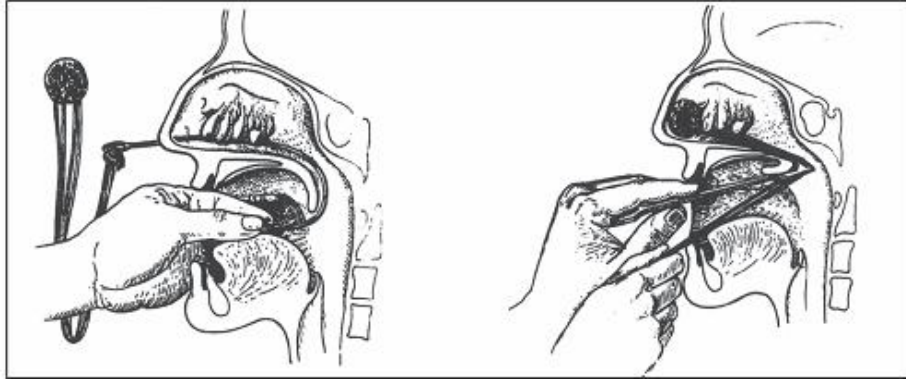
2.1.1 Tanım

Polip (polypous) kelimesi Yunanca'dan köken alan bir kelime olup çokayaklı(polo=çok, Opus=ayak) anlamına gelir (1).

Nazal polipler(NP), lateral nazal duvar ve etmoid epitelyumundan orjin alan, mukozal kese tarzında ödem, fibröz doku, vasküler, inflamatuvar hücre ve bez içeren kronik inflamatuvar lezyonlar olup, paranasal sinüsleri ve nazal kaviteyi döşeyen mukozanın en sık karşılaşılan patolojik değişiklikleridir. Multifaktöryel nedenli bu kitleler pediküllü, düzgün yüzeyle ve jelatinöz bir yapıya sahiptirler (10).

2.1.2 Tarihçe

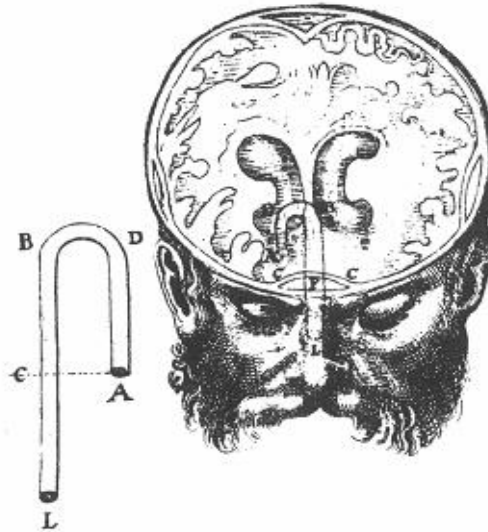
NP 'lerin tarihçesi M.Ö 2500 yılına ait antik Mısır dönemi hiyeroglif yazılarına kadar uzanmaktadır. Belki de hasta ve doktor adının bilindiği en eski hastalıktır (Hasta: Kral Sahura; Doktor: Ni-Ankh Sekhmet) (11). 3000 yıl öncesinde Hindistan'da polipektomi için küretler üretilmiş, 2500 yıl önce ise Hipokrat zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır (11). Nazal polipleri ve tedavilerini açık şekilde tanımlayan ilk güvenilir kaynağın "Corpus Hippocraticum"(460-370 M.Ö) olduğu kabul edilmektedir. Polip terimi ile Hipokrat selim ve habis olan endonazal oluşumları beş ayrı sınıfa ayırarak tarif etmiş, aynı zamanda beş ayrı tedavi seçeneği de tanımlamıştır. Avulsiyon, kostik ajanlarla korozyon, yakma, ligasyon ve Rinotomi olarak tanımlanan tedavi metodları 17. ve 18. yüzyıllara kadar değişmeden kalmıştır. Bir sünger parçasının burundan geçirilerek, ağızdan çıkarılmasıyla gerçekleştirilen nazal kavite küretajı akıllı ve kolay bir metod olarak Hipokratın yazılarında yer almaktadır (Resim 1). Teknolojik gelişmelerle, birçok yeni ve kullanışlı alet geliştirilmiştir. Metal saplı snareler sayesinde polip ligasyonu çok daha kolay hale gelmiştir (11).



Resim 1. Hipokrat'ın sünger parçasıyla polip alma tekniği. Yumuşak damağın bir kaşık ekartörle korunması dikkat çekicidir (11).

Poliplerin etiopatogenezi konusunda, Hipocrates ,4 humor ''teorisine atıfta bulunmuş ve uzun süre bu teori kabul görmüştür. Bu teoriye bağlı olarak nazal polip oluşumu nazal sekresyonların birikimine bağlanmış, Birçok farklı yazar, bu sekresyonların kribriform laminadan sarkan beyin dokularından oluştuğunu savunmuştur (11).

On yedinci yüzyılda birçok fizyolog nazal sekresyonların, beyin sıvılarından kaynaklandığına inanmaktaydı. Resim 2'de deneysel bir aletin serebral ventrikülden nazal kaviteye mukoza akışını kolaylaştırmak için nasıl yerleştirildiği görülmektedir.



Resim 2. Deneysel aletin, ventriküllerden nazal kaviteye yerleştirilişi(11).

1885 ile 1905 tarihleri arasında yapılan ameliyatlarda adrenalin ve kokain kullanılmaya başlanmasıyla nazal polip cerrahisinde ilerlemeler kaydedilmeye başlanmıştır. Histolojik tanımı ilk kez Billroth tarafından yapılan nazal polip, 19. yüzyıla kadar tümöral bir lezyon olarak kabul edilmiştir.1882 yılında Zuckerlandl, poliplerin etmoid yapılarından, burun lateral duvarlarından kaynaklandığını söylemiş ve yapılarına ilişkin bilgi vermiştir.

Hajek 1896 yılında nazal polip gelişiminde vasküler konjesyonun ve mukozal eksudanın önemli rol oynadığını savunmuştur. Hirsch 1925 yılında kronik sinüzitin nazal polip etiopatogenezinde rolü olduğunu bildirmiştir. 1933 yılında Kern ve Schenk nazal polip etiolojisinde alerjinin önemini ilk kez belirtmişlerdir. 1967 yılında Messerklinger'in modern endoskopik yöntemleri geliştirmesi ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile NP cerrahisi daha güvenilir hale gelmiştir.



Resim 3 Nazal polip anterior rinoskopik görüntüsü



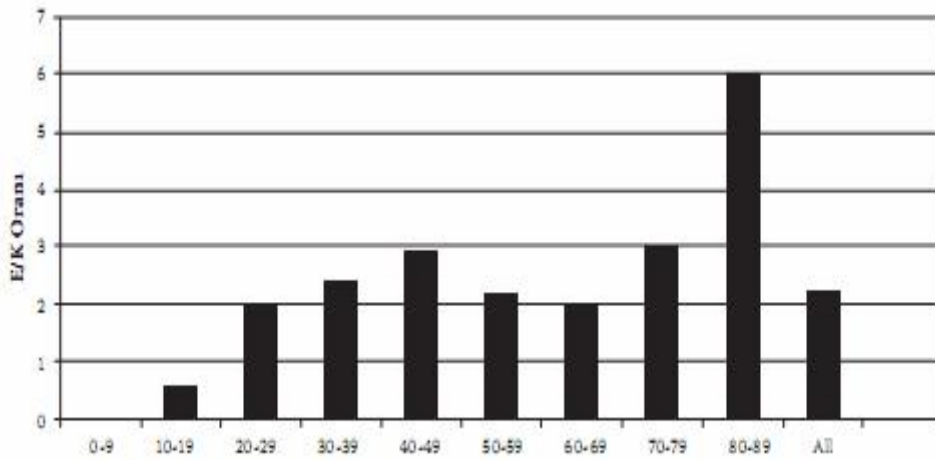
Resim 4 Nazal polip endoskopik görüntüsü

2.1.3 Nazal Polip Epidemiyolojisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda nazal polip görülme sıklığının ortalama olarak %0,2–4,3 olarak rapor edilmiştir (1,12,13). Yapılan çalışmaların çoğunda NP'in erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmış ve görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir (12,13). Diğer bir çalışmada nazal polip görülme sıklığının erkeklerde bayanlara oranla 2–4 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (13). Johannson ve ark.'ın yapmış oldukları bir çalışmada, İsveç'te NP insidansının %2,7 olduğu ve NP'in erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü (E/K: 2,2) tespit edilmiştir (14). Nazal polipozis gelişiminde bir diğer risk faktörü de ırktır. Kore'de (15) tüm popülasyonda NP prevalansı %0,5 iken, Finlandiya'da prevalans %4,3 olarak saptanmıştır. Nazal poliplerin bazen asemptomatik olması ve tanı almaması nedeniyle, gerçek insidansını tahmin etmek zordur. Postmortem otopsi çalışmalarında, anterior rinoskopi ile NP prevalansı %2 olarak saptanmıştır (16).

Larsen ve Tos semptomatik polip insidansını, Danimarka'nın Ribe bölgesindeki nüfusu 6 yıl takip ederek belirlemişlerdir (16). Kadın ve erkeklerde yılda %0.39 oranında NP gelişme riski saptamışlar ve bu oranın yaşla birlikte artmakta olduğunu göstermişlerdir. Nazal polipi olan erkek ve kadın hastalarda yaş ortalamaları sırasıyla 27 ve 22 olarak tespit edilmiştir. Erkek /kadın oranı yaşla değişmekle beraber 2,23 olarak hesaplanmıştır (16).

Şekil 1. Altı yıllık çalışma süresinde ilk defa Nazal polip tanısı konan, değişik yaş gruplarındaki 252 hastanın erkek/kadın oranları (16).



Nazal polip, genel olarak her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, en sık görüldüğü yaş 42'dir. Erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmekle birlikte, 20 yaş altında nadirdir (17). Bronşiyal astması olan hastaların %7'sinde, aspirin intoleransı olan hastaların %40-60'ında NP görülmektedir. Diğer taraftan, NP bronşiyal astma ile %31-40, aspirin intoleransı ile %8 oranında birliktelik göstermektedir (18). Bronşiyal astması olan hastalarda da NP prevalansı yaşla birlikte artmakta olup; 10-39 yaş aralığında prevalans %3,1, 40 yaş ve üzerinde ise %12 civarındadır. Ancak, bronşiyal astması olan hastalar incelendiğinde, her iki cinsteki NP prevalansı arasında farklılık gözlenmemiştir (19). Nazal polipozis izole olarak görülebildiği gibi diğer bazı hastalıklarla beraber de görülebilir. Farklı gruplardaki NP sıklığı Tablo 1'de belirtilmiştir (17).

Tablo 1. Farklı gruplarda NP prevalansı

Hastalık	prevalans
Aspirin intoleransı	%36-72
Yetişkinlerde astım	%7
IgE aracılı	%5
IgE aracısız	%13
Yetişkin kronik sinuzit	%2
IgE aracılı	%1
IgE aracısız	%5
Kistik Fibrozis	
Çocuklar	%10
Yetişkinler	%50
Alerjik Fungal Sinuzit	%66-100

2.2. ETİYOLOJİ

Nazal polip gelişimi ile ilgili olarak günümüze kadar ortaya atılan pek çok teori arasında, henüz tam anlamıyla kabul görmüş ve kesinlik kazanmış bir teori bulunmamaktadır. Nazal polipin etiyojisinde pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Nazal polip etiyojisinde rol oynadığına inanılan faktörler kronik lokal enfeksiyonlar, genetik, alerji, mukozal temas, aerodinamik faktörler, astım ve aspirin intoleransı, bernoulli fenomeni ve nazal mastosiztozdur (1,20).

2.2.1 Kronik Lokal Enfeksiyonlar

Nazal polipli hastalarda sıklıkla hastalığa eşlik eden kronik sinüzit ya da rinit mevcuttur. Bu hastalardan elde edilen kültürlerde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Streptokoklar* ve *Haemophilus Influenza*'dır. Yapılan çalışmalarda, NP'li hastalardan alınan müsin örneklerinin %60'ında *S. aureus* izole edilmiştir (20,21). *S. aureus* ekzotoksinleri, süper antijen etkisi göstererek immunoglobulin (Ig) E antikorlarını arttırmaktadır. Oluşan TH1 ve TH2 lenfositlerin ürettiği sitokinler, nazal mukozada hasara yol açarak inflamasyonu şiddetlendirmektedir (21). Poliklonal IgE yüksekliği, NP'li hastaların önemli bir kısmında *S. aureus* enterotoksinlerine karşı gelişmesi *S. aureus*'un kolonizasyonuna bağlıdır ve dokuda eozinofili ile birlikte. Ancak, *S. aureus* kolonizasyonu ile polip oluşumu arasında direkt bir ilişki henüz gösterilememiştir (21). Son yıllarda, özellikle *Aspergillus flavus* ve *Candida albicans* mantarlarının NP'li hastalarda izole edilmeleriyle birlikte, alerjik fungal sinüzit ile NP arasında bir ilişki olduğuna dair görüş artmaktadır (22).

2.2.2 Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık

Kistik fibrozis ve primer silier diskineziyle birlikte görülen nazal poliplerin oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Nazal polipli hastalarda %14 oranında aile öyküsü mevcut olup, human leukocyte antigen (HLA) A1 ve B8 doku antijenleri ile NP varlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23,24). Fenotipi bilinmemekle birlikte, 7.kromozomda gen defekti olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda G551D mutasyon sıklığı beklenenden yüksek olarak bulunmuştur (24). Ayrıca G581D mutasyonu olan insanlarda nazal poliplerin daha çok görüldüğünü gösteren çalışma mevcuttur (24).

Tüm bu bulgular, genetik faktörlerin NP etiyolojisinde rolü olduğunu düşündürmekle beraber, bu konuda henüz tatmin edici sonuçlar alınamamıştır.

2.2.3 Nazal Polip ve Alerji

Alerjinin burun poliplerinin patogenezinde rolü olduğu düşüncesi 3 temel faktörden kaynaklanmaktadır. Bu faktörler nazal poliplerin çoğunda eozinofili görülmesi, astma ile birlikte olması ve nazal semptomların alerjik semptom ve bulgularla benzerlik göstermesidir. Poliplerin %80-90'ında eozinofil hâkimiyeti vardır ve hastaların büyük kısmında alerjik rinit belirtileri bulunur. Nazal polipli hastalarda yapılan çalışmalarda, alerji prevalansı %10 ile %64 arasında değişmektedir(25). Eskiizmir ve ark'nın yaptığı

çalışmada, alerjisi olan hastalarda ise NP insidansının % 5'ten az olduğunu bildirmişlerdir(25). Nazal polipli hastaların nazal mukoza örneklerinde eozinofil ve nötrofil hakimiyeti vardır ki bu da etiyolojisinde alerjinin yeri olabileceği görüşünü desteklemektedir (25). Ancak alerjik bireylerde NP gelişimi açısından normal popülasyona oranla artmış risk olup olmadığı tartışmalıdır. Sin ve ark.'ları, NP etiopatogenezinde IgE'ye bağlı alerjinin önemli rol oynadığını göstermişlerdir (26). Retrospektif bir çalışmada, atopiklerin %2,8 non atopiklerin ise %5,2'sinde polip saptanmıştır (26). Diğer bir çalışmada, alerjik hastaların %25,6'sında, alerjisi olmayan kontrol grubunun %3,9'unda nazal polip bildirilmiştir (26). Tos ve Larsen tarafından yapılan bir çalışmada, alerjisi olan hastaların %25'inde nazal polip bulunurken, alerjisi olmayanlarda bu oranın %4 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, nazal polipli hastalarda alerji prevalansının %10 ile %54 arasında değiştiği gösterilmiştir (27). Diğer bir çalışmada, serum eozinofil değerleri ve polipektomi öyküsü ile astım varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuşken, deri testi pozitifliğiyle bu ilişki bulunmamıştır (28). Son zamanlarda polip dokusundaki IgE seviyeleri ile deri testi pozitifliği arasından korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, nazal polip dokusundaki total IgE konsantrasyonlarının yüksek düzeyde bulunmasına, S. aureus enterotoksininin superantijen gibi etki ederek IgE yapımını başlatmasının neden olabileceği düşünülmektedir (29).

