



**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**NAZAL POLİPOZİS ETİYOPATOGENEZİNDE ACTIVİN A' NİN ROLÜ**

**Dr. Hakan DAĞISTAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Mete Kaan BOZKURT**

**KONYA 2014**

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**NAZAL POLİPOZİS ETİYOPATOGENEZİNDE ACTİVİN A' NİN ROLÜ**

**Dr. Hakan DAĞISTAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Mete Kaan BOZKURT**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 13102029 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma aşamasında desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Mete Kaan BOZKURT'a, eğitim ve öğretim aşamasında her zaman değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve bana destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Köksal YUCA, Prof. Dr. Kayhan ÖZTÜRK, Doç. Dr. Bahar ÇOLPAN, Yrd. Doç. Dr. Çağdaş ELSÜRER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu tezin hazırlanma aşamasında büyük katkıları olan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Banu BOZKURT ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Pınar KARABAĞLI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte en çok vakit geçirdiğim ve keyifli zamanlar yaşadığım mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Serap BULUT ÇÖBDEN, Dr. Enver Ferruh İNAN, Dr. Meryem EĞİLMEZ, Dr. Kadriye ERKAN, Dr. Fuad SOFİYEV, Dr. Anar ASGEROV, Dr. Ceren AKSOY, Uzm. Ody. Özlem ULUSOY, Ody. Seçil AKKAYA, Ody. Eda EROL, başta Zehra EŞMEKAYA olmak üzere tüm klinik hemşire, sekreter ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bu günlere getiren, hayatım boyunca her an bana destek olan aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

.

## İÇİNDEKİLER :

<b>Simgeler ve kısaltmalar .....</b>	<b>iv</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1 Genel Bilgiler .....	2
1.1.1 Tarihçe.....	2
1.1.2 Epidemiyoloji.....	3
1.1.3 Histoloji.....	3
1.1.4 Bakteriyoloji.....	4
1.1.5 Genetik ve İlişkili Hastalıklar .....	5
1.1.5.1 Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı).....	5
1.1.5.2 Kistik Fibrozis.....	6
1.1.5.3 Primer Silier Diskinezi.....	6
1.1.5.4 Churg-Strauss Sendromu .....	7
1.1.5.5 Young Sendromu .....	7
1.1.5.6 Woakes Sendromu .....	7
1.1.6 Patogenez .....	8
1.1.7 Tanı .....	10
1.1.7.1 Bilgisayarlı Tomografi.....	11
1.1.8 Evrelendirme .....	11
1.1.9 Tedavi.....	12
1.1.9.1 Medikal Tedavi .....	12
1.1.9.1.1 Steroidler.....	12
1.1.9.1.2 Steroid Dışı Tedavi .....	13
1.1.9.2 Cerrahi Tedavi.....	13
1.1.10 İmmünohistokimya .....	14
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>15</b>
2.1 Hastaların Belirlenmesi.....	15
2.2 Materyallerin Toplanması .....	15
2.3 İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürü .....	16

2.4 İmmünohistokimyasal Bulguların Analizi .....	16
2.5 Bulguların İstatistiksel Analizi.....	17
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
3.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	18
3.2 Histopatolojik Bulgular.....	19
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>27</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>32</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>35</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>36</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>37</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>38</b>

## **Simgeler ve kısaltmalar**

AR: Allerjik Rinit

ARS: Akut Rinosinüzit

AS: Aspirin Sensitivitesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

cAMP: Cyclic Adenozin Mono Fosfat

CD: Cluster of Differentiasyon

CFU: Colony Forming Unit

CSS: Churg-Strauss Sendromu

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EKP: Eozinofilik Katyonik Protein

GM-CSF: Granulosit Monosit Colony Stimule edici Faktör

GR: Glukokortikoid Reseptor

HIV: Human Immundeficiency Virüs

ICAM: Intersellüler AdezyonMolekülü

IFN: İnterferon

Ig: İmmunglobin

IL: İnterlökin

IP3: İnozitol trifosfat

KF: Kistik Fibrozis

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KRS: Kronik Rinosinüzit

MBP: Majör Basic Protein

MHC: Majör Histocompability Complex

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NP: Nazal Polipozis

PDGF: Platelet- Derive Growth Factor

PG: Prostaglandin

PS: Paranasal Sinüsler

PSD: Primer Silier Diskinezi

RANTES: Regulated Upon Activation, Normally T cell Expressed and Sectered

RNA: Ribonükleik Asit

RS: Rinosinüzit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TGF: Transforming Growth Faktör

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Faktör  $\beta$

TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$

VCAM: Vasküler Cell Adezyon Molekül

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

## 1. GİRİŞ

Nazal polipozis (NP), kulak burun boğaz kliniklerinde sık karşılaşılan ve tedavisi güç hastalıklardan biridir. Çalışmaların yoğunluğuna rağmen etiolojinin ortaya konulamaması optimal düzeyde tedavi yapılmasını engellemektedir. Bu nedenle günümüzde uygulanan tedaviler etiyolojiye değil sadece patolojiyi ortadan kaldırmaya yöneliktir. Ek olarak medikal ve cerrahi tedavi sonrası nüks oranı da çok yüksek olabilmektedir. Sonuçta bu hastalık tamamen tedavi edilememekte, hastalarda semptomatik düzelme sağlanabilmektedir.

NP ile seyreden kronik rinosinuzitte (RS), doku eozinofilisi patogeneze açısından önemli bir yer tutmaktadır. Eozinofiller tarafından salgılanan toksik major bazik protein, eozinofilik katyonik protein (EKP), eozinofil derive nörotoksin ve diğer enflamatuar medyatörler paranazal ve nazal mukozadaki epitel hasarından, aşırı mukus salgısından ve vasküler geçirgenlik artışından sorumludur. Kronik rinosinuzitte (KRS), ayrıca yapılan çalışmalarda periferik kandan alınan eozinofillerde doku göçünde artış olduğu saptanmıştır ( Keseroğlu 2008). Enflamasyonda rolü olan birçok nöropeptit, büyüme faktörü ve sitokin NP patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Interlökin 2 (IL-2), interlökin 4 (IL-4), interlökin 5, tümör nekrozan faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), eotaksin NP etiopatogenezinde önemli medyatörlerdir ( Keseroğlu 2008). Nazal polip epitel hücreleri çeşitli enflamatuar sitokinleri ve büyüme faktörlerini üretmektedirler ki bu sitokin ve büyüme faktörleri, interlökin 8 (IL-8), Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dür. Nazal polipteki fibroblastlar da IL-1 $\beta$ , IL 8, GM-CSF ve eotaksin gibi çeşitli sitokinleri sentezlemektedirler. Bundan başka IL-4'e cevap olarak TGF- $\beta$  geninin transkripsiyonu artmaktadır ki bu da stromadaki proliferasyon ve nazal polip oluşumundan TH2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir. TH2 hücrelerinde activin A hızla indüklenir ve TH2 immünmodülatör sitokin gibi fonksiyonu vardır (Karagiannidis 2005). Nazal polip ile benzer enflamatuar sürece sahip olan astım ve alerjik rinitte activin A mediyatörünün etkinliği literatürde birçok yayında ortaya konulmuştur. Aynı şekilde nazal polip etiolojisinde de activin A'nın rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı; NP etiopatogenezinde activin A'nın rolünü araştırmaktır.



## 1.1. Genel Bilgiler

Nazal polipler; lateral nazal duvarda paranasal sinüs kaynaklı kronik enflamatuvar bir hastalık sonrası gelişen ödem, fibrin doku, damarsal yapılar, enflamatuvar hücreler ve bezlerden oluşan mukozal keseleri olarak tanımlanabilir (Özkarakaş 2003). Genel olarak iki taraflı yaygın mavi-gri renkte bu polipoid oluşumlar; etmoid kemik, orta meatus veya orta konka kaynaklıdır. Multifaktöryel bir hastalık olup astım gibi respiratuvar hastalıklar ve aspirin hassasiyeti ile yakın ilişki içindedir (Rudack C 2004).

### 1.1.1. Tarihçe

Polip kelimesi anlam olarak eski Yunanca'da çok ayaklı "polypous" demektir (Drake-Lee 2004). Geçmiş 4000 yıl öncesine eski Mısır'a kadar uzanmaktadır. Eski Mısır kafataslarında NP'e ait bulguları saptamıştır (Drake-Lee 1997, Keseroğlu 2008). Eski Yunan'da Hipokrat; (MÖ 5. yy) nazal polipleri tanımlamış, nedeninin vücuttaki dört huy arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olabileceğini belirtmiş ve cerrahi tedavisi için 'spanç' ve 'halka' adlı iki farklı teknik tanımlamıştır (Lascaratos ve ark 2000, Brain 1997, Keseroğlu 2008). Eginalı Paulus; (MÖ 625-690) nazal poliplerin etmoid hücrelerden köken aldığını öne sürmüştü ve cerrahi tedavisi için ağız ve damak yolu ile etmoid hücrelere ulaşım yöntemini uygulamıştır (Vancil 1969, Keseroğlu 2008). Celsus; (MS 1. yy) keskin bir neşter ile polipleri kesip, bir halka ile toplamış, sonrasında kanama kontrolü için tiftik kumaş ile tampon uygulamıştır (Lascaratos ve ark 2000, Keseroğlu 2008). Bin yıllık Roma İmparatorluğu zamanında birçok hekim tarafından polip tedavisinde koterizasyon, ilaç tedavileri ve bazı yakıcı ajanlar denenmiştir (Lascaratos ve ark 2000, Keseroğlu 2008). İbn-i Sina; (MS 980-1037) burundaki kümeler veya hemoroidler olarak polipleri tarif etmiş, Ebu Kasım; (MS 1013-1106) tedavisinde çengelle polipi öne çekip makasla kökünden kesmeye çalışmış ve sonrasında burunu sirke ile yıkamıştır (Pahor ve Kimula 1991, Keseroğlu 2008).

### 1.1.2. Epidemiyoloji

Genel olarak toplumda NP sıklığı %1-4 arası değişmektedir. On yaşından küçük çocuklarda KF ile ilişkili olan NP haricinde erişkinlerde daha sık görülmektedir. Çocuklarda NP insidansı %0,1 civarında olduğu bulunmuştur (Mygind ve ark 2000). Atopik olmayan astımlı ve rinitli kişilerde insidansı, atopik olanlara göre daha yüksektir (Keseroğlu 2008). Atopik kişilerde ise; insidansı düşük olmasına rağmen tedavi sonrası nüks daha sık olduğu tespit edilmiştir. NP sıklığı yaşla artmakla beraber, yapılan postmortem çalışmalarda NP görülme sıklığı %32'ye kadar çıkmaktadır (Johansson ve ark 2004, Larsen 2004).