2.2.4 Mukozal Temas

Mukozal temasın nazal polip oluşumunda rolü vardır. Polipler nazal kavitedeki basınç noktalarından gelişmektedir. Özellikle etmoid sinüslerin dar bölgelerindeki mukozada herhangi bir nedenle gelişen ödem, karşı mukozayla temasa neden olarak polip gelişimine zemin oluşturmaktadır. Beraberindeki mukozal hasar, sinüs drenajında bozulma ve siliyer fonksiyonun engellenmesi; kolaylıkla bakteriyel invazyona ve sinüzite yol açar. Sinüzit venöz stazı ve mukozal ödemi artırarak poliplerin daha fazla büyümesine neden olur (10).

2.2.5 Aerodinamik Faktörler

Ostiomeatal kompleksin bütünlüğü nazal kavite ve paranasal sinüsler arasındaki hava sirkülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Fonksiyonel mukus drenajı ve siliyer aktivite bakterilerin ve alerjenlerin uzaklaştırılmasında yardımcıdır. Ostiomeatal kompleksin inflamatuvar ödem, nazal septum deviasyonu ya da mukozal lezyonlarla kapanması yukarıda

belirtilen işlevleri engeller ve mukozal inflamasyona neden olur. Eğer olay kronikleşir ise, nazal polip oluşumuna yol açabilir (10).

2.2.6 Bronşiyal Astma ve Aspirin İntoleransı

Nazal polipli bir hastada aspirin (asetilsalisilik asit–ASA) intoleransı, özellikle persistan ve tedaviye dirençli rinosinüzit ve genellikle buna eşlik eden ağır bronşiyal astma varlığı ile birlikte dir. Buna, Samter Sendromu (Aspirin Triadı) denilmektedir. Asetilsalisilik asit intoleransı olan bronşiyal astma hastalarında NP prevalansı %60–70 oranında iken, ASA’ e toleransı olan bronşiyal astma hastalarında prevalans %10’ dan daha azdır (17).

Aspirine duyarlı rinosinüzit, sıklıkla alerji ve yüksek lokal IgE düzeyi ile birlikte olsa da, IgE aracılı bir mekanizma gösterilememiştir ve atopi, aspirin intoleransının gelişmesi için bir risk faktörü gibi görülmemektedir (30). Bununla beraber, araşidonik asit metabolizmasındaki değişikliklerin, aspirine karşı hücre sel yanıtın değişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve COX-2 enzimlerini inhibe edebilen aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların alımı, bronşiyal astma ve rinit ataklarına neden olabilmektedir. Bu olayda yapısal olarak bulunan COX-1’ in inhibisyonu anahtar rolü oynamaktayken, indüklenabilen COX-2’ nin inhibisyonu önemli değildir. COX-1 inhibisyonu, epitel hücrelerinde antiinflamatuvar özelliği olan prostaglandin E2 (PGE2) ve PGD2 sentezinde azalmaya ve 5-lipoksijenaz (5-LO) aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca, lökotrien C-4 (LTC-4) sentetaz, eozinofillerde ve mast hücrelerinde aşırı seviyelerde eksprese edilmektedir. Sonuç olarak, sisteinil LT’ ler aşırı miktarlarda üretilmekte ve aspirin alımı sonrası havayollarına salınarak nazal konjesyon, rinore, bronkokonstriksiyon gibi tipik semptomlara ve sürekli yapımı uyarılan eozinofiliye yol açmaktadırlar. Klinik olarak aspirin intoleransı ve bronşiyal astması olan bir grup NP’ li hastada yapılmış olan bir çalışmada, dokuda belirgin eozinofili, IL-5 ve eotaksin ekspresyonunun artması ve LTC4-LTE4 aşırı yapımının S. aureus enterotoksinlerine karşı gelişen bir immün yanıtla bağlantılı olduğu ve lokal olarak multiklonal IgE cevabını başlattığı bulunmuştur (31).

2.2.7. Bernoulli Fenomeni

Bernoulli Fenomeni, havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasındaki düşük basıncın, mukozayı o bölgeye doğru emerek çekmesi ve polip oluşumuna bu şekilde neden olması prensibine dayanmaktadır. Ancak, burnun her bölgesinde burun

kesitlerinin farklı alana sahip olmaları ve hava akımını etkileyen değişik kuvvetlerin sözkonusu olması nedeniyle, burun içi basıncın ve hava akımının hızının devamlı değişkenlik gösterdiğini ve Bernoulli Fenomeninin NP oluşumunda etkin olmadığını düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (1).

2.2.8 Nazal Mastositoz

Çok sayıda mast hücresinin nazal mukozayı infiltre ettiği bir durum olan nazal mastositozis, mediyatörlerin salgılanması aracılığıyla semptomlara yol açmaktadır. Bu da hastalarda NP'e neden olmaktadır (1).

2.3. PATOGENEZ

Mukoza ödemi polip oluşumuna yol açan temel patolojik durumdur. Polip patogenezi açıklamaya çalışan tüm teoriler, ödemin nedenini anlamaya yöneliktir. Enfeksiyon, alerji, astım, aspirin duyarlılığı, kistik fibrozis, inflamasyon yapıcı ve tetikleyici çeşitli etkenler submukozal ödeme neden olarak polip oluşumunda rol oynamaktadır. Nazal polip oluşumunda anahtar bölge olarak kabul edilen ostiomeatal komplekste (OMK) çeşitli nedenlerle meydana gelen darlık, orta meada sekresyonların stazına neden olmaktadır (1). Gevşek endotelial birleşim yerlerinden sıvının damar dışına çıkışı, ödem oluşturur. Ödem ve inflamasyon arttıkça, orta meada staz ve tıkanıklık artmaktadır. Bu bölgelerdeki mukozal yüzeylerin birbirine teması ile küçük epitel nekrozları ve epitel kayıpları oluşmaktadır. Epitel nekrozu olan sahalarda granülasyon dokuları gelişmekte; daha sonra bu dokular, çevre epiteli ile tekrar epitelyalize olmaktadır. Ancak bu epitelyasyon, ödemli dokunun etrafını çevreleyerek oluştuğu için, yer çekiminin etkisiyle lümeneye doğru bombeleşmektedir (10).

Etiyolojilerinde bir takım farklılıklar olmakla beraber, NP mukozanın bazı hücrelerce istilası ile birlikte salınan mediatör ve sitokinlere bağlı olarak kronik bir inflamatuvar yanıtın gelişmesi sonucu oluşmaktadır. İnflamatuvar hücreler arasında en belirgin olanı poliplerin %80'inde bulunan eozinofillerdir. Nazal poliplerde, eozinofillere aynı zamanda IL-5 ve granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerin artışı da eşlik etmektedir. Eozinofillerin infiltre ettiği NP dokusunda, nötralizan anti-IL-5 monoklonal antikorların eozinofillerde apoptozis ve dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açmasından da anlaşılacağı gibi, IL-5 burada anahtar rolü oynamaktadır.

Eozinofillerin yanı sıra, mast hücreleri de bu süreçte önemli rol oynamaktadırlar. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), potent bir fibrojen büyüme faktörüdür, ekstrasellüler matriks yapımını uyarır ve fibroblastlar için de bir kemoatraktandır. Ancak, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve eozinofiller üzerinde hematopoetinlerin (IL-5, GM-CSF) yaşamı uzatıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır. Nazal polipli hastalarda, IL-4'ün uyarımı ile birlikte TGF- β düzeyinde artış olmaktadır. Transforme edici büyüme faktörü- β ise, fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük etmektedir. Bu hastalarda tanımlanan inflamasyonun özgül olmayan belirleyicileri arasında ise IL-6, IL-8 ve IL-11 sayılabilmektedir (17).

Nazal polip epitel hücreleri çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedirler ki bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve "Regulated Upon Activation T Cell Expressed and Recreated" (RANTES)'dir. Bu sitokinler, inflamasyon bölgesine periferik dolaşımdan eozinofil ve lenfositleri toplayabilmekte, hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrelerin yaşam sürelerini uzatmakta, dolayısıyla lokal inflamasyonun gelişimine katkı sağlamaktadırlar (32,33). Nazal polipteki fibroblastlar da IL-1 β , IL-8, GM-CSF, RANTES ve eotaksin gibi çeşitli sitokinleri sentezlemektedirler (33).

Nazal poliplerdeki eozinofiller, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve sisteinil LT'ler gibi inflamatuvar mediatörlerin güçlü bir kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu mediatörler, damar geçirgenliğini ve plazma eksüdasyonunu uyarıcı etkiyle inflamatuvar süreci başlatmaktadırlar. Ayrıca, eozinofil sayısının ve TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein-1 α , TGF- β 1,2, ve 3, ve TGF- α , TGF- β (esas olarak TGF- β 1) ekspresyonunun NP'de normal nazal mukozadan daha yüksek olduğu bulunmuştur ve havayolu remodelinginde bu sitokinlerin rolleri olduğu varsayılmaktadır. TGF- β , epitel hücreleri ve fibroblastlardaki değişime ve VEGF'ün yapımına öncülük ederek, NP patogenezine katkı sağlamaktadır. Bundan başka, IL-4'e cevap olarak, TGF- β geninin transkripsiyonu artmaktadır ki bu da stromadaki proliferasyon ve NP oluşumundan TH2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Nazal poliplerde eozinofillerin %30'u GM-CSF mRNA taşımaktadır ve GM-CSF eksprese eden hücrelerin sayısı, epidermal büyüme faktörü-2 (EGF2) ve IL-3 mRNA taşınması ile de uyumludur. IL-4, nazal mukoza damarlarında damar hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu arttırarak eozinofil akışının artışında önemli rol oynar (34).

Nazal poliplerde mast hücresinin VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörünün esas kaynağı olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotel büyüme faktörünün bir diğer önemli

kaynağı ise fibroblastlardır. Bu iki büyüme faktörü, damar sayılarını arttırarak ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek nazal polip patogenezinde katkı sağlayabilmektedirler (33).

Yapılan çalışmalarda, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin NP endotelinde eksprese edildiğini, oysa endotelde VCAM-1 ekspresyonunun zayıf olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir (34). Bazı çalışmalar, NP'in yüksek düzeylerde öncelikle eozinofil kemoatraktanları olarak bilinen RANTES ve eotaksini eksprese ettiğini göstermiştir (35). Nazal polip epitel hücrelerinde eksprese edilmekte olan VEGF gibi büyüme faktörleri TGF- β 1 ile regüle edilmektedir. Potent fibrojenik bir sitokin olan TGF- β 1, ekstrasellüler matriks oluşumunu uyarmakta ve fibroblastlar için kemoatraktan olarak rol oynamaktadır. Ancak TGF- β 1, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve hematoproteinlerin (IL-5 ve GM-CSF) eozinofillerin yaşam süresini uzatıcı etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Nazal polip dokusunun boyanması sonucunda, TGF- β 1'in esas olarak ekstrasellüler matrikse bağlandığını ve burada latent, inaktif formda bulunduğu gösterilmiştir. Bir diğer büyüme faktörü olan EGF reseptörleri de, NP epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir (35). Nazal fibroblastlar, RANTES, majör katyonik protein (MCP-1) ve GM-CSF gibi mediatörleri sentezlemektedirler ve eozinofillerle etkileşimi olan kemokinler için de zengin bir kaynak oluşturmaktadırlar. Bu nedenle, havayolu hastalıklarının patogenezinde nazal fibroblastlar ve üretmiş oldukları mediatörler de önem arz etmektedirler (35).

2.4 HİSTOPATOLOJİ

Nazal poliplerin yüzeyi sağlam respiratuar epitel ile örtülüdür. Epitelin içerisindeki goblet sayısı artarken yer yer skuamoz metaplazi bölgeleri görülebilir. Bazal membran diğer mukozal alanlara göre kalınlaşmış ve eozinofilden zengin bir yapıdadır. Stroma ödemi artmıştır. Polip kronikleştikçe, stroma ödemi azalır ve fibrozis artar. Eozinofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri inflamatuvar hücreleri oluşturur. Elektron mikroskopide poliplerin ve saplarının normal mukozanın aksine sensörial, vazomotor ve sekretuar invazyonunun olmadığını göstermiştir. Enfeksiyon yoksa nötrofiller pek de belirgin değildir. Alerjik olan ve olmayan polipler arasında herhangi bir mikroskopik farklılık saptanmamıştır. Nazal poliplerle normal konka dokusu arasında eozinofil sayısı açısından 8-10 kat fark vardır. Alerjik olsun ya da olmasın tüm poliplerde eozinofillerin arttığı saptanır (1).

2.5 NAZAL POLİPOZİSE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Nazal polipozise eşlik eden başlıca hastalıklar nazal mastositoz, alerji, astma ve aspirin intoleransı, kronik enfeksiyonlar, primer silier diskinezi, kistik fibrozis, Young Sendromu ve Churg-Strauss sendromu olarak sayılabilir (36).

2.6 TANI

Nazal polip tanısı anamnez, fizik muayene, endoskopi ve radyolojik inceleme ile konulmaktadır. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku alma bozukluğu ve baş ağrısı NP'in en önemli semptomlarıdır. Anterior rinoskopide NP düzgün yüzeyle, gri, parlak, yumuşak, mobil, jelatinöz ve üzüm salkımı şeklinde görülmektedirler. Nazal mukoza ve konkalar soluk ve konjesyone olarak izlenmektedir. Anterior rinoskopiye ek olarak, endoskopik muayene şarttır. Nazal polipli hastalarda mutlak suretle eşlik eden hastalıklar ile bronşiyal astma ve asetilsalisilik asit intoleransı sorgulanmalıdır (10).

2.6.1 Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi ile inceleme NP değerlendirmesinde altın standart olan yöntemdir. Çok şiddetli hastalık, immün yetmezlik veya komplikasyon varlığında hemen, bu durumların yokluğunda ise cerrahi öncesi mutlaka bilgisayarlı tomografi ile inceleme yapılmalıdır (10).

2.6.2 Evreleme

Nazal polipin tedavi öncesi ve sonrası seyrinin değerlendirilebilmesi ve standardizasyon sağlanması için hem radyolojik hem de endoskopik skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılan Lund ve Mackay tarafından geliştirilen radyolojik evrelemedir (Tablo2) (37). Bu sistemde puanlama 0 ile 12 arasında değişmekte, hesaplamada her sinüs için ve ostiomeatal kompleks için verilen puanlar toplanarak sağ ve sol için toplam puan hesaplanmaktadır.

Tablo 2. Lund Mackay tarafından önerilen BT skortlama sistemi (37)

Paranasal sinüs	Sağ	Sol
Maksiler sinüs	0-1-2	0-1-2
Anterior etmoid sinüs	0-1-2	0-1-2
Posterior etmoid sinüs	0-1-2	0-1-2
Sfenoid Sinüs	0-1-2	0-1-2
Frontal Sinüs	0-1-2	0-1-2
OMK(sadece 0 veya 2 puan)	0-2	0-2
Toplam puan	0-12	0-12

0 PUAN=mukozal kalınlaşma yok

1 PUAN=mukozal kalınlaşma

2 PUAN = sinüste opaklaşma

Lidholt ve ark'nın önerdiği sistemde evreleme belirli anatomik noktalara göre 4 basamak halinde yapılır (38).

0=Polip yok

1=Hafif polipozis (alt konkanın üst sınırına ulaşmayan küçük polipler)

2= Orta derecede polipozis (Alt konkanın üst ve alt sınırı arasına uzanan orta büyüklükte polipler)

3=İleri derecede polipozis (Alt konkanın alt sınırının aşağısına uzanan büyük polipler)

Lund mackay tarafından önerilen yöntemde polip büyüklükleri üç basamakta değerlendirilir (37).

1=Polip yok

2=Polipler orta meatusta sınırlı

3=Polipler orta meatusun dışına uzanmakta

2.7 TEDAVİ

Nazal polipozis tedavisi, medikal ve cerrahi tedavi olarak kabaca ikiye ayrılabilir. Medikal tedavisi de sistemik ve topikal tedavi olarak ikiye ayrılır, ancak genelde kombine tedavi uygulanmaktadır. Nazal polipli hastaların tedavisindeki amaç, poliplerin temizlenmesi veya küçültülmesi, nazal hava açıklığının ve sinüs ventilasyonunun yeniden

sağlanması, beraberinde görülen rinit semptomlarının düzeltilmesi, koku almanın sağlanması ve nüksün önlenmesi şeklinde sınıflandırılabilir.

2.7.1 Medikal Tedavi

Nazal polipozisin etyopatogenezi hala tam olarak ortaya çıkarılamamıştır ve farklı polip türleri tanımlanmıştır. Ancak histopatolojik olarak hepsinde kronik inflamasyon söz konusudur ve bunun sonucunda da inflamasyonu baskılamak amaçlı kortikosteroidler gündeme gelmiştir. Kortikosteroidler topikal ya da sistemik olarak kullanılabilmenin yanında kombine olarak da kullanılabilirler.

2.7.1. 1 Topikal steroidler:

Nazal poliplerde eozinofilik inflamasyon ve buna bağlı doku de işiklikleri görüldüğünden dolayı, sistemik ve topikal Kortikosteroid (KS) kullanımı tedavide ilk sırada yer almaktadır. Kortikosteroidler NP tedavisinde en önemli ilaçlardır. Topikal veya sistemik olarak kullanılabilirler. Ayrıca, operasyon sonrası dönemde nükslerin azaltılması amacıyla da kullanılmaktadırlar(12). Steroidler, intrasitoplazmik glukokortikoid reseptörlere bağlanarak multifaktöriyel olarak etki eden antiinflamatuvar ajanlardır. Topikal steroidler, mast hücresi sayısını ve degranülasyonunu azaltırlar. Total T hücresi (CD3), T helper hücre (CD4) ve T efektör hücreleri (CD8) sayısını azaltırlar ve ayrıca bu hücreler tarafından salgılanan sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF) sentezini inhibe ederler, eozinofil sayısını azaltıp, aktivasyonunu engellerler ve ayrıca, indirekt olarak mikrovaskülarizasyonu da azaltıp, ödemin çözülmesine neden olurlar.

Topikal tedavi, hafif ve orta şiddetli hastalarda tek başına veya sistemik steroid tedavisinden sonra idame tedavisi olarak kullanılabilceği halde, masif polipozisli hastalarda ancak başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır. Çok çeşitli protokoller olmasına karşılık, ilk defa saptanan nazal polipli hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisine ek olarak ya da tek başına topikal olarak kortikosteroid kullanılmasında görüş birliği bulunmaktadır.

Kullanılan topikal steroidli ajanlar nazal polipli hastalarda burun tıkanıklığını, kaşıntısını, rinit semptomlarını azaltır, nazal solunumu düzeltir ve kısmen de olsa nüksü engellerler. İntranasal olarak ise polip dokusunda küçülmeye neden olurlar ancak etkisinin direkt burun mukozasına mı yoksa polip dokusuna karşı mı olduğu tartışmalıdır. Operasyon sonrasında nüksleri azalttığı artık kesinleşmiştir fakat kullanma süresi konusunda tartışmalar

hala sürmektedir. Uzun süreli topikal nazal steroid kullanımının septal perforasyona ve de mukozal atrofiye neden olduğu bilinmektedir. Genel olarak kullanım süresi 3-6 ay olarak belirtilmelidir (10, 39, 40).

Sistemik kortikosteroid tedavisi:

Sistemik steroid tedavisinin, nazal polip hastalarında, hem polip dokusunu küçültmede hem de alerjik semptomların giderilmesindeki etkisi bilinmektedir. Ayrıca, koku duyusunun düzelmesindeki ve sinüzit semptomlarının giderilmesindeki etkisi de belirgindir.

Sistemik kortikosteroidlerin etki mekanizması topikal steroidlere benzemekle beraber hakkında daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kısa dönem kullanıldıklarında belirgin düzelmeye sağladıkları halde yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanılamamaları en büyük dezavantajlarıdır. Endoskopik etmoidektomi gereken vakalarda operasyon öncesi steroid kullanımının polipleri küçülterek, inflamasyonu azalttığı ve böylece operasyonu kolaylaştırdığı açıktır.

Steroid Dışı Tedavi

Yapılan çalışmalarda Lökotrien antagonistleri, lipooksijenaz inhibitörleri, metotraksat, siklosporin, intranazal furosemid, intranazal kapsaisin ve intranazal lizin asetat gibi uygulamaların faydalı oldukları gösterilmiş olmakla birlikte bu ilaçların NP tedavisinde yerleri tartışmalıdır (10,39,40). Nazal polip olgularında, antibakteriyel etki yanında antiinflamatuvar etkileri nedeniyle düşük doz ve uzun süreli makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımları bildirilmiştir. Bu tedavilerin havayolu epitelinde IL-8 denetimini önemli oranda inhibe ettikleri saptanmıştır (41).

2.7.2 Cerrahi Tedavi

Nazal polipli hastaların topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisinden yarar görmemeleri durumunda cerrahi tedavi gündeme gelir. Ancak tek taraflı polipozisi olan olgularda veya maligniteden şüphelenilen olgularda direkt cerrahi uygulamalara geçilir. Yalnız her opere edilecek hastanın ameliyat öncesi dönemde bilgisayarlı tomografi veya komplike vakalarda manyetik rezonans gibi görüntüleme tetkikleriyle değerlendirilmesi gereklidir.

Nazal polipoziste uygulanan cerrahi yaklaşımlar internal ve eksternal cerrahi yaklaşımlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. İntranasal cerrahi yaklaşımlar geçmiş yıllarda kullanılan sadece internal olarak poliplerin çıkarılmasından bugün kullanılan total sfenoetmoidektomiye kadar geniş spektrumlu bir cerrahi içerir. Eksternal yaklaşımların ise bugün kullanımı kısıtlıdır. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde tam olarak ulaşılamayan noktaların temizlenmesinde kullanılır.

İntranazal siner polipektomi, Orta Çağlardan beri kullanılan sadece semptomların giderilmesinde geçici yarar sağlayan eski bir yöntemdir. Bugünlerde bu yöneme ait herhangi bir yayına rastlanılmamaktadır.

İntranazal etmoidektomi ise ilk kez Mosher tarafından 1913 yılında anatomik çalışmalar sonucunda ortaya konulmuş bir tekniktir. 1920'li yıllarda oldukça yüksek komplikasyon oranı olan bir teknik olarak tanımlanırken 1970'li yıllarda Freedman ve Kern tarafından modifiye edilip, yüksek başarılar elde edilen bir yöntem haline getirilmiştir.

Caldwell Luc tekniği ise kronik sinüzit hastalarında kullanılan bir yöntemdir. Şu anda fonksiyonel endoskopik cerrahi yöntemle temizlenmesi mümkün olmayan masif polipozisli hastalar, alerjik fungal sinüzit ve antrokoanal polip hastalarında kullanılmaktadır. Endoskopik cerrahi tedavi ile birlikte kullanılması beraberinde görülen infraorbital sinir hasarı gibi komplikasyonları ortadan kaldırmıştır.

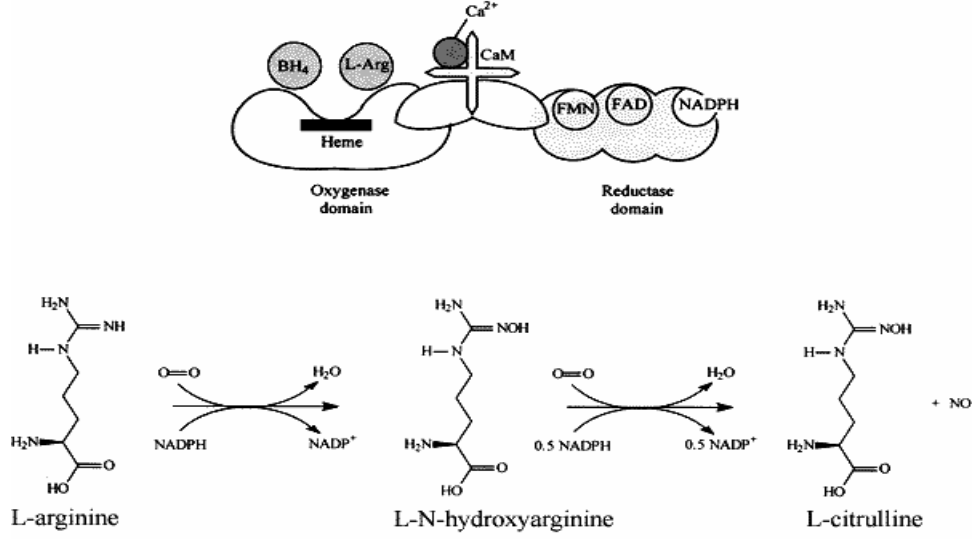
Eksternal frontoetmoidosfenoidektomi nüks nazal polipozis hastalarında daha önceden kullanılan bir teknik olup, günümüzde fazla tercih edilmemektedir.

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi bugün nazal polipozis tedavisinde cerrahi standarttır. Operasyondan önce çekilen aksiyel ve koronal planda bilgisayarlı tomografi ameliyat sırasındaki komplikasyonları azaltmada en önemli tetkiktir. Bu tür operasyonlar BT eşliğinde navigasyon tekniği kullanılarak da yapılmaktadır (10,39,40).

2.8 NİTRİK OKSİT

Nitrik Oksit (NO), membranlardan kolayca geçebilen, hidrofobik, küçük bir molekül olup 6–30 saniye yarılanma ömrü olan bir gazdır (42). Pek çok hücrede nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim ailesi tarafından, endojen bir aminoasit olan L-argininin terminal guanidin grubunun NO'e çevrilmesiyle üretilir Bu reaksiyon sırasında moleküler O₂ ile kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin (BH₄) ve hem kullanılır (42).

NO sentezinin iki basamağı vardır: Birinci basamak, L-argininin N^G-hidroksi-L-arginine hidrosilasyonudur. İkinci basamak ise, N^G-hidroksi-L-argininin, L-sitrülin ve NO'ye oksidasyonudur (35,43). Şekil-5'de NO'nun sentezi ve NOS'un yapısı gösterilmiştir.



Şekil 3 NO'nun sentezi ve NOS'un yapısı

Membranları kolayca geçen NO, guanilat siklaz enzimi aracılığıyla şu etkilere yol açar:

- ❖ Vasküler düz kas hücre relaksasyonunun stimülasyonu ve vazodilatasyonu
- ❖ Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
- ❖ Lökosit ve monositlerin endotele adezyonunun inhibisyonu
- ❖ Endotel geçirgenliğinin azalması (44).

NO, guanilat siklazın hem bölgesine bağlanarak guanozin trifosfattan, siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini sağlar (45). cGMP damar düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açan iyon kanal fonksiyonlarını modüle eder, sitozolde Ca konsantrasyonlarını azaltarak, cGMP bağımlı protein kinazları aktive eder ve kaspaz aktivitesinin baskılanmasına yol açan bir sekonder mesajcı gibi davranır. Ayrıca NO direkt olarak vasküler düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon ve relaksasyona yol açan kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını da uyarır (45).

Bu özelliklerinden dolayı, NO'nun antiaterojenik bir molekül olduğu kabul edilmektedir (45). Ayrıca NO, bunların dışında nörotransmitter, immunomodülatör ve yabancı maddelere karşı sitotoksik etkiler de göstermektedir (45).

Nitrik oksit'in, çeşitli dokulardaki nonspesifik immün reaksiyonlarda ve inflamasyonda çok önemli fonksiyonları vardır. Nitrik oksit (NO), solunum fonksiyonunun

düzenlenmesinde ve birçok solunum sistemi hastalıklarının patolojisinde inflamatuvar mediatör olarak önemli rol oynar (2).

2.8.1 Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) Enzimi

Memeli hücrelerinde NO üretimi, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim ailesi tarafından düzenlenmektedir. NOS enzimleri, sitokrom P₄₅₀ redüktaz enzim ailesi ile benzerlik göstermektedir. Onlar gibi hem grubu içermektedir ve sitokrom P₄₅₀ için tipik olan indirgenme ve CO ile muamele ile 450 nm'de maksimum absorbanans gösterme özelliğine sahiptirler. Saflaştırılmış NOS enziminin CO ile inhibe olduğunun gösterilmesi de, reaksiyonda sitokrom P₄₅₀ tipi bir hemin varlığını göstermektedir (46).

2.8.2 NOS İzofomları

Üç farklı NOS izoformu tanımlanmış olup, bunlardan ikisi yapısal, üçüncüsü ise sitokin ve diğer bileşikler tarafından uyarılabilen formdur. NOS'un yapısal izoformlarından biri endotelial NOS (eNOS, NOS3), diğeri ise nöronal NOS (nNOS, NOS1) olarak adlandırılmıştır. İndüklenen izoformu (İNOS, NOS2) ise, pek çok hücrede enfeksiyon ve inflamasyon gibi anormal durumlarda uyarılır (47).