### 1.1.3. Histoloji

Polipler; kan damarlarındaki endotelial hücre kavşaklarından süzülen plazma sonrası oluşan masif doku ödemi ile karakterizedir. Sağlıklı bir sinüs mukozası için, yeterli bir ostium açıklığı gereklidir. Ostium tıkanması sonrasında sinüs boşluğu içinde lokal oksijen ve karbondioksit parsiyel gaz basınçlarında değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucu olarak; protein ve plazma kaynaklı sıvının interstitiyel alana geçmesi ve mukozal eksudasyon sonucu lamina propria enflamatuvar medyatör havuzu oluşmaktadır. Bunun da epitelyum deskuamasyonuna ve polip oluşumuna neden olduğu saptanmıştır (Stierna ve Jannert 1994, Keseroğlu 2008). Elektron mikroskopisi çalışmaları sonucunda; polip dokusunun, yüzeyi yer yer erozyona uğramış, sillialı epitel ve skuamöz metaplazi alanları ile kaplı olduğu bulunmuştur. Tipik olarak goblet hücre hiperplazisi mevcuttur. Bu hasarlanmış epitel altında bazal membran kalınlaşması mevcuttur. Membran altındaki stromada ise; yoğun ödem, psödokistler, subepitelyal fibrozis, enflamatuvar hücreler ve ekstrasellüler matriks birikimi izlenmektedir. Hücresel kısmı ise eozinofil, mast hücresi, lenfosit, nötrofil, fibroblast ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır (Bateman ve ark 2003, Rinia ve ark 2007, Keseroğlu 2008).

Nazal polipozis, histolojik özelliklerine göre dört ana tipte incelenebilir:

- 1) Eozinofilik ödematöz tip
- 2) Kronik enflamatuvar veya fibrotik tip
- 3) Serömüsinöz bez tip
- 4) Atipik stromal tip

Sıklıkla görülen tipler ise, eozinofilik ödematöz tip ve kronik enflamatuar veya fibrotik tiptir (Pawankar 2003, Dalziel ve ark 2003, Keseroğlu 2008). NP ile seyreden KRS'lerde; inflamasyonda en önemli hücrelerden biri eozinofillerdir ve enflamasyondaki rolü daha iyi anlaşıldığında, NP patogenezi daha net bir şekilde aydınlatılabilecektir. Eozinofillerin toksik medyatör içerikleri, myofibroblastların doku tamirindeki ve nazal mukozadaki yapısal değişikliklerdeki rolü, epitel hücrelerinin enflamatuar olaylara aktif olarak katılması sonucunda nazal poliplerdeki histolojik değişiklikler oluşmaktadır (Rinia ve ark 2007, Keseroğlu 2008).

#### **1.1.4. Bakteriyoloji**

NP mikrobiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda; H. influenza, Peptostreptococcus, Streptokokus pneumoniae, Stafilokokus aureus, alfa-hemolitik streptokok ve koagülaz negatif streptokok gibi birçok bakterinin ürediği tespit edilmiştir (Mostafa ve ark 1999, Pitzurra ve ark 2004). Birçok bakteri, virüs ve fungus çeşidi salgıladıkları ekzotoksinler sayesinde antijen prezente eden hücre üzerindeki MHC II molekülü ile T hücre içindeki reseptörler arasında bağlar kurarak, direkt olarak T hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Normalde klasik antijenler; T lenfositlerinin %0,01'ini aktive edebilirken, bu süperantijenler sayesinde T lenfositlerin %30'a yakını aktive olabilmektedir. Ayrıca bu süperantijenler klasik antijenlerde olduğu gibi antijen-antikor kompleksleride oluşturabilmektedirler (Jabara ve Geha 1996).

Stafilokok kökenli olan bu toksinler ayrıca mikoplazma, yersinia, psödomonas, streptokok, mikobakteri, aspergillus fumigatus ve insan retrovirüsleri tarafından oluşturulabilmektedir. Bu süperantijenler sayesinde IL-4, IL-5, IL-13, interferon gama (IFN-gama) gibi sitokinlerin salınımına bağlı olarak NP'e neden olan kronik eozinofilik ve lenfositik enflamasyon oluşmaktadır (Schubert 2004, Tripathi ve ark 2004, Schubert 2001). Stafilokokların ürettiği enterotoksin A, enterotoksin B ve toksik şok sendromu-1 süperantijenlerinin NP ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda etiyopatogenezde önemli bir etken oldukları saptanmıştır (Van Zele ve ark 2006). Stafilokok enterotoksinine karşı gelişen poliklonal IgE formasyonu, özellikle NP hastalarında eozinofilik enflamasyon belirteçleri ile korele olarak arttığı saptanmıştır. Biyofilm; yapay veya hasarlanmış biyolojik yüzeylere geri dönüşümsüz olarak bağlanıp, ürettikleri ekstrasellüler polimerik bir matriks içine girip mikroorganizmalar

tarafından oluşturulan topluluklardır. Bakterilerin %99'unun biyofilm şeklinde bulunduğu ve insandaki bakteriyel enfeksiyonların en az %65'inde biyofilmlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Oluşturdukları organize koloniler sayesinde oksijen ve besin ihtiyaçlarını azaltarak konakçı savunma mekanizmalarına ve antibiyotiklere karşı direnç kazanmaktadır (Ramadan ve ark 2005, Keseroğlu 2008). İnsan üzerinde çok çeşitli enfeksiyonlara yol açabilmektedirler. Dental çürükler, otitis media, osteomyelit, pnömoni, kateter enfeksiyonları bunlara örnek olarak verilebilir (Ceri ve ark 1999). Planktonik bakteriler; biyofilm dışına çıkarak hastalıklara yol açmaktadırlar. Antibiyotik direnci çok yüksek olan bu oluşumlar, sadece irrigasyon ve mekanik debridman ile temizlenebilmektedirler. KRS'li hastalarda yapılan bir çalışmada, biyofilm bulunma oranı %80 olarak saptanmıştır (Sanclement ve ark 2005). Fakat NP oluşumuna nasıl yol açtıkları ile ilgili birçok teori ortaya atılmış olsa da tam olarak aydınlatılamamıştır.