2.8.2.1 İndüklenebilir NOS (İNOS, NOS2)

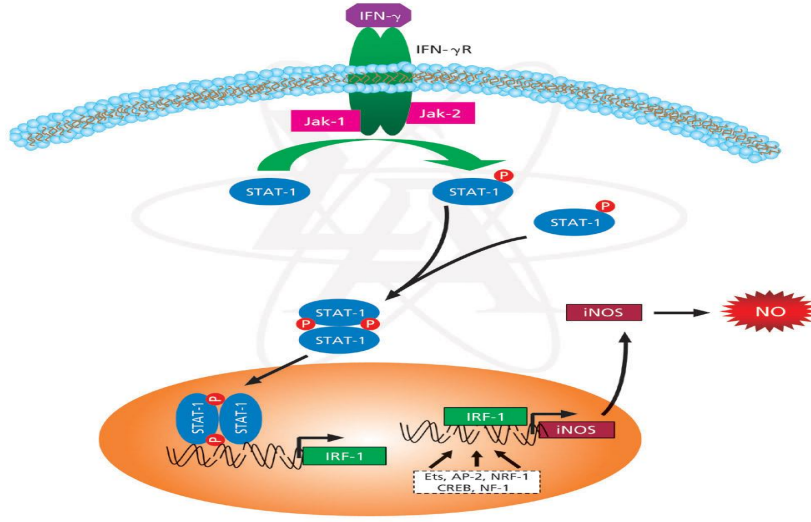
İNOS 130 kDa'luk sitozolik bir enzimdir (48). Makrofaj, endotel hücresi, nötrofil ve düz kas hücresi gibi pek çok hücre tipinde sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkarit gibi bakteriyel ürünlere maruziyet sonrası indüklenir (48). eNOS ve nNOS gibi aktivasyon için eksojen kalsiyum ve kalmoduline bağımlı olmadığı için aktivitesi uzun sürer ve fazla miktarlarda NO üretimine yol açar (48).

Enzim indüklendiğinde NO üretimi saatlerce hatta günlerce sürer. İNOS'un kalsiyumdan bağımsız olması kalmoduline sıkıca bağlanması sebebiyledir (48).

İNOS aracılığıyla üretilen NO, bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki yapar ve bazı DNA ve RNA virüslerinin yayılmasını önler. Bu etkilerini de, bazı enzimlerde bulunan demir gruplarını bağlayarak, çoğalmayı sağlayan ana metabolik yolları

baskılayarak ve oksijenle birleşip hidrojen radikali ve antioksidanları ortaya çıkararak sağlar (44,49).

Makrofajlardan salınan NO, yabancı mikroorganizmalara karşı nonspesifik bir savunma yapar. Bunun yanısıra artmış NO'nun doku tahribatı yaparak damar geçirgenliğini artırdığı ve septik şoktaki vazodilatasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NO sentezinin tamamen bozulması da inflamasyonu hızlandırmaktadır (17). Şekil- 4'de İNOS'un etki mekanizması gösterilmiştir.

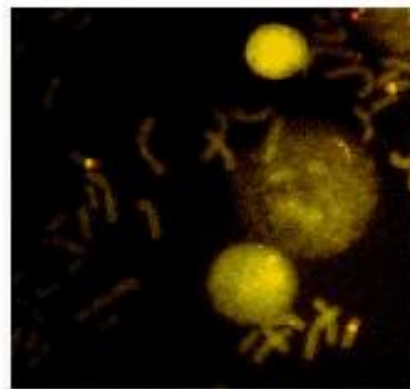
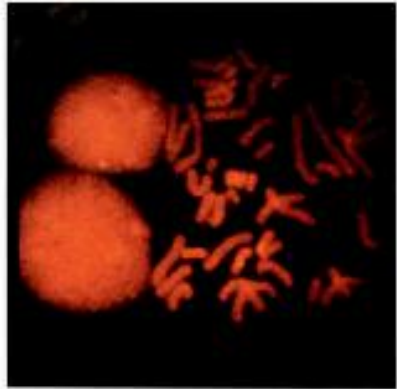


Şekil 4: İNOS enziminin etki mekanizması (www.sigmaaldrich.com).

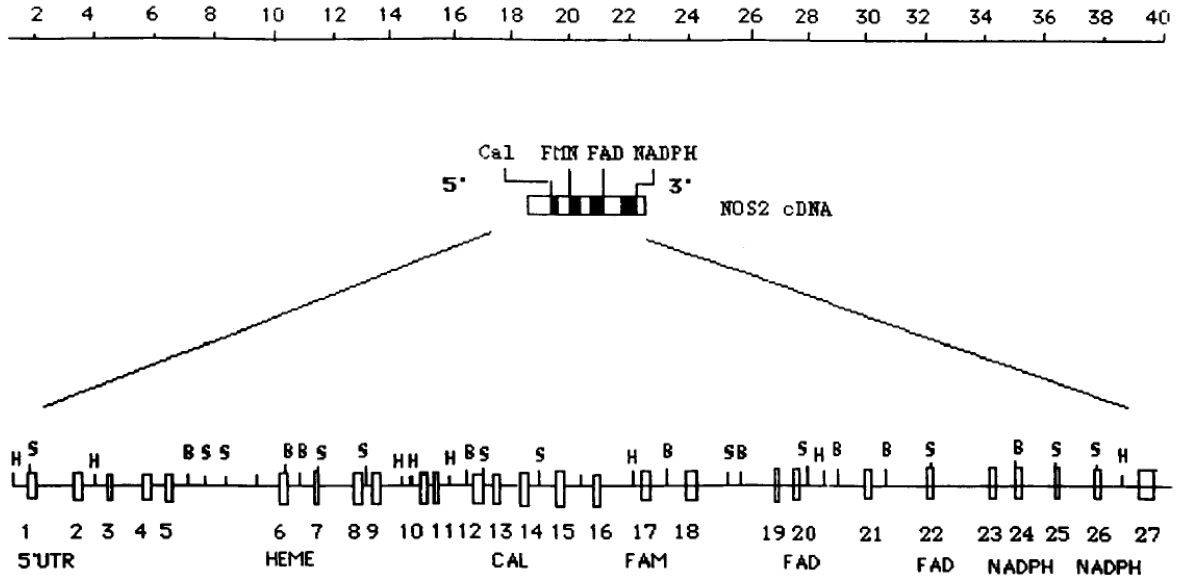
2.8.3 İNOS Geni

İNOS geni, 17. kromozomun q11.2 bölgesine lokalize olup yaklaşık 40 kilobaz (kb) büyüklüğündedir. 27 ekzon ve 26 introndan oluşmuştur (Tablo 3) (51).

Şekil 5 ve Şekil 6'da İNOS geninin kromozomal lokalizasyonu ve gen haritası gösterilmiştir.



Şekil 5 İNOS geninin kromozomal lokalizasyonu (51).



Şekil 6: İNOS Gen Haritası (51).

Tablo 3: İNOS geninde intron/ekson yerleşimleri ve uzunlukları (51).

ekson	boyut	intron	5'	boyut	3'	tip
1	192	1	CAAGgtgagttgccttcatt	≈1500	gtggtggeatcttcagCCCC	II
2	183	2	CCAGgtgagttttaccctgg	≈1000	ctgtttcctatcacagTCCA	II
3	85	3	AAAGgtcagtgagtcacatg	≈700	ttttttccccttgccagAAGT	0
4	123	4	AGGGgtaagtcctgggtttca	≈1000	gcctctctctttccagATTT	0
5	149	5	AAGAgtaaggtttgcctccc	≈6000	tcttctctgtccccagGGCA	II
6	163	6	GCAGgtgaacttccttagac	≈800	ggatgggctgttgccagTCT	0
7	92	7	TCAGgtcgggtgcaagtttcc	≈900	ttctgtcctgggaagTCG	II
8	142	8	TCAGgtaccgggcccagcct	129	ccgtgtgtttccccagCTGT	0
9	140	9	CCAAGtaagtaggctgaggg	≈1800	ctacctttttgccaagATAC	II
10	175	10	GGAGgtaaccacaaccagccc	90	cactctccctctgttagGAAG	0
11	102	11	CCAGgtatgtctggagtttt	≈4000	ttgcctctgatacagaAAGC	0
12	195	12	TCAGgttaggggccccttctc	≈900	cctttcttttctgaagGTAG	0
13	83	13	TCAAgtgagtgccagtgcca	≈600	ctgtctgtccccacagAGCT	II
14	145	14	CAAGgtactggctcagtggg	≈1200	ctgggggtgccaccagGTTG	0
15	105	15	AGAGgtgggtggttgaggt	≈1500	ttccctctctttctagAAAC	0
16	50	16	TCAGgtaaagctttctccgg	≈400	gtgtgtcctcgggcagGTAC	II
17	175	17	CAAGgtcagttcccagacag	≈1200	ctccaccttcttccagGCAG	0
18	133	18	AAAGgtacctgcttctctgc	≈1600	tctgtgtcctccacagCCCT	I
19	79	19	CCAGgtaagggaaagtgcag	≈800	cagtatccttccccagCCGT	II
20	182	20	AGTGgtgagtcctgggctag	≈1500	ttccttccccatcccagCCAG	I
21	164	21	CCAGgtgtaagcatcagggg	≈1000	cacccttggtcttttagCCCT	0
22	208	22	CGAGgtgagccagggcgaga	≈1700	tgtggtatcgttgccagATGG	I
23	88	23	GGAGgtaagcacccttcca	≈400	ctctgtcctcttccagTGCC	II
24	122	24	AAGGgtaaggggtggagctt	≈600	cccgggactcctgcagGAGT	I
25	149	25	CAAGgtttatacagcctcaa	≈1000	tttctctggtttcagGTCT	0
26	195	26	CAAGgtgaatagtggggtgta	≈1400	tgtttttacctaaaagAGCC	0
27	606					

2.8.4 İNOS Gen Polimorfizmi ve İlişkisi Kanıtlanmış Hastalıklar

Yapılan çalışmalarda İNOS enziminin, nazal polip dokusunda arttığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir(3,76). Bununla birlikte İNOS enzim ekspresyonu çalışmalarının yanı sıra bu ekspresyon seviyelerinin değişikliğinde rolü olabilecek İNOS genindeki farklı polimorfik yapılar farklı hasta gruplarında çalışılmıştır.

Klinik araştırmalar sonucunda İNOS gen polimorfizminin pre eklampsi (4), tüberküloz (5), ürotelial karsinoma (6), crohn hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (7), endemik malaria (8), tip-2 diyabet (9), hipertansiyon (52) romatoid artrit(55), atopi(57), gastrik adenokarsinoma(59), ve nazal polipozis(60) gibi hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynadığı ve bu hastalıklara yatkınlığı etkilediği gözlenmiştir.

2.9 POLİMORFİZM

Aynı tür organizmalar genellikle birbirinden farklı fenotip gösterirler. Bu farklılıklar genetik olarak belirlenmiştir ve polimorfizm olarak isimlendirilir. Birçok gen lokusunda iki allel yer alır. Mutasyonların fenotipe farklı yansımalarının nedeni çoklu allel varlığıdır. Genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı allellere bağlı, genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Çoklu allel içeren bir bölge polimorfiktir (61).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mayıs 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran ve nazal polipozis (NP) tanısı konulan 100 hasta üzerinde yapıldı ve hastalar aşağıdaki gibi gruplandırılarak 3 'e ayrıldı.

Grup1; NP, astım ve asetil salisilik asit intoleransının birlikte görüldüğü hastalar (Samter sendromu).

Grup2; NP ve astımı olan hastalar.

Grup3; Yalnız NP olan, astım ve asetil salisilik asit intoleransı olmayan hastalar

Hastalarda astım tanı kriteri, daha önce göğüs hastalıkları tarafından astım tanısı konup, tedavi almış olması olarak belirlendi ve çalışmaya dahil edildi. Aspirin intoleransı; hastaların analjezik kullanımını takiben en geç 3 saat içinde burun akıntısı, boyunda maküler eritem, konjonktival iritasyon, bulantı-kusma, intestinal kramplar, diyare, nefes darlığı gibi semptomlardan en az ikisini geçirmesi tanı kriteri olarak alındı.

Hastaların burun tıkanıklığı, koku alma bozukluğu, geniz akıntısı, burun akıntısı, hapşırma, gözlerde kaşıntı ve baş ağrısı şikayetleri sorgulandı. Kendilerinden bunları visuel analog skala'ya (VAS) göre (skorlar 0–10, 0-şikayet yok, 10-şikayet en üst seviyede) skorlamaları istendi. Sonrasında yapılan muayene ile nazal poliplerin yaygınlığı Lildholt ve ark.'ın yöntemiyle evrelendirildi (38). Paranasal sinüsleri değerlendirmek ve evreleme yapmak amacıyla hastalara paranasal sinüs BT çekildi. Lund ve Mackay tarafından önerilen BT skorlama sistemine göre evreleme yapıldı (37).

Polikliniğe farklı semptomlarla gelen, paranasal sinüs hastalığı tespit edilmeyen 50 sağlıklı kişiden kontrol grubu oluşturuldu.

Kriterlere uyan, daha önce tedavi almamış ya da en son uygulanan tedavinin üzerinden en az 6 ay geçmiş 100 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı ve sözlü onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerden genetik değerlendirme için 3 ml venöz kan alınarak, kalsiyum EDTA bulunan tüplerde – 30 °C'de saklandı. Hasta ve kontrol grubunun serum total IgE ve eozinofil değerlerine DADE BEHRİNG cihazında, nefelometrik yöntemle bakıldı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda alerjinin varlığı, prick deri testinde elde edilen pozitif reaksiyon ile tespit edildi. Bu amaçla, 30 alerjenden oluşan QUİNTEST cilt testi ve plastik steril multitest aplikatör kullanıldı. Test aplikatörünün her haznesine konulan alerjen karışımları, aynı grupta belli sayıda alerjen içermektedir. Cilt testi

uygulanacak hastaların en az on gün süreyle antihistaminik ve test sonuçlarını etkileyecek diğer ilaçları kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Uygulama ön kol derisi üzerine dirsek çukuru ile bilek arasındaki damarsız ve kılsız bir alan alkolle temizlendikten sonra alerjen yerleştirilmiş aplikatör bu alana bastırılarak yapıldı. Hastanın kolları sabit bir şekilde 20 dakika tutulduktan sonra değerlendirildi. Sonuçlar; pozitif (Histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller ile karşılaştırıldı. Prick testi sonucu, oluşan eritem ve kabarıklığın boyutuna göre değerlendirildi. Test değerlendirildikten sonra olası bir cilt reaksiyonunu engellemek için test alanına hydrocortisone krem uygulandı. Anaflaktik reaksiyon ihtimaline karşı gerekli ilaç ve ekipman hazır bulunduruldu.

3.1 MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ

3.1.1 DNA İzolasyonu

100 hasta ve 50 kontrol grubundan EDTA 'lı tüpler içerisine 3 ml venöz periferik kan alındı. DNA izolasyonuna kadar kanlar (-30) ° C'de saklandı. Vivantis firmasına ait GF-1 blood DNA kiti ile DNA izolasyonu yapıldı.

3.1.2 Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İNOS geninin promoter ve ekson bölgelerindeki tek nükleotid polimorfizminin değerlendirilmesinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği kullanıldı.

Bunun için;

Rs2297518 (Forward) 5'- GCT CTT TCA GCA TGA AGA GC-3'

(Reverse) 5'- CTG TGA GCC TTC TCC TGC AA-3

Rs2779249 (Forward)5'-CCC TTT GCT TCT CAA CTT CTC CCT-3'

(Reverse) 5'-ATC TGC CCA CTT CAG CCT CTC AAA-3 primerleri

kullanılarak çoğaltma yapıldı.

PCR reaksiyonu için toplamı 30 µl'yi bulan aşağıdaki karışım kullanıldı:

Reaksiyon karışımı:

1,2 µl dATP, dGTP, dTTP ve dCTP (15 mM)

1.5 µl 10x BUFFER

0,7 µl 25 mmol MgCl₂

6 µl 10 pmol primer

13,6 µl dH₂O
0,30 µl DNA Taq polimeraz enzimi
2 µl genomik DNA

PCR reaksiyonu Applied Biosystems GeneAmp PZR Sistem 2700 model termal cycler'da aşağıdaki gibi gerçekleştirildi.

1.ADIM

94°C'de 10 dakika bir döngü
Denaturasyon 94°C'de 15 saniye
Annealing 62°C'de 20 sn,
Extension 72°C'de 20 sn, } 10 döngü

2.ADIM

94°C'de 15 sn bir döngü
Annealing 60°C'de 20 sn,
Extension 72°C'de 20 sn, } 25 döngü

72°C'de 4 dakika ve
4°C'de bir döngü programı uygulanarak yapıldı



Resim 5 Termal Cycle PCR cihazı

3.1.3 Jel Elektroforezi

Elde edilen PCR ürününü değerlendirmek için %3'lik agaroz, TAE solüsyonu ile karıştırılıp kaynatılarak agaroz jel hazırlandı. TAE solüsyonu hazırlamak için 10 ml EDTA (pH=8, 0,5 M), 24,2 g Tris, 5,71 ml glasiel asetik asit karıştırılarak son hacim deiyonize su

ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu solüsyon 50 katı dilüe edilerek çalışıldı. Agaroz, TAE içinde eritildikten sonra EtBr (10µg/ml Ethidium bromür) ilave edildi. Jel ile kuyucuklar oluşturmak için jel kabına dökülerek uygun taraklar yerleştirildi. Elde edilen PCR ürününden 5 µl alınıp yükleme boyası (6 x loading dye) ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Jel, 30 dakika 120 voltluk elektrik akımına tabi tutuldu. Jeldeki bantlar UV illüminator altında değerlendirildi. Bant gözlenen hastalara enzim kesimi yapıldı Enzim kesimi yapılmadan önce 1 ml RE enzimi, 2 ml buffer, 2 ml distile su ve 15 ml pcr ürünü kullanılarak Tsp509I ve NlaIII enzimleri ile kesim yapıldı. Tablo 4'de çalışmada kullanılan primerler, restriksiyon enzimleri ve oluşan ürünler gösterilmiştir.

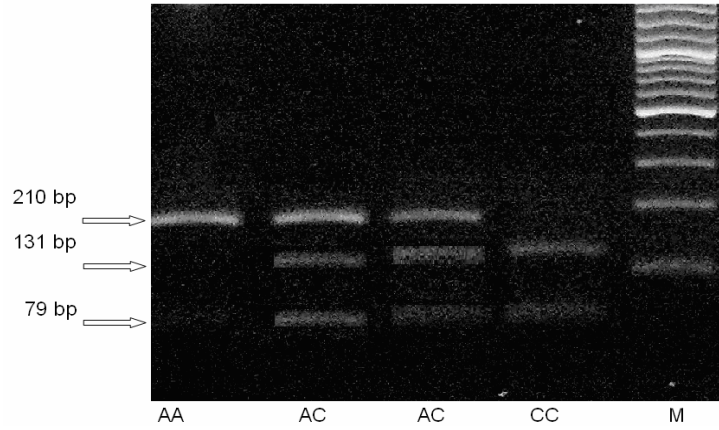
Ayrıca, gözlenen bantların beklenen bantlar olup olmadığını tespit etmek için 1000 bp'lik ladder kullanılarak bantlar değerlendirildi. Şekil-7 ve Şekil- 8'de, Promoter (-1026) ve exon 16 Gen bölgesinin jel görüntüsü gösterilmiştir.



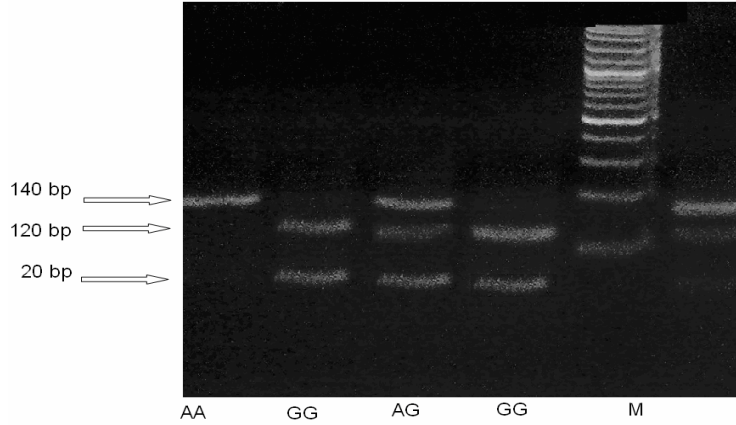
Resim 6 : Jel Elektroforez cihazı

Tablo 4: Primerler, Restriksiyon Enzimleri ve Oluşan Ürünler.

PRİMERİN ADI	PRİMER DİZİSİ	RESTRIKSİYON ENDONÜKLEAZ	ÜRÜN
Rs2297518F	5'- GCT CTT TCA GCA TGA AGA GC-3'	Tsp509I	(140 bp)
Rs2297518R	5'- CTG TGA GCC TTC TCC TGC AA-3		140 normal 140+120+20heterozigot 120+20 mutant
Rs2779249F	5'-CCC TTT GCT TCT CAA CTT CTC CCT-3'	NlaIII	(210 bp)
Rs2779249R	5'-ATC TGC CCA CTT CAG CCT CTC AAA-3'		210 normal 210+131+79 heterozigot 131+79 mutant



Şekil 7: promoter -1026 bölgesinin jel elektroforez görüntüsü



Şekil 8: exon 16 bölgesinin kesim sonrası jel elektroforez görüntüsü

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS 13,0 programına girildi. İstatistiksel analizde Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunun 57'si erkek (%57), 43'ü (%43) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $42,5 \pm 14,9$ idi (12–75). Erkeklerin yaş ortalaması $43,9 \pm 16,2$, kadınların yaş ortalaması $40,4 \pm 13,0$ idi.

Kontrol grubunun 26'sı erkek (%52), 24'ü (%48) kadın; yaş ortalaması $36,1 \pm 11,1$ idi (17–62). Erkeklerin yaş ortalaması $36,3 \pm 11,4$ kadınların yaş ortalaması $35,8 \pm 10,9$ idi. Hasta grubunun 29'u (%29) grup1 (NP +Astım+Aspirin İntoleransı), 28'i (%28) grup 2 (NP+Astım) ve 43'ü (%43) grup 3'ten (yalnız NP) oluşuyordu. Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre dağılımı, hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, total IgE seviyeleri, eozinofil değerleri ve prick testi sonuçları Tablo 5, 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışmadaki NP 'li hasta grupları

HASTA GRUBU	HASTA SAYISI	%
Grup1*	29	29
Grup2**	28	28
Grup3***	43	43

Grup1 *,NP + Aspirin intoleransı + astım, Grup2** NP + astım,Grup3***; Yalnız NP

Tablo 6:Hasta ve kontrol gruplarının demografik dağılımı

Parametre	Grup1 n=29	Grup2 n=28	Grup3 n=43	kontrol n=50
Yaş (yıl)	$45,3 \pm 18,2$	$43,9 \pm 15,1$	$39,1 \pm 17,4$	$36,1 \pm 11,1$
Cinsiyet (kadın/erkek)	20/9	13/15	12/31	24/26

Tablo 7: NP'li hastaların klinik parametreleri

HASTA GRUBU	Yaş	Cinsiyet	IgE IU/mL	Eozinofil değeri µL	Eozinofil %	Prick test
1	41	E	34	0.5	5,1	—
2	53	E	1400	0.7	7.0	+
3	40	E	1123	2.6	8.5	+
4	17	E	35.5	0.5	2.0	+
5	55	K	78	0.5	3.0	—
6	70	E	381	0.5	2.0	—
7	34	E	150	0.2	2.8	+
8	33	K	141	3.1	7.7	—
9	60	E	111	0.3	2.8	—
10	45	E	552	2.2	18.1	+
11	56	E	738	0.3	5.4	+
12	44	K	336	0.1	1.1	+
13	21	K	218	3.1	13	+
14	25	K	314	2.2	9.1	—
15	32	E	20.2	0.2	2.1	—
16	47	E	90.	0.3	3.6	+
17	54	K	71.2	0.1	0.1	—
18	24	K	66	0.2	2.6	—
19	28	E	39.2	4.7	7.1	—
20	58	K	13.6	1.1	8.2	+
21	14	K	156	3.1	7.4	—
22	75	E	287	0.1	0,1	—
23	33	K	53	0,24	0,6	—
24	49	E	44,3	0.2	5.4	—
25	52	K	23	0.3	5.5	+
26	23	K	110	0.3	0.8	—
27	32	E	187	1.61	6.2	+
28	28	E	33	0.4	0.9	—
29	21	E	20.3	0.5	1.1	—
30	34	E	60	0.1	1.7	—
31	62	K	76	0.1	1.6	+
32	35	E	111	0.2	0.3	—
33	46	E	69	0.4	0.9	—
34	48	E	75	0.2	2.3	+
35	18	E	241	1.2	8.2	—
36	41	E	131	0.1	0.2	+
37	15	E	185	2.3	7.1	+
38	54	E	34	0.	0.0	+
39	53	K	170	0.12	1.8	+
40	40	E	81.1	01	0.1	—
41	27	K	67	0.2	0.1	—
42	51	E	342	0.3	4.6	—
43	24	E	182	0.2	0.2	+
44	65	E	51.9	0.1	0.2	—
45	40	K	20.7	0.0	0.1	+
46	41	K	105	03	0.2	—
47	52	E	58.5	0.1	0.2	+
48	12	E	38.7	0.01	0.1	—
49	45	E	61	0.2	0.07	—
50	41	K	62.7	02	0.1	—
51	71	E	89	0.3	4.5	—

Tablo 7: NP'li hastaların klinik parametreleri (Tablo7'in devamı)

HASTA GRUBU	Yaş	Cinsiyet	IgE IU/mL	Eozinofil değeri	Eozinofil %	Prick test
52	48	K	458	0.2	0.3	+
53	58	E	131	0.2	1.9	-
54	45	E	657	2.3	8.8	+
55	39	K	278	0.8	8.9	+
56	55	E	171	0.9	7.2	-
57	47	E	171	0.3	0.4	-
58	19	K	176	0.3	0.5	-
59	43	E	186	0.9	8.2	+
60	31	K	53	0.1	0.2	-
61	30	K	20.7	0.2	6	+
62	54	E	30.6	01	5.4	+
63	30	E	78.1	0.3	0.4	-
64	34	K	43.6	0.0	0.2	-
65	55	E	123	0.9	8.2	-
66	56	K	26	0.2	0.3	+
67	65	K	637	0.8	8.9	+
68	35	K	17.6	0.2	0.3	+
69	44	K	19.1	0.1	0.2	-
70	43	E	191	0.9	9.2	+
71	51	K	32	0.1	0.2	-
72	74	E	65	0.0	00	-
73	32	E	80	03	0.8	-
74	31	K	291	1.4	9.6	+
75	51	K	46	0.2	1 1	+
76	34	E	1170	1.1	8.9	+
77	30	E	20.6	0.2	0.7	-
78	36	K	98	0.2	0.2	-
79	23	E	72	0.1	0.3	-
80	50	K	50.1	0.3	7.5	+
81	48	K	20.1	0.1	0.2	+
82	30	E	32.1	0.1	0.2	-
83	36	E	111	0.7	7.2	-
84	69	E	184	0.8	8.2	+
85	48	E	123	0.2	0.3	-
86	43	K	67	0.2	0.3	-
87	20	E	13.7	0.1	0.0	-
88	47	E	20.2	0.1	0.2	-
89	39	K	80	0.7	10.1	-
90	52	K	65	2.3	8.3	+
91	34	K	123	2.6	9.1	-
92	75	E	22.7	0.25	4.2	-
93	27	K	67.8	0.3	3.2	-
94	54	E	45	0.1	0.1	+
95	48	K	71	0.2	0.3	-
96	62	K	192	1.2	8.1	+
97	40	E	201	0.8	7.2	-
98	60	E	1170	0.2	4.5	-
99	24	K	239	0.1	0.0	-
100	70	E	183	0.2	3.0	-

Tablo 8: Kontrol Grubundaki Bireylerin Klinik Parametreleri

KONTROL GRUBU	Yaş	Cinsiyet	IgE IU/mL	Eozinofil değeri µL	Eozinofil %	Prick test
1	32	E	52,6	0,7	9,7	—
2	23	K	17,4	0,8	1,0	—
3	41	E	32	0,2	2,1	—
4	47	E	20,1	0,2	2,5	—
5	34	K	619	0,1	0,9	+
6	28	E	36,1	0,03	0,3	—
7	18	K	219	0,1	1,5	—
8	39	K	280	0,3	4,0	—
9	52	E	384	0,1	1,2	+
10	35	E	869	0,3	0,8	+
11	29	E	183	0,0	0,16	—
12	31	K	17,6	0,1	11,4	+
13	27	E	116	0,03	4,8	—
14	45	K	1130	0,6	5,4	—
15	36	E	151	0,9	0,8	—
16	29	E	183	0,3	2,7	—
17	54	K	55	0,1	5,5	—
18	31	K	17	0,16	2,8	—
19	33	E	24	0,3	2,9	—
20	56	E	1040	1,2	8,2	+
21	41	E	17	0,12	0,8	—
22	20	E	17,6	2,1	9,2	—
23	17	K	2030	3,1	10,2	—
24	62	E	26,5	0,2	0,8	—
25	30	E	17,6	0,7	4,3	—
26	28	K	18,3	2,3	9,1	+
27	51	E	32,1	0,1	0,8	—
28	39	K	17	0,0	0,0	—
29	23	E	61,8	0,16	0,9	—
30	42	K	17,6	0,0	0,0	—
31	30	K	135	1,9	7,3	+
32	21	K	13,6	0,2	0,7	+
33	34	K	246	0,1	0,8	—
34	35	E	37,6	0,7	5,2	—
35	43	E	24	0,0	0,0	+
36	56	K	45,9	0,8	4,7	—
37	45	E	63	0,3	2,1	—
38	53	K	60,4	0,4	2,9	+
39	19	E	20,9	0,3	2,1	—
40	44	K	17,6	0,1	0,7	—
41	29	E	50,2	0,15	0,9	—
42	51	K	50,1	0,0	0,4	—
43	38	K	1130	0,1	0,6	—
44	41	K	52,9	0,1	0,6	—
45	39	K	48,2	0,0	0,5	—
46	23	E	52,9	0,1	1,3	—
47	29	K	93,8	0,4	0,9	—
48	41	E	26,4	0,0	0,0	—
49	30	K	95,8	0,1	0,9	—
50	28	K	18,3	0,0	0,0	—

Hastalarda görülen şikayetlerin dağılımı Tablo 9’da verilmiştir. En sık şikayet VAS skorlamasına göre burundan nefes alma güçlüğüdür (%93).