#### **1.1.5. Genetik ve İlişkili Hastalıklar**

NP ile ilişkili hastalıklar; samter triadı, kistik fibrozis, Churg- Strauss Sendromu, primer siller diskinezi, Young Sendromu ve Woakes Sendromu'dur.

##### **1.1.5.1. Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı)**

NP, astım ve aspirin intoleransı ile karakterize bir sendromdur. İlk kez 1922'de Widal ve ark. Tarafından tanımlanmıştır. Samter ve Beer tarafından 1968 yılında popülerize edilmiştir (Bikhazi 2004). Patogenezinde; aspirin tarafından inhibe edilen araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz-1 enzimi sonucunda 5-lipooksijenaz yolunun baskın hale geçmesi suçlanmaktadır. Böylece prostaglandin E2 (PGE2) azalmakta ve lökotrienler artmaktadır. Hem lökotrienlerin enflamatuar etkisi, hem de PGE2'nin antienflamatuar etkisinin azalması sonucunda tüm mukozal yüzeylerde reaksiyon oluşmaktadır. Bu reaksiyondaki en önemli enflamatuar hücre grubu ise eozinofiller ve mast hücreleridir (Szczelek 1990). NP'li hastaların %20-40'ında astım gelişmektedir (Kaytaş 2007). Aspirin intoleransı olan hastalarda ise NP %35-96 oranında görülmektedir. Sadece NP'i olan hastalarda ise %2 oranında aspirin intoleransı tespit edilmiştir (Kaytaş 2007). Samter triadı; klinik olarak 30-40 yaşlarda soğuk algınlığı sonrası ortaya çıkmaktadır. Belirtiler genel olarak nazal konjesyon, rinore, postnazal

akıntı ve hipozmidir. Bu hastaların yaklaşık %15'i aspirin intoleransı olduğundan habersizdir. Tedavisinde hastalık ciddiyetine göre topikal veya sistemik steroid kullanılmaktadır.

### **1.1.5.2. Kistik Fibrozis**

Otozomal resesif geçişli, 7. kromozomdaki “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” (CFTR) adlı bir proteinin kodlandığı gendeki mutasyon sonucunda 2000 canlı doğumda bir gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Bu gendeki mutasyon sonucunda, siklik adenosin monofosfat (cAMP) kontrollü klor kanallarında işlev bozukluğu oluşmaktadır. Bu gendeki en sık mutasyon, oldukça farklılık gösteren  $\Delta F508$  mutasyonudur (Messaoud ve ark 1996). Klor kanalı işlev bozukluğu sonucu; salgı bezleri ve solunum epitelindeki hücrelerde işlev bozukluğu oluşmaktadır (Deane ve Schwartz 1997). Yenidoğan tarama testleri ve terde klor tayini ( $>60$  meq/L) tanıda yardımcıdır. Klor testi bozukluğu saptanan hastalarda, genetik moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Kistik fibroziste (KF) artmış mukus viskozitesine sekonder mukosillier aktivite bozulmakta ve sonuç olarak sinüs ostium tıkanıklığı gelişmektedir. Sinüs havalanması bozulduğundan hipoksi ve karbondioksit parsiyel basıncında artma meydana gelmektedir. Ayrıca oluşan ödem ve azalmış mukosillier aktivite sonucunda patojen bakteri kolonizasyonu oluşmaktadır (Hui ve ark1995). KF’te özellikle postnatal dönemde, sfenoid ve frontal sinuslarda gelişim geriliği ve havalanma sorunu ortaya çıkmaktadır (Gysin ve ark 200). Bu hastalıkta NP görülme prevalansı %6-43 arası değişmektedir (Raman ve ark 2002). Kistik fibroziste gelişen polip dokularında; enflamatuar hücre infiltrasyonu dışında, daha ince bir bazal membran ve belirgin artış gösteren müsin dikkati çekmektedir. Diğer sistemlerin tutulumuna bağlı olarak görülen bazı hastalıklar ise; tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kor pulmonale, pankreatit ve pankreas yetmezliğine ikincil diabetes mellitus (DM), mekonyum ileusu, kolelitiyazis, bilier siroz, azospermi ve malabsorbsiyondur (Tandon ve Derkay 2003).

### **1.1.5.3. Primer Silier Diskinezi**

İmmotil silia sendromu olarak da bilinen bu hastalık; solunum epitelinde mikrotübüler yapının dynein kolundaki işlev bozukluğuna sekonder gelişen silier

fonksiyon bozukluğudur. Diğer silier işlev bozuklukları ise radyal spoke defekti, mikrotubuler transpozisyon ve santral kor yapı yetersizliğidir. İmmotil silia sendromu insidansı 1/16000'dir (Cutting 2003). Kartagener sendromu olarak bilinen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalığın alt grubu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sendrom ilk defa 1933 yılında Kartagener isimli klinisyen tarafından tanımlanmıştır. Kartagener sendromundaki triad sinüzit, bronşiektazi ve situs inversustan oluşmaktadır. Rekürren otit ve NP sıklıkla bu hastalığa eşlik etmektedir (Yalçın ve Keleş 2007).