Tablo 9: NP hastalarında görülen şikayetleri

SEMPATOMLAR	HASTA SAYISI	%	VAS ORTALAMASI
BURUN TIKANIKLIĞI	93	93	6.13
KOKU ALAMAMA	90	90	7.11
GENİZ AKINTISI	62	62	3.12
BURUN AKINTISI	54	54	2.09
HAPŞIRMA	47	47	2.3
GÖZLERDE KAŞINTI	28	28	1.08
BAŞAĞRISI	38	38	0.71

Hastaların sadece 8’inde (%8) ailede NP öyküsü saptandı. Polip nedeniyle daha önce geçirilmiş operasyon öyküsü 36 (%36) hastada mevcuttu.

Hastaların polip skorlarının ortalaması, muayene ile sağ nazal kavite için 2.26, sol nazal kavite için 2.03; BT ile sağ taraf 10.96, sol taraf 10.43 olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Nazal polip hastaların polip evrelemesi

EVRELEME ŞEKLİ	SAG POLİP SKOR ORT.	SOL POLİP SKOR ORT.
Endoskopik muayene	2.26	2.03
Paranasal sinüs BT	10.96	10.43

Hasta ve kontrol grubunun prick testi sonuçları incelendiğinde; hasta grubunun %42’sinde pozitif, %58’inde negatif olarak bulunurken, kontrol grubunda 11 (%22) bireyde prick testi pozitif, 39’unda (%78) negatif olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları ile Prick testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. [$\chi^2=5,83$, $p=0,01$] (Tablo 11).

Tablo 11: Prick test sonuçları

GRUP	PRİCK(+)		PRİCK(-)		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
HASTA	42	42.0	58	58.0	100	100.0
KONTROL	11	22.0	39	78.0	50	100.0

[$\chi^2=5,83$, $p=0,01$]

Hasta gruplarında Prick testi sonuçları incelendiğinde; 1.Grupta (NP+Astım+Aspirin İntoleransı) %89,6 (n=26) pozitif, %10,4 negatif (n=3); 2.Grupta (NP+Astım) %42,8 (n=12) pozitif, %57,2 (n=16) negatif; 3.Grupta (yalnız NP) %11,6 (n=5) pozitif, %88,4 (n=38) negatif bulunurken, kontrol grubunda; 11 (%22) bireyde prick testi pozitif, 39'unda (%78) negatif olarak bulundu. 1.Grubun Prick testi pozitifliği; diğer hasta gruplarına ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Grup3'ün prick testi pozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede fark tespit edilmedi. Grup1 ve Grup2'nin pozitiflik oranı ise kontrol grubuna ve Grup3'e göre anlamlı olarak yüksek idi. [$\chi^2=43,02$, $p\leq 0.001$] (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta grupları ile kontrol grubunun prick testi sonuçları

GRUP	PRİCK(+)		PRİCK(-)		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
GRUP1 *	26	89.6	3	10.4	29	100.0
GRUP2**	12	42.8	16	57.2	28	100.0
GRUP3***	5	11.6	38	88.4	43	100.0
Kontrol	11	22.0	39	78.0	50	100.0

[$\chi^2=43,02$, $p\leq 0.001$] Grup1*; NP + Aspirin intoleransı + astım, Grup2** NP + astım, Grup3***; Yalnız NP

Hasta ve kontrol grubunun total IgE değerleri tablo 13 'de gösterilmiştir. İki grup arasında total IgE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı [$p>0.05$] (Tablo 13).

Tablo 13: NP'li hastaların ve kontrol grubunun Ig E değerleri

GRUP	IgE \geq 100		IgE 0-100		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
HASTA	45	45.0	55	55.0	100	100.0
KONTROL	15	30.0	35	70.0	50	100.0

[$p>0,05$]

Hasta gruplarında total IgE sonuçları incelendiğinde, NP, astım ve aspirin intoleransı olan 1.grubun %55,1'inde (n=16) değerler normalden yüksek iken,%44,9'unda (n=13) değerler normal idi. NP ve astımı olan 2.grubun %46,4'ünde (n=13) total IgE değerleri yüksek iken, %53.6'sında (n=15)) değerler normal idi. Yalnız NP'i olan 3.grubun %37,2'sinde (n=16) total IgE değerleri yüksek iken, %62,8'inde (n=27)) total IgE değerleri normal idi. Hasta grupları total IgE değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı zamanda, her bir grup kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve anlamlı fark tespit edilmedi [$\chi^2=5,487$, $p>0.05$] (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun Ig E değerleri

GRUP	IgE \geq 100		IgE 0-100		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
GRUP1 *	16	55.1	13	44.9	29	100.0
GRUP2**	13	46.4	15	53.6	28	100.0
GRUP3***	16	37.2	27	62.8	43	100.0
Kontrol	15	30.0	35	70.0	50	100.0

[$\chi^2=5,487$, $p>0.05$] Grup1* NP + Aspirin intoleransı + astım, Grup2 NP + astım, Grup3***; Yalnız NP

Hastaların %27'sinde (n=27) eozinofil değerleri normal değerlerden yüksek bulunurken, %73'ünde (n=73) eozinofil değerleri normal olarak tespit edildi. Kontrol grubunun ise %12'sinde (n=6) eozinofil değerleri yüksek iken %88'inde (n=44) ise değerler normal idi. Hasta grubunda eozinofil değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. [$\chi^2=4,37$, $p= 0,03$] (Tablo 15).

Tablo 15: NP'li Hastaların ve Kontrol Grubunun Eozinofil değerleri

GRUP	Eozinofil>%6		Eozinofil %0,0-6		TOPLAM	
	N	%	n	%	n	%
Hasta	27	27.0	73	73.0	100	100.0
Kontrol	6	12.0	44	88.0	50	100.0

[$\chi^2=4,37$, $p= 0,03$]

Eozinofil değerlerinin hasta gruplarına göre dağılımı tablo 16’da verilmiştir. Eozinofil değerleri açısından hasta grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken [$\chi^2=3,31$, $p=0.189$], hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu [$\chi^2=8,192$, $p=0.042$] (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarında Eozinofil Değerlerinin Karşılaştırılması

GRUP	Eozinofil>%6		Eozinofil %0,0-6		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
GRUP1 *	11	37.9	18	62.1	29	100.0
GRUP2**	8	28.5	20	71.5	28	100.0
GRUP3***	8	18.6	35	71.4	43	100.0
Kontrol	6	12.0	44	88.0	50	100.0

[$\chi^2=2,61$, $p=0.042$] Grup1* NP + Aspirin intoleransı + astım, Grup2** NP + astım, Grup3*** Yalnız NP;

Hasta ve kontrol vakalarına ait İNOS genine bağlı exon 16 ve promoter -1026 polimorfizminin dağılımı Tablo 17’de verilmiştir. İNOS geninin Rs2779249 (promoter) ve Rs2297518 (16.exon) polimorfik bölgeleri sırasıyla A/C ve A/G tek nükleotid polimorfizmi açısından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında İNOS gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu [$\chi^2=1,34$, $p>0.05$].

Rs2779249 (promoter) polimorfik bölgesinde, hasta grubunun %50’sinde heterozigot mutasyon tespit edilirken, %28 ‘inde homozigot mutasyon tespit edildi. Kontrol grubunun %40’ında heterozigot mutasyon tespit edilirken,%26’sında homozigot mutasyon tespit edildi. Rs2297518 (16.exon) polimorfik bölgesinde ise hasta grubunun %32’sinde heterozigot mutasyon tespit edilirken, %10’unda homozigot mutasyon tespit edildi. Kontrol grubunun %22’sinde heterozigot mutasyon tespit edilirken, %8’inde homozigot mutasyon tespit edildi.

Tablo 17: Hasta ve kontrol Grubunda İNOS Gen Polimorfizmi Bulguları

Gen	Rs primer	Allel		NP genotip sıklığı			kontrol genotip sıklığı			p
		1	2	11*	12* *	22***	11	12	22	
NOS2A	Rs2779249	A	C	0.22	0.50	0.28	0.34	0.40	0.26	p>0.05
	Rs2297518	A	G	0.58	0.32	0.10	0.70	0.22	0.08	p>0.05

[$\chi^2=1,34$, $p>0.05$] 11*normal 12**heterozigot mutasyon, 22***homozigot mutasyon

Hasta gruplarında İNOS geninin Rs2779249 (promoter) ve Rs2297518 (16.exon) polimorfik bölgeleri tek nükleotid polimorfizmi açısından değerlendirildi (Tablo 18). Hasta grupları İNOS gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı zamanda her bir grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi [$\chi^2=2,08$, $p>0.05$] (Tablo 18).

Rs2779249 (promoter) polimorfik bölgesinde, NP, astım ve aspirin intoleransı olan 1. grubun %55,1'inde (n=16) heterozigot mutasyon, tespit edilirken %27,5'sında (n=8) homozigot mutasyon tespit edildi. NP ve astımı olan 2.grubun %42,8'sinde (n=12) heterozigot mutasyon tespit edilirken, %35,8'inde (n=10) homozigot mutasyon tespit edildi. Yalnız NP'i olan 3.grupta %48,9 oranında(n=21) heterozigot mutasyon izlenirken, % 30,2 oranında (n=13) homozigot mutasyon izlendi (Tablo 18).

Rs2297518 (16.exon) polimorfik bölgesinde NP, astım ve aspirin intoleransı olan 1.grubun %41,3'ünde (n=12) heterozigot mutasyon tespit edilirken, %10,5'unda (n=3) homozigot mutasyon tespit edildi. NP ve astımı olan 2.grubun %25'inde (n=7) heterozigot mutasyon izlenirken, %14,3'ünde (n=4) homozigot mutasyon izlendi. Yalnız NP'i olan 3.grupta %30,2 oranında (n=13) heterozigot mutasyon izlenirken, %9,3'ünde (n=4) homozigot mutasyon izlendi (Tablo 18).

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarında İNOS Gen Polimorfizminin Dağılımı

TNP*	Rs2779249			Rs2297518		
	AA*	AC**	CC***	AA	AG	GG
HASTA GRUBU						
Grup1	5 (%17,2)	16(%55,1)	8(%27,5)	14(%48,2)	12(%41,3)	3(%10,5)
Grup2	6(%21,4)	12(%42,8)	10(%35,8)	17(%60,7)	7(%25)	4(%14,3)
Grup3	9(%20,9)	21(%48,9)	13(%30,2)	26 (%60,5)	13(%30,2)	4(%9,3)
Kontrol	17(%34)	20(%40)	13(%26)	35(%70)	11(%22)	4(%8)

[$\chi^2=2,08$, $p>0.05$] TNP* :Tek nükleotid polimorfizmi Grup1; NP + Aspirin intoleransı + astım, Grup2; NP + astım,Grup3; Yalnız NP. AA*; normal AC**; heterozigot mutasyon CC***;homozigot mutasyon

5. TARTIŞMA

Paranasal sinüslerin ve nazal kaviteyi döşeyen mukozanın multifaktöriyel nedenli kronik inflamatuvar bir hastalığı olan sinonazal polipozisin etiyolojisi ve patogenezi hala tartışmalıdır ve geçmiş yıllarda oluşumu hakkında çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

Nazal poliplerin etiyolojisinde, genetik faktörler, anatomik bozukluklar, mukozal patolojiler (alerjik inflamasyon, enfeksiyon, konnektif doku değişiklikleri), nörovasküler değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla OMK tıkanması sonrası gelişen paranasal sinüs havalanma ve drenaj bozukluklarının, polip gelişiminde etken olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra bakteriyel enfeksiyonların etkisi de tartışma konusudur (64). Ancak poliplerin bazı hastalarda gelişip, bazılarında gelişmemesinin nedeni hala bilinmemektedir.

Nazal polipler ve kronik rinosinüzit aynı hastalık antitesi olarak düşünülür. Bu nedenle nazal polipozis kronik sinüzitin bir alt grubu olarak tanımlanabilir ki kronik rino sinüzitlerin %20'sinde nazal polip görülür (63). Nazal polipler, ostiomeatal kompleksten köken alarak, üst nazal kavitede 'üzüm salkımı' benzeri yapılar olarak karşımıza çıkar. En sık görülen inflamatuvar hücreler eozinofillerdir ancak, nötrofiller, mast hücreleri, plazma hücreleri, lenfositler, monositler ve fibroblastlar da mevcuttur. IL-5 predominant sitokindir ki bu da eozinofillerin aktivasyonu ve uzamış ömrü yansıtmaktadır.

Cauna 1972 yılında poliplerin damarsal yapılarındaki sinirsel yapıların yokluğunda ortaya çıkan vasküler permeabilitedeki artışı ve sonuçta oluşan ödem etiopatogeneзде ileri sürmüştür. **Toss ve Morgensen** ise 1977 yılında nazal polip etiyolojisindeki asıl faktörün alerjik ya da kronik enfeksiyonlu hastalarda burun üst kısmına giden hava akımındaki azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, nazal mukozadaki infiltrasyon ve ödemin epitelde rüptüre neden olduğunu ve bunun sonucunda da yalancı çok katlı silli silindirik epitel ile üzeri örtülen granülasyon dokusunun oluştuğunu ortaya sürmüşlerdir (62).

Poliplerin alerji, astım, Samter's triadı gibi hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyonda nazal polipozis prevalansı %2-4 iken, alerjik riniti olan hastalarda %0,1-0,5, astımı olan hastalarda %7-15, NSAID duyarlılığı olanlarda ise %36-60'tır (65).

Uzun süredir, alerjinin nazal poliplere zemin hazırladığı düşünülmektedir. Çünkü berrak burun akıntısı, mukozal ödem ve eozinofil fazlalığı her iki hastalıkta da mevcuttur. Epidemiyolojik veriler, bu ilişkiye dair bir kanıt göstermemektedir. Burun poliplerinin

genellikle alerjik olmayan kişilerde görülmesi, burun polipi olan hastaların alerji testlerinin normal popülasyona göre farklılık göstermemesi alerjinin polip etiyojisinde ve oluşumunda önemli rolü olmadığını düşündürmektedir. Polip dokusu üzerinde yapılan bazı çalışmalar olayın non-alerjik olduğunu ortaya koymuştur (66). 6037 hastanın incelendiği bir araştırmada, alerjik hastaların sadece %2,8’inde polip saptanırken, alerji saptanmayan hastalarda polip sıklığı %5,2 olarak bulunmuştur (19).Deri prick testi pozitif olan hastalarda polip görülme sıklığı %5-15 oranındadır (19). İnhalan alerjenlere karşı alerjinin, nazal polipozis gelişimindeki rolü alerjik hastalarda nazal polipozisin az görülmesi nedeniyle tartışma konusudur. Drake-Lee (66), deri testi pozitifliğinin polipli hastalarda, topluma göre daha yüksek olmadığını tespit etmiştir. Genel popülasyonun %15’inde alerji görülürken, alerjik hastaların %5’den daha azında nazal polip görülmektedir (66). Literatürde yapılan diğer bir çalışmada Atopik 3000 hastada % 0,5 nazal polip görülürken diğer 300 non alerjik hastada % 4,5 nazal polipozis görülmüştür (17). Terzioğlu ve ark.’nın 95 nazal polipozisli hastada alerji ve nazal polipozis arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında serum total IgE seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (26). Diğer bir çalışmada Sabirov ve arkadaşları (67) 21 nazal polipozisli hasta ve 8 sağlıklı kontrolden oluşan iki grup arasında serum total IgE seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulamamıştır. Voegel ve ark’ın (65) 39 hastadan ve 11 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmasında total serum IgE ve eozinofil değerlerine bakılmış ve hasta grubunda, kontrol grubuna oranla serum Total IgE ve eozinofil değerlerinin daha yüksek olduğunu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum total IgE seviyeleri ve serum eozinofil değerleri karşılaştırıldı, iki grup arasında serum total IgE seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, serum eozinofil değerleri açısından anlamlı fark mevcuttu.

Literatürlerde yapılan çalışmalarda NP’li hastalarda alerjik rinit sıklığı %25 tespit edilirken(16,26,68), Prick testi pozitifliği %16–68,5 arasında rapor edilmiş ve NP’li hastalarda Prick testi pozitifliğinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (69–74). Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak hasta grubunda prick testi pozitifliği %42 olarak tespit edildi ve bu değer kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi.

Nazal poliplerin birlikteliğine sık olarak rastlanılan klinik tablolar ise astım ve aspirin intoleransıdır. Nazal polipozis ise astımlı hastaların %7'sinde bulunmuştur (19), bu oran atopik astımı olan hastalarda %5, atopik olmayan astımlı hastalarda %13 olarak bulunmuştur (27). Aspirin intoleransı prevalansı normal popülasyonda %0,3–0,9, genel astımlı popülasyonda %2–23, hafif astımı olanlarda %2–10, ağır astımı olanlarda %20 oranındadır. Nazal polipozis hastalarının ortalama %30'u astım hastasıdır ağır astımla birlikte nazal polipi olanlarda %78'e varan oranlarda, yalnızca nazal polipi olanlarda %14–22 oranında bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda 100 nazal polipozisli hastanın %29'unda astım ve aspirin intoleransı bulunurken %28 'inde yalnızca astım mevcuttu.

Erbek S. ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada 19 alerjik ve 11 non alerjik hastada astım varlığı tespit edilmiş ve astım ile serum total IgE, eozinofil değerleri ve Prick testi pozitifliği arasından korelasyon bulunmamış (73). Yine aynı çalışmada hastaların %58,3'ünde aspirin intoleransı bulunmuş ve aspirin tolere eden grupla karşılaştırıldığında serum total IgE, eozinofil değerleri ve Prick testi pozitifliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda, hastalar NP, aspirin intoleransı ve astımı olanlar, NP ve astımı olanlar ve yalnız NP'i olanlar şeklinde 3 gruba ayrılarak serum total IgE ve eozinofil değerleri karşılaştırıldı. Sonuçta, literatürle uyumlu olarak hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı zamanda hasta gruplarının prick testi sonuçları karşılaştırıldığında, literatürden farklı olarak aspirin intoleransı olan grubun (Grup1) pozitiflik oranı, aspirin tolere eden (Grup2 ve Grup3) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi.

Nitrik oksit (NO), hemen her hücre tarafından üretilebilen ve her hücre üzerinde fizyolojik ve/veya patolojik etkinlik gösteren, hücre içi ve hücreler arası haberci bir moleküldür. L-argininden Nitrik oksit sentetaz (NOS) yoluyla sentez edilir. NOS'ın, endotelyal (eNOS), nöronal (nNOS) ve uyarılabilen (inducible) (İNOS) olmak üzere üç izoformu vardır. Uyarılabilen NOS (İNOS), makrofaj, endotel, damar düz kas, nötrofil, fibroblast ve epitel hücrelerinde sentez edilmektedir(2).

Nitrik oksit'in, çeşitli dokulardaki nonspesifik immün reaksiyonlarda ve inflamasyonda çok önemli fonksiyonları vardır. Nitrik oksit (NO), solunum fonksiyonunun düzenlenmesinde ve birçok solunum sistemi hastalıklarının patolojisinde inflamatuvar mediatör olarak önemli rol oynar. Nazal polipozis inflamatuvar bir hastalık olduğu için patogenezinde de NO'in rolü olduğu düşünülmektedir (2).

Hess ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda akut ve kronik polipoid ya da alerjik rinitte görülen ödeme, sekresyona ve obstrüksiyona yol açan başlıca faktörün İNOS tarafından salgılanan nitrik oksit olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgularla ayrıca kronik polipoid rinosinüzitin patofizyolojisinde moleküler nitrik oksitin etkisinin olduğunu öne sürmüşlerdir (75).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda solunum havasındaki nitrik oksit miktarındaki artış beklenirken, Colantano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda nazal polipli hastaların dokularındaki enzim seviyesi arttığı halde ekspirasyon havasında saptanan NO miktarında düşüklük saptanmıştır. Bunun nedeni olarak ise paranazal sinüs mukozasının asıl NO kaynağı olması ve nazal polipozis gibi ostiomeatal kompleksi kapatan hastalıklarda sinüs içerisindeki nitrik oksitin solunum havasına katılamaması gösterilmektedir (75).

Yapılan çalışmalarda NOS enzimlerinden İNOS enziminin, nazal polip dokusunda arttığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (3). Nazal mukoza örneği (konka, septal mukoza) ile nazal polip dokusunda, Polimeraz zincir reaksiyonu ve revers transkripsiyon yöntemiyle elde edilen İNOS mRNA düzeyleri karşılaştırıldığında nazal polip dokusunda İNOS düzeylerinin ve enzim aktivitesinin belirgin derecede artmış olduğu görülmüştür (3,76).

Nazal polip dokusunda İNOS enzim ekspresyon seviyelerindeki artışın nazal polipozis etiyopatogenezinde sebep mi yoksa sonuç olarak mı karşımıza çıktığı ve bu amaçla nazal polip dokusunda enzim seviyelerindeki artışın gen polimorfizmine bağlı olup olmadığı bu çalışmada değerlendirildi.

İNOS enzimini kodlayan gen, NOS2A geni olarak adlandırılır ve 17. kromozomun q11.2 bölgesine lokalize olup yaklaşık 40 kilobaz(kb) büyüklüğündedir. 27 ekzon ve 26 introndan oluşmuştur (51).

İNOS genindeki farklı polimorfik yapılar farklı hasta gruplarında çalışılmıştır. **Bhatnagar ve ark.**(4) ise pre-eklempsi hastalarında İNOS geninin 8.ekzonunda ve16.nükleotidteki polimorfizmlerin Pre-eklempsi ile önemli derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir. **Gomez ve ark.**(5) tüberküloz hastalarında, İNOS geninin promoter bölgesindeki genetik çeşitliliğin (polimorfizm) hastalık ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Hasta ve kontrol grubunda nükleotid polimorfizminin önemli derecede farklılık gösterdiğini, tüberküloza yatkınlığı etkilediğini ve mikobakterial enfeksiyonun patogenezinde rol oynadığını belirtmişlerdir.

Cheng Huang Shen ve ark.(6) ürotelial karsinoma hastalarında İNOS geninin promoter bölgesinde tekrar dizilerindeki polimorfizmin hastalık ile ilişkisini araştırmışlar ve ürotelial karsinoma gelişimiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. **Martin ve ark.**(7) crohn hastalarında ve ülser hastalarında İNOS geninin promoter bölgesindeki 2 tek nükleotid polimorfizmi (TNP) ile 10.ekzon ve 16.ekzonda genin kodlanma bölgesindeki 2 TNP 'yi araştırmışlar ve crohn hastalığının gelişimi ile ilişkili bulmuşlardır.

Craig ve ark.(8) endemik malaria popülasyonunda İNOS geninin promoter bölgesindeki tekrar dizilerindeki genetik varyansı ve TNP 'yi araştırmışlar ve endemik malaria tespit edilen Afrika popülasyonunda 2 tek nükleotid polimorfizminin(G954C ve C1173T) artmış olduğunu göstermişlerdir. **Lin Liao ve ark.**(9) tip 2 diyabetli hastalarda İNOS geninin promoter bölgesindeki (CCTTT)_n ve (AAAT)_n polimorfizmini araştırmışlar ve tip 2 diyabetli hasta popülasyonlarında (CCTTT)_n ve (AAAT)_n polimorfizmlerinde anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. **Chunying Li. ve ark.** ise (52) kutanöz melanomalı hastalarda İNOS geninin polimorfik bölgesinde 16.ekzonunda C14T ve G974T polimorfizmlerini araştırmışlar ve kutanöz melanoma gelişiminde risk faktörü olmadığını bulmuşlardır. **Lingyu Fu ve ark** (53) 463 hipertansif hasta ve 432 kontrolde İNOS geninin promoter bölgesinde -1026 C/A tek nükleotid polimorfizmine bakmış, hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda gen polimorfizmi tespit etmiş ve iki grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır.

Taek Sang Lee ve ark.(54) 176 serviks kanserli hasta ve 172 kontrolde İNOS geninin Rs2297518 polimorfik bölgesinin ait olduğu exonda C/T tek nükleotid polimorfizmine bakmış, iki grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamıştır. **Gonzales ve ark**(55) 200 romatoid artritli hasta ve 251 kontrolde İNOS geninin promoter bölgesinde (CCTTT)_n pentanükleotid tekrarlarına bakmışlar, hasta grupta kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda (CCTTT)_n polimorfizmi bulmuşlar ve iki grup arasında gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmişlerdir.

Cheng Yo ve ark. (56)106 karaciğer sirozlu hasta ve 108 sağlıklı kontrolde İNOS geninin promoter bölgesinde -969 G/C tek nükleotid polimorfizmine bakmışlar, portal hipertansiyonu olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda gen polimorfizmi bulmuşlardır.

Satoshi Konno ve ark.(57) atopi ile İNOS geninin promoter bölgesindeki (CCTTT)_n tekrarları ile oluşan polimorfizm arasındaki ilişkiye bakmışlar, atopik yapıli bireylerde İNOS gen polimorfizminin yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. **Cecilia**

Huerta ve ark.(58) 450 parkinson hastasında ve 200 sağlıklı kontrolde İNOS geninin 22.exonunda A/G polimorfizmine bakmışlar ve Parkinson hastalığı ile İNOS gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. **Masayuki ve ark.**(59)158 gastrik adenokarsinomlu hastada ve 181 sağlıklı kontrolde İNOS geninin promoter bölgesinde (CCTTT)n pentanükleotid tekrarlarına bakmışlar, intestinal tip gastrik adenokarsinomlu kadınlarda yüksek oranda (CCTTT)n polimorfizmi bulmuşlardır.

Literatürlerde nazal polipozisli hastalarda İNOS gen polimorfizmiyle ilgili bildirilen tek çalışmada **Pascual ve ark.**(60) 194 nazal polipozisli hasta ve 98 sağlıklı kontrolde İNOS geninin promoter bölgesinde (CCTTT)n pentanükleotid tekrarlarına bakmışlar, hasta grupta kontrol grubuna oranla daha yüksek oranda (CCTTT)n polimorfizmi bulmuşlardır. Pascual ve ark. yaptıkları çalışmayla kendi popülasyonlarında nazal polipozisin etiyopatogenezinde İNOS geninin promoter bölgesinde (CCTTT)n pentanükleotid tekrar sayılarının rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları İNOS gen polimorfizmi (Rs2779249 A/C ve Rs2297518 A/G) açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü.

Çalışmamıza katılan nazal polipozisli hastalar NP, astım ve aspirin intoleransı olanlar, NP ve astımı olanlar ve yalnız NP'i olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Hasta gruplarında İNOS geninin Rs2779249(promoter) ve Rs2297518(16.exon) polimorfik bölgeleri tek nükleotid polimorfizmi açısından değerlendirildi ve hasta grupları arasında İNOS gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Literatürlerde İNOS gen polimorfizminin nazal polipozis etiyopatogenezindeki rolünü ortaya koyan yeterli çalışma bulunmamaktadır ve kısıtlı sayıda örneklerle yapılmıştır. Bu nedenlerle İNOS gen polimorfizminin nazal polipozis etiyopatogenezindeki rolünü ortaya koymak için daha geniş çalışma grubuna ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Serum eozinofil değerlerinin ve prick testi pozitifliğinin nazal polipozisli hastalarda, kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunması, nazal polipozisin etiopatogenezinde alerjinin önemli bir faktör olabileceğini göstermiştir.
2. Rs2779249 polimorfik bölgesinde 100 nazal polipozisli hastanın 50'sinde heterozigot, 28'inde homozigot mutasyon görülürken, kontrol grubunun 20'sinde heterozigot mutasyon 13'ünde homozigot mutasyon izlendi.
3. Rs2297518 polimorfik bölgesinde 100 nazal polipozisli hastanın 32 sinde heterozigot, 10'unda homozigot mutasyon görülürken, kontrol grubunun 11 'inde heterozigot, 4'ünde homozigot mutasyon bulundu.
4. Her iki polimorfik bölgede hasta grubunda heterozigot ve homozigot mutasyon kontrol grubuna oranla yüksek bulunurken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, İNOS gen polimorfizmi ve NP arasındaki ilişkinin ortaya konulabilmesi için daha geniş çalışma grubuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar yetersizdir. Elde edilecek sonuçlarla ameliyat sonrası nüks ve glukokortikoid tedavisine cevap açısından bireysel farklılıkların açıklanmasında İNOS gen polimorfizmi önem taşıyabilir.

7.ÖZET

Hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olan nazal polip (NP), nazal mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Genel toplumdaki görülme sıklığı %0,2–4,3'tür. Sinonazal polipozisin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, L-Arginin'den Nitrik Oksit Sentetaz(NOS) ile sentezlenen NO'in, nazal polip gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda NOS enzimlerinden uyarılabilen (İnducible) nitrik oksit sentetaz (İNOS) enziminin, nazal polip dokusunda arttığı immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir.

İNOS enzimini kodlayan gen (NOS2A) 17. kromozomun q11.2 bölgesine lokalizedir. Bu çalışmamızda yaygın ve nüks nazal polipozisli hastalarda İNOS gen polimorfizminin değerlendirilmesi amaçlandı. NP'li hastaların %29 'unda astım ve aspirin intoleransı ,%28 'inde yalnızca astım mevcutken ,%43'ünde herhangi bir ek hastalık bulunmadı.100 nazal polipozisli hastanın şikayetleri sorgulandı, endoskopik skora ile fizik muayeneleri yapıldı. Paranasal sinus BT'leri Lund mackay yöntemiyle evrelendirildi. 100 Hastanın ve 50 sağlıklı kontrolün serum Total IgE ve Eozinofil değerlerine bakıldı, prick testleri yapıldı ve venöz kan örnekleri alınarak DNA izolasyonu, PZR ve jel elektroforez yöntemiyle İNOS gen polimorfizmleri değerlendirildi ve karşılaştırıldı. NP'li hastaların %45'inde (n=45) serum total IgE değerleri normal değerden yüksek bulunurken %27 sinde (n=27) serum eozinofil değerleri yüksek bulundu. Kontrol grubunun %30'unda (n=15) serum total IgE değerleri normal değerden yüksek bulunurken %12'sinde (n=6) serum eozinofil değerleri normal değerden yüksek idi. Hastaların %42'sinde (n=42) kontrol grubunun %22'sinde (n=11) prick testi pozitif bulundu. İNOS gen polimorfizmi için iki farklı polimorfik bölgede tek nükleotid polimorfizmine bakıldı. Rs2279249 bölgesinde has ta grubunda 28 kişide homozigot mutasyon görülürken, Rs2297518 polimorfik bölgesinde 10 kişide homozigot mutasyon görüldü.