#### **1.1.5.4. Churg-Strauss Sendromu**

Granülomatöz alerjik vaskulit olarak tanımlanmaktadır. Atopi, astım ve eozinofili ile seyreden sistemik nekrotizan vaskülit şeklinde karakterizedir. Bu hastaların yaklaşık %34'ünde NP ile karşılaşmaktadır. Polip dokusu incelendiğinde; dev hücrelerin toplandığı granülomlar, yoğun fibrinoid değişiklikler ve eozinofilik eksuda şeklinde histolojik değişiklikler izlenmiştir (Cummings 1993).

#### **1.1.5.5. Young Sendromu**

Young tarafından 1970 yılında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, obstrüktif azospermi ve NP ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Solunum yolu hastalığı, bronşiektazi ile ilişkili olabilen şiddetli KRS'yi kapsamaktadır. Hastalarda terde klorür testi ve pankreas fonksiyonları normal olduğundan KF dışlanmaktadır. Silia yapısı normaldir. Azospermi epididimis tıkanıklığına bağlıdır. Hastalarda spermatogenez normaldir. Young sendromu prevalansı KF ve Kartagener sendromundan belirgin olarak yüksektir. Erkek kaynaklı infertilitenin %7,4'ünün nedenidir (Frenkiel ve Small 1991).

#### **1.1.5.6. Woakes Sendromu**

İlk defa İngiliz Edward Woakes tarafından 1885 yılında tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçen, özellikle genç hastalarda görülen NP; nekrotizan etmoidit ve burun kökünde genişleme ile karakterizedir. Ayırıcı tanıda sifiliz ve KF yer almaktadır (Cutting 2003).

### 1.1.6. Patogenez

Etiyolojilerinde bir takım farklılıklar olmakla beraber, NP mukozanın bazı hücrelerce istilası ile birlikte salınan mediyatör ve sitokinlere bağlı olarak kronik bir enflamatuvar yanıtın gelişmesi sonucu oluşmaktadır. Enflamatuvar hücreler arasında en belirgin olanı poliplerin %80'inde bulunan eozinofillerdir. NP'te, eozinofillere aynı zamanda IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerin artışı da eşlik etmektedir. Eozinofillerin infiltre ettiği NP dokusunda, nötralizan anti-IL-5 monoklonal antikörlerin eozinofillerde apoptozis ve dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açmasından da anlaşılabilceği gibi, IL-5 burada anahtar rolü oynamaktadır. Eozinofillerin yanı sıra, mast hücreleri de bu süreçte önemli rol oynamaktadırlar. TGF- $\beta$ , 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. NP'li hastalarda, IL-4'ün uyarımı ile birlikte TGF- $\beta$  düzeyinde artış olmaktadır. TGF- $\beta$  ise, fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük etmektedir. Bu hastalarda tanımlanan enflamasyonun özgül olmayan belirleyicileri arasında ise IL-6, IL-8 ve IL-11 sayılabilmektedir (Sin 2006). Nazal polip epitel hücreleri çeşitli enflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedirler ki bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , VEGF ve "Regulated Upon Activation T Cell Expressed and Recreated" (RANTES)'dir. Bu sitokinler, enflamasyon bölgesine periferik dolaşımdan eozinofil ve lenfositleri toplayabilmekte, hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrelerin yaşam sürelerini uzatmakta, dolayısıyla lokalenflamasyonun gelişimine katkı sağlamaktadırlar (Mullol ve ark 1995 ve Wittekind ve ark 2002).

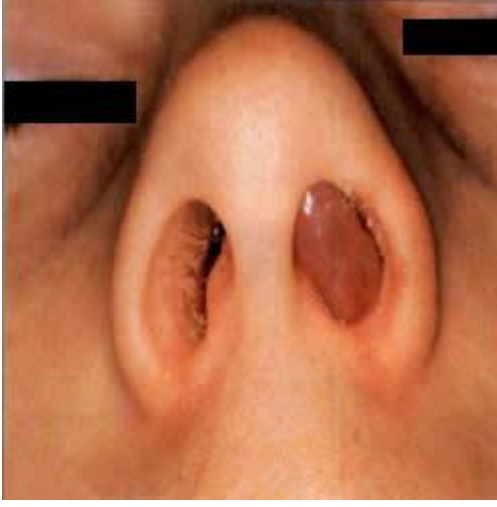
Nazal polipteki fibroblastlar da IL-1 $\beta$ , IL-8, GM-CSF, RANTES ve eotaksin gibi çeşitli sitokinleri sentezlemektedirler (Nonaka ve ark 1995). Nazal poliplerdeki eozinofiller, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve sisteinil LT'ler gibi enflamatuvar mediyatörlerin güçlü bir kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu mediyatörler, damar geçirgenliğini ve plazma eksudasyonunu uyarıcı etkiyle enflamatuvar süreci başlatmaktadırlar. Ayrıca, eozinofil sayısının ve TNF- $\alpha$ , makrofaj enflamatuvar protein-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1,2 ve 3 ve TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  (esas olarak TGF- $\beta$ 1) ekspresyonunun NP'de normal nazal mukozadan daha yüksek olduğu bulunmuştur ve havayolu remodelinginde bu sitokinlerin rolleri olduğu varsayılmaktadır. TGF- $\beta$ , epitel