Serum eozinofil değerlerinin ve prick testi pozitifliğinin nazal polipozisli hastalarda, kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunması, nazal polipozisin etyopatogenezinde alerjinin major bir faktör olabileceğini göstermiştir. İNOS gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki polimorfik bölgede hasta grubunda heterozigot ve homozigot mutasyon kontrol grubuna oranla yüksekti. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İNOS gen polimorfizminin nazal polipozis etyopatogenezindeki olası rolünü ortaya koymak için daha geniş çalışma grubuna ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nazal polip, astım, aspirin intoleransı nitrik oksit(NO), uyarılabilen (inducible) Nitrik Oksit Sentetaz, polimorfizm, alerji, eozinofili, prick test

8. SUMMARY

Nasal polyp is a chronic inflammation of nasal mucosa which has considerable effect on life quality of the patients. The incidence of Nasal polyp in population is about %0, 2 – 4, 3. Without elucidating etiopathogenesis of Sinonasal polyposis, it is assumed that NO being synthesized on L-Arginine with Nitric Oxide Synthetase (NOS) has a role on developing of nasal polyp. Immunohistochemistry researches show that inducible Nitric Oxide Synthetase (INOS) increases on nasal polyp tissue.

The gene (NOS2A) coding INOS enzyme is localized on q11.2 of chromosome 17. By this study it is aimed to evaluate INOS gene polymorphism on common and recurrent nasal polyposis patients. While 29% of all NP patients have asthma and aspirin intolerance and 28% only have asthma, 43% have no other disease. 100 nasal polyposis patients were examined and were included in endoscopic scoring and physical examination. Paranasal sinuses BT's were staged by Lund Mackay. Patients and the control group's (consist of 50 healthy person) total IgE serum and eosinophil values were examined and prick tests were completed. INOS gene polymorphism of these were evaluated and compared by taking venous blood samples and using DNA isolation, PZR and gel electrophoresis methods. While serum total IgE values of 45% (n=45) of NP patients were higher than the accepted value, serum eosinophil values of 27% (n=27) of the patients were higher than the accepted values. As serum total IgE values of 30% (n=15) of control group were higher than the accepted value, serum eosinophil values of 12% (n=6) of them were higher than accepted value. Prick test results were positive on 40% (n=40) of the patients and 22% (n=11) of the control group. To determine INOS gene polymorphism, single nucleotide polymorphism was examined on two different polymorphic regions. On Rs 2297518 polymorphic region, homozygote mutation was observed on 10 patients meanwhile it was 22 patients having homozygote mutation on RS 2279249.

Higher serum eosinophil values and positive prick test results of the patients of nasal polyposis shows that allergy is a major factor on etiopathogenesis of nasal polyposis. Heterozygote and homozygote mutation was found in our patient group higher than control group at both of the polymorphic region, but the difference was no reliable statistical result between patients (evaluation) group and control group about INOS gene polymorphism.

It is needed to have a larger work group to prove the potential effects of INOS gene polymorphism on nasal polyposis etiopathogenesis.

KeyWords: Nasal polyp, asthma, aspirin intolerance, nitric oxide (NO), inducible NO synthetase, polymorphism, allergy, eosinophil, prick test.

9. KAYNAKLAR

1. Önerci M. Burun poliplerinin patogenezi. Ed. Metin Önerci. Nazal Polipozis. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006;7-14.
2. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol.* 1993 Aug;54(2): 171-8. Review.
3. Watkins DN, Lewis RH, Basclain KA, Fisher PH, Peroni DJ, Garlepp MJ, Thompson PJ. Expression and localization of the inducible isoform of nitric oxide synthase in nasal polyp epithelium. *Clin Exp Allergy.* 1998 Feb;28(2):211-9.
4. Bhatnagar S, Bhattacharjee J, Vaid M. Inducible Nitric Oxide Synthase Gene polymorphism in Pre-eclampsia: Apilot sudy in North İndia. *Aust and N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(6):477-82.
5. Gomez LM, Anaya JM, Vilchez JR. polymorphism in the inducible nitric oxide synthasegene is associated with Tuberculosis. *Tuberculosis(Edinb).* 2007;87(4):28894.
6. Shen CH, Wang YH, Wang WC. Inducible Nitric Oxide Synthase Promoter Polymorphism, Cigarette Smoking, and Urothelial Carcinoma Risk. *Urology.* 2007; 69(5): 1001-6.
7. Martín MC, Martínez A, Mendoza JL, Taxonera C. Influence of the inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) on inflammatory bowel disease susceptibility. *Immunogenetics.* 2007; 59(11): 833-7.
8. Boutlis CS, Hobbs MR, Marsh RL. İnducible nitric oxide synthase (NOS2) Promoter CCTTT repeat polymorphism: relationship to in vivo nitric oxide production/NOS activity in an asymptomatic malaria-endemic population. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 69(6):569-73.
9. Liao L, Lim MC, Chan SW, Zhao JJ. Nitric oxide synthase gene polymorphisms and nephropathy in Asians with Type 2 diabetes. *J Diabetes complications.* 2006; 20(6): 371-5.
10. Koç C. Nazal Polipozis. Ed. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004;197-212.
11. D. Passali. Consensus conference on Nasal Polyposis. *ACTA Otorhinolaryngol.* 2004;162-4.
12. Baterman ND, Fahy C, Woolford TJ. nasal polyps: Stil more questions than answers. *J.Laryngo. Otol.* 2003;117(1):1-9.
13. Ding sor G, Kamer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology.* 1985; 23(6):49-58.
14. 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;112:625-9.
15. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: Results of a nationwide survey. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1996;253:435-9.
16. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:179-89.
17. Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M.(eds). *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment.* Rhode Island: Oceanside Publications. 1997;17-24.
18. Maran GD, Lund VJ. *Clinical rhinology.* Stuttgart, New York: Thieme,1990;38-51.
19. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977; 59:17-21.
20. Bernstein JM, Kansal R. Superantigene hypotesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal poliposis. *Otol. Head and Neck Surgery* 2005; 13: 39-43.
21. Geavert P, Holtappels G. Organisation of secondary lymphoid tissueband lokal IgE formation to staf. aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005; 60:71-9.
22. Pitzurra L, Beloccio S, Neocenti A. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect immunol* 2004; 72: 7275-81.

23. Drake-Lee A: The pathogenesis of Nasal Polyps. Settupane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M:editors. OceanSide Publication, Rhode Island. 1997;57–64.
24. Maloney J, Oliver R. HLA antigens, nasal polyps and asthma. Clin Otolaryngol. 1980;5: 183–9.
25. Eskiizmir G, Ünlü H. Nazal polipoziste medikal tedavinin rolü. TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapları Serisi, Nazal Polipler; Deomed Yayıncılık. Ankara; 2007:121-31.
26. Sin A, Terzioğlu E, Kokuludağ A, Veral A. et al. Allergy as an etiologic factor in nasal polyposis. J. Invest Allergol. Clin. Immunol. 1997;7:234–37.
27. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. Laryngoscope. 2004;114:710–9.
28. Dolovich J. Blood eosinophilia and nasal polyps. Am. J. Rhinol. 1992; 6:195–8.
29. Small P, Barrett D, Frenkiel S, et al. Local specific IgE production in nasal polyps associated with negative skin tests and serum RAST. Ann Allergy. 1985;55:736–9.
30. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators, European Network on Aspirin-induced Asthma. Eur Respir. J. 2000;16:432–6.
31. Bachert C, van Cauwenberge P. Nasal polyps and sinusitis. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER editors. Middleton's Allergy Principles & Practice. 6th ed. Mosby. Philadelphia: 2003; 1421.
32. Mullol J, Xaubet A, Gaya A. Cytokine gene expression and release from epithelial cells: a comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. Clin Exp Allergy. 1995; 25:607–15.
33. Wittekindt C, Hess A, Bloch W. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2002; 259:294–8.
34. Nonaka M, Nonaka R, Wolley K. Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues: IL-4 is localized to eosinophils in vivo and is released by peripheral blood eosinophils. J. Immunol. 1995;155:3234–44.
35. Shin SH, Park JY, Jeon CH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. Laryngoscope. 2000;110:1353–8.
36. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. Ther clin risk manag. 2008;4(2):507–12.
37. Lund VJ, Mackay IS. Staging in Rhinosinusitis. Rhinology. 1993; 31: 183–4.
38. Lildholt T, Runderantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide, intramuscular betamethasone, surgical treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123:595–600.
39. Önerci M. *Endoskopik sinüs cerrahisi*, Kuran Ofset, 1999: 18–43.
40. Önerci M. *Alerjik Rinosinüzitler*, Kuran Ofset, Ankara, 2002: 81–8.
41. Yamada T. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyp and IL-8 levels in nasal lavage. Am. J. Rhin. 2000;14:143–8.
42. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Feb;149(2 Pt 1):538–51.
43. Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. Pharmacol Ther. 1997;75(2):111–34.
44. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium derived nitric oxide. Free Radic Biol Med. 2000;28(12):1806–14.
45. Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, cell signaling and cell death. Toxicology 2005;208(2):177–92.
46. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects, concerning structure and catalysis. Cell. 1994;78(6): 927–30.
47. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. Mol genet metab. 2000;70(4): 241-51.

48. Cekmen M.B, Turgut M, Turkoz Y, Aygun AD, Gozukara EM. Nitric oxide and nitric oxide synthase: Physiologic and pathologic characteristics. *J Pediatr child health* 2001;10:80–100.
49. Aladağ MA, Türköz Y, Özerol İH. Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2000;20:107–11.
50. Minc-Golomb D, Tsarfaty I, Schwartz JP. Expression of inducible nitric oxide synthase by neurones following exposure to endotoxin and cytokines. *Br J Pharmacol.* 1994;112:720–2.
51. Xu W, Charles IG, Liu L, Moncada S. Molecular Cloning and Structural organization of the Human Inducible Nitric Oxide Synthase Gene(NOS2). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;219(3):784–8.
52. Li C, Hu Z, Liu Z. et al. Polymorphisms of the Neuronal and Inducible Nitric Oxide Synthase Genes and the Risk of Cutaneous Melanoma: a case- control study. *J Cancer.* 2007;109(8):1570–8.
53. Fu L, Zhaoa Y, Lua J, Shib J. Functional single nucleotide polymorphism-1026C/A of inducible nitric oxide synthase gene with increased YY1-binding affinity is associated with hypertension in a Chinese Han population. *J Hypertens.* 2009; 27(5):991–1000.
54. Lee TS, Jeon YT, Kim JW. et al. Lack of Association of the Cyclooxygenase-2 and Inducible Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism with Risk of Cervical Cancer in Korean Population. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007;1095: 134–42.
55. Gonzalez MA, Llorca J, Sanchez E, Amoli MM. et al. Inducible but not endothelial nitric oxide synthase polymorphism is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in northwest Spain. *J Rheumatol (Oxford).* 2004; 43(9):1182–5.
56. Cheng YQ, Lin JS, Wang WQ, Xiong PA. Study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis. *Laryngoscope.* 2005;13(5): 366–9.
57. Konno S, Hizawa N, Yamaguchi E. (CCTTT)n repeat polymorphism in the NOS2 gene promoter is associated with atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):810–3.
58. Huerta C, Ferrero ES, Coto E. et al. No association between Parkinson's disease and three polymorphisms in the eNOS, nNOS, and iNOS genes. *Neurosci Lett.* 2007;413(3): 202–5.
59. Tatemichia M, Sawaa T, Giliberta I, Tazawa H. Increased risk of intestinal type of gastric adenocarcinoma in Japanese women associated with long forms of CCTTT pentanucleotide repeat in the inducible nitric oxide synthase promoter. *Cancer Lett.* 2005;217(2) :197–202.
60. Pascual M, Sanz C, García MI, Dávila I, et al. (CCTTT)n Polymorphism of *NOS2A* in Nasal Polyposis and Asthma: A Case-Control Study. *J Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008;18(4): 239–44.
61. Albrechts B, Bray D, Lewis J. Editors. *Molecular biology of the Cell.* 1994;6(2):110–8.
62. Gosepath J, Brieger J, Lehr HA, Mann WJ. Expression, localization, and significance of vascular permeability and vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *Am J Rhinol.* 2005;19(1): 7–13.
63. Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;106: 213–27.
64. Van Cauwenberge PB, Ingels KJ, Bachert C, Wang DY. Microbiology of chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997;51: 239–46.
65. Vogel M, Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J. Epidemiol.* 1999; 28:717–22.
66. Drake-Lee AB, McLoughlan P, et al. The release of histamine from nasal polyp tissue and peripheral blood when challenged with antihuman IgE, house dust mite extract and mixed grass pollen extract and compared with positive skin tests. *J Laryngol Otol.* 1988;102: 886–9.
67. Sabirov A, Hamilton RG, Jacobs JB, Hillman DE, Lebowitz RA, Watts JD, et al. Role of local immunoglobulin E specific for *Alternaria alternata* in the pathogenesis of nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2008;118(1): 4–9.
68. Voegels RL, Santoro P, Butugan O, et al. Nasal polyposis and allergy: Is there a correlation? *Am J Rhinol.* 2001;15: 9–14.

69. Eghtedari F, Cheraghzadeh SR, Kashef MA. Agreement Rate of Skin Prick Test with Tissue Eosinophil Count in Patients with Nasal Polyps. *J Allergy Asthma Immunol.* 2007; 6(2): 89–92.
70. Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002; 20(3):141–6.
71. Pumhirum P, Limitlaohapanth C, Wasuwat P, et al. Role of allergy in nasal polyps of Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17:13–5.
72. Dogru H, Tuz M, Uygur K, Akkaya A, Yasan H. Asymptomatic IgE mediated food hypersensitivity in patients with nasal polyps. *Asian Pac J. Allergy Immunol.* 2003; 21(2):79–82.
73. Erbek S. Topal Ö. ve ark. The role of allergy in the severity of nasal polyposis *Am. J. Rhinol.* 2007;21(6): 686–90.
74. Scavuzzo MC, 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: 323–9.
75. Hess A, Bloch W, Rocker J, Peters S, Stennert E, Addicks K, Michel O. Detection of nitric oxide synthases in physiological and pathophysiological processes of the nasal mucosa. *HNO.* 2000;48(7): 489–95.
76. Ramis I, Lorente J, Rosello CJ, Quseada P, Gelpi E, Bulbena O. Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *J Eur Respir.* 1996;9(2):80–4.
77. Settupane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed and Pharmacother.* 1988; 42(8):493–8.

10.TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında, ilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanlarım Doç.Dr. Hamdi Arbağ ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Hasan Acar başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.