hücreleri ve fibroblastlardaki değişime ve VEGF'ün yapımına öncülük ederek, NP patogeneze katkı sağlamaktadır. Bundan başka, IL-4'e cevap olarak, TGF- $\beta$  geninin transkripsiyonu artmaktadır ki bu da stromadaki proliferasyon ve NP oluşumundan TH2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir. NP'de 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 vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu arttırarak eozinofil akışının artışında önemli rol oynar (Mullol ve ark 1995). Nazal poliplerde mast hücresinin VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörü esas kaynağı olduğu düşünülmektedir. VEGF'nin bir diğer önemli kaynağı ise fibroblastlardır. Bu iki büyüme faktörü, damar sayılarını arttırarak ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek NP patogeneze katkı sağlayabilmektedirler (Wittekindt ve ark 2002). 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 (Alam ve ark 1994, Jahnsen ve ark 1997). Bazı çalışmalar, NP'nin yüksek düzeylerde öncelikle eozinofil kemoatraktanları olarak bilinen RANTES ve eotaksini eksprese ettiğini göstermiştir ( Bartels ve ark 1997, Shin ve ark 2000). Nazal polip epitel hücrelerinde eksprese edilmekte olan VEGF gibi büyüme faktörleri TGF- $\beta$ 1 ile regüle edilmektedir. Potent fibrojenik bir sitokin olan TGF- $\beta$ 1, ekstrasellüler matriks oluşumunu uyarmakta ve fibroblastlar için kemoatraktan olarak rol oynamaktadır. Ancak TGF- $\beta$ 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- $\beta$ 1'in esas olarak ekstrasellüler matrikse bağlandığını ve burada latent, inaktif formda bulunduğu gösterilmiştir. Bir diğer büyüme faktörü olan EGF reseptöleri de, NP epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Nazal fibroblastlar, RANTES, majör katyonik protein 1 (MCP-1) ve GM-CSF gibi mediyatörleri sentezlemektedirler ve eozinofillerle etkileşimi olan kemokinler için de zengin bir kaynak oluşturmaktadırlar. Bu nedenle, havayolu hastalıklarının patogenezinde nazal fibroblastlar ve üretmiş oldukları mediyatörler de önem arz etmektedirler ( Önerci 2006).



### 1.1.7. Tanı

NP tanısı anamnez, fizik muayene, endoskopi ve radyolojik inceleme ile konulmaktadır. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku alma bozukluğu ve baş ağrısı NP'nin en önemli semptomlarıdır. Anterior rinoskopide NP düzgün yüzeyli, 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 (European Academy of All.Clin. Imm. EPOS Rhinol. Suppl. 2005).



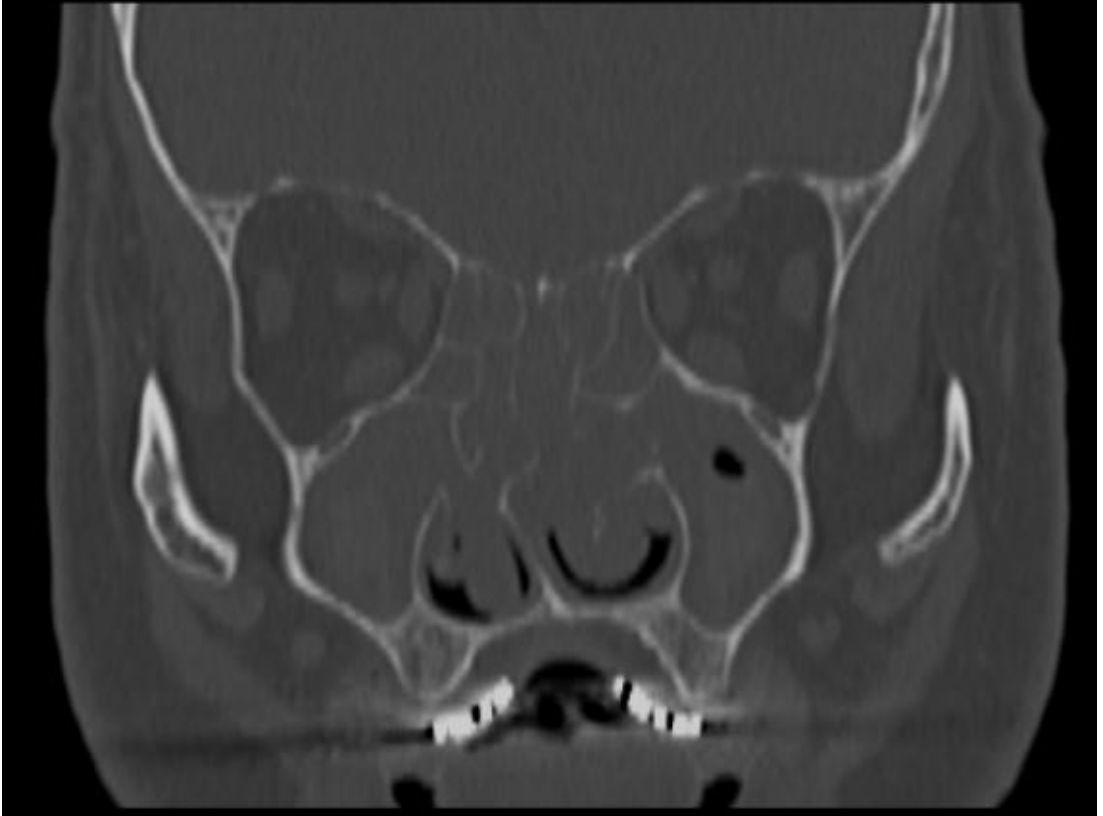
Şekil 1.1 : Anterior rinoskopide sol nazal kavitede nazal polip görüntüsü



Şekil 1.2 : Endoskopik muayenede nazal polip görüntüsü

### 1.1.7.1. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) 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 (European Academy of All.Clin. Imm. EPOS Rhinol. Suppl. 2005).



Şekil 1.3: Bilgisayarlı tomografi incelemesinde yaygın polipozis görünümü.

### 1.1.8. Evrelendirme

NP tedavi öncesi ve sonrası seyrinin değerlendirebilmesi ve standardizasyon sağlanması için hem radyolojik hem de endoskopik skorlamalar geliştirilmiŐtir. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılan Lund ve Mackay tarafından geliştirilen radyolojik evrelemedir (Tablo 1.1). Nazal poliplerin değerlendirilmesinde kullanılan endoskopik skorlama Tablo 1.2' de gösterilmiştir (Aktürk ve Meço 2006).

**Tablo1.1: Lund ve Mackay Evrelemesi**

	Sağ	Sol		Sağ	Sol
<b>Sinüs Sistemi (0-2)</b>			<b>Anatomik Varasyon (0-1)</b>		
Maksiller Sinüs			Frontal Sinüs Yokluğu		
Anterior Etmoid Sinüsler			Konka Bülloza		
Posterior Etmoid Sinüsler			Paradoksik Orta Konka		
Sfenoid Sinüs			Everte Unsinat Proçes		
Frontal Sinüs			Haller Hücresi		
Osteomeatal Kompleks			Agger Nazi Hücresi		
<b>Total</b>			<b>Total</b>		

**Tablo 1.2: Nazal Polipte Endoskopik Skorlama**

<b>Endoskopik Görünüm</b>	<b>Skor</b>
Polip yok	0
Orta meada sınırlı polip	1
Orta konkanın altında polip	2
Yaygın polipozis	3

### **1.1.9. Tedavi**

#### **1.1.9.1 Medikal Tedavi**

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

##### **1.1.9.1.1. Steroidler**

NP'de steroid tedavisinin etkileri kesin olarak gösterilmiştir. Steroid tedavisi etkisini doku eozinofil artışına sebep olan sitokin salınımını ve T hücre sayısı ile mikrovasküler kaçağı azaltarak göstermektedirler. Nazal polip tedavisinde steroidler

lokal veya sistemik olarak kullanılabilirler. “Medikal polipektomi” de denilen nazal poliplerde sistemik steroid tedavisi uygulaması, NP’i önemli ölçüde küçülttüğü gibi, koku alımında azalma şikayetini de önemli ölçüde ortadan kaldırmaktadırlar (Damm 1999). Sistemik steroid uygulanması depo enjeksiyonlar veya oral uygulama şeklinde olabilmektedir. Sistemik steroid kullanımının uzun dönem uygulanamama ve tedavi kesildikten sonra NP nüksü gibi dezavantajları bulunmaktadır. İntranazal steroidlerin ise, uzun süreli uygulanabilmeleri ve yan etkilerinin oldukça az olması nedeniyle NP tedavisinde önemli yerleri bulunmaktadır. İntranazal steroidlerin polip boyutunu küçülttüğü, nazal akımı arttırdıkları ve cerrahi sonrası NP reküransini azalttıkları bildirilmiştir (Assanasen 2001).

#### **1.1.9.1.2. Steroid Dışı Tedavi**

Yapılan çalışmalarda lökotrien modülatörleri, intranazal furosemid, intranazal kapsaisin, intranazal lizin asetat gibi uygulamaların faydalı oldukları gösterilmiş olmakla birlikte bu ilaçların NP tedavisinde yerleri tartışmalıdır. NP olgularında, antibakteriyel etki yanında antienflamatuar etkileri nedeniyle düşük doz ve uzun süreli makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımları bildirilmiştir. Bu tedavilerin havayolu epitelinde IL-8 üretimini önemli oranda inhibe ettikleri saptanmıştır (Yamada 2000). Son yıllarda fungusların rinosinüzit ve NP’de rol oynadıklarının ileri sürülmüş, intranazal antifungal kullanımını gündeme getirmiştir. İntranazal amfoterisin B kullanımının NP’de faydasını gösteren yayınlar olduğu gibi, aksini de iddia eden pek çok yayın bulunmaktadır (Eskiizmir ve Ünlü 2007).

#### **1.1.9.2. Cerrahi Tedavi**

NP tedavisinde, günümüzde uygulanan cerrahi, endoskopik yolla yapılan sfenoetmoidektomidir. Bununla birlikte, eksternal fronto-etmoidektomi, endoskop kullanılmadan uygulanan intranazal polipektomi, intranazal etmoidektomi, transantral etmoidektomi gibi günümüzde yeri çok kısıtlı olan metodlar da tarif edilmiştir (Aktürk ve Meço 2006).

### **1.1.10. İmmünohistokimya**

İmmünohistokimya, antijen ile antikor arasındaki sıkı bağlanmaya dayalı bir yöntemdir. Antijen-antikor kompleksini bir enzim veya floresan bir boya ile görüntüleme esasına dayanır. Floresan antikor, ilk kez 1941 yılında Coons tarafından kullanılmıştır. İmmün boyama ile hücre ve dokularda en hassas biyokimyasal yöntemle bile izlenmesi mümkün olmayan proteinler ve bu proteinlere bağlı çeşitli kimyasal gruplar görüntülenebilmekte ve izlenmesi amaçlanan molekülü barındıran yapıların morfolojileri değerlendirilebilmektedir. Kullanım alanları arasında hücre ve doku biyolojisi, embriyoloji ve diagnostik patoloji (immün kompleksler, tümör belirleyiciler) sayılabilmektedir (Kishimoto ve ark 1998). İmmünohistokimyasal işaretleyiciler pek çok farklı gruptan oluşmaktadır. Günümüzde, immünohistokimyasal incelemelerle farklı gruplarda, 200'den fazla antijen kullanılmaktadır (Kishimoto ve ark 1998).

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2010-Aralık 2013 arasında burun tıkanıklığı ve burundan nefes alamama şikayetleriyle kliniğimize başvuran ve fizik muayene bulguları ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile NP tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan elde edilmiş patolojik spesimenlerden daha önceden normal prosedürlere uygun hazırlanmış parafin bloklarda activin A immünohistokimyasal olarak çalışıldı. Kontrol grubu olarak alt konka hipertrofisi veya konka bülloza nedeniyle parsiyel konka rezeksiyonu yapılan ve fizik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile nazal polip teşhis edilmemiş olan hastalar seçildi. Bu hastaların operasyonda eksize edilmiş olan mukozal dokularından hasta grubunda olduğu gibi normal prosedürlere uygun hazırlanmış parafin bloklarda activin A immünohistokimyasal olarak çalışıldı. Dokuların 5 mikron kalınlıktaki kesitleri otomatik immünohistokimya boyama cihazında antikora uygun protokol doğrultusunda çalışılarak boyalı preparatlar ilgili patolog tarafından boyanma yeri, şiddeti ve yaygınlığına göre kontrol eşliğinde değerlendirildi. Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı ( Karar no: 2012/166 ve 2013/211). Ayrıca Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü bu projeyi destekledi ( Proje no: 13102029 ).

### **2.1. Hastaların Belirlenmesi**

Fizik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile birlikte değerlendirildiğinde NP tanısı konulan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Herhangi bir sistemik hastalığı ve alerjik rinit tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **2.2. Materyallerin Toplanması**

NP tanısı alan hastalardan parafin bloklama ve activin A immünohistokimya boyaması için yeterli olacak ölçüde biyopsiler alındı. Alınan dokular formolde fikse edildi. Kontrol grubunda ise operasyon spesmenleri formolde fikse edildi.

### **2.3. İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürü**

Diva Decloaker ( Biocare , DV2005L2J ) 20 X solüsyonu 50 ml hazırlamak için 2.5 ml diva 47.5 ml distile su ile seyreltilerek hazırlandı. Biocare Decloaking Chamber (DC NxGen 220V, DC2012-220V) içersine 500 ml distile su eklendi. Lamlar diva solüsyonu içersine sepetle veya şale ile birlikte Biocare Decloaking Chamber içersine yerleştirildi ve 110° C lik basınç altında 40 dakika uygulama yapıldı. Daha sonra lamlar decloaking chamber içersinden çıkarılarak 20 dk soğumaya bırakıldı. TBS solüsyonu hazırlandı (50 ml TBS + 950 ml distile su). Distile su ile yıkama yapıldıktan sonra TBS tween 20 (TBT999, Scytek) ile 1 kez yıkama yapıldı. 20 dakika hidrojen peroksidaz ( ACA125, Scytek) ile inkübe edildi. TBS tween 20 (TBT999, Scytek) ile 2 kez yıkandı. 20 dakika oda ısısında süper blok (AAA125, Scytek) uygulaması yapıldı. Activin A Receptor Type IC antibody 1:100 oranında dilüe edilerek (GTX103442, Genetex) dokuları kaplayacak şekilde üzerlerine damlatıldı ve oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Daha sonra TBS tween 20 (TBT999, Scytek) ile 3 kez yıkama yapıldı. Biotinylated Goat Anti Polyvalent Solüsyonunu (link sarı) (ABF125, Scytek) damlatıp 20 dakika inkübe edildi. TBS tween 20 (TBT999, Scytek) ile 3 kez yıkandı. Sensitek Horseradish Peroxidase solusyonu (label pembe) damlatıp 20 dakika inkübe edildi. TBS tween 20 (TBT999, Scytek) ile 3 kez yıkama yapıldı. Kromojeni kullanmadan 10 dakika önce hazırlandı. Kromojenin Hazırlanışı: 1ml substrat içersine 1 damla kromojen olarak hazırlandı. DAB Kromojen (ACK125 DAB chromogen and substrate, Scytek) ile renk alıncaya kadar inkübe edildi. TBS tween 20 (TBT999, Scytek) ile 1 kez ve distile suda 1 kez yıkama yapıldı. Mayer's Hematoxylin (HMM500, Scytek) ile zıt boyama yapıldı. (1 dakika inkubasyon). Çeşme suyunda yıkandı. Alkolden 3 kez geçirip kurutuldu ve xylenden geçirildi. DDMount (DDKitalia, 04-102) ile kapama yapıldı.

### **2.4. İmmünohistokimyasal Bulguların Analizi**

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen patoloji preperatlarının immünohistokimyasal olarak boyanma şiddeti, damar yoğunluğu, gland yoğunluğu, enflamasyon ve fibroblast yoğunluğuna göre değerlendirildi. Değerlendirmede Muluk ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada kullandıkları skala kullanılarak 0-3 arası değerler verildi (Muluk ve ark 2014).

## 2.5. Bulguların İstatistiksel Analizi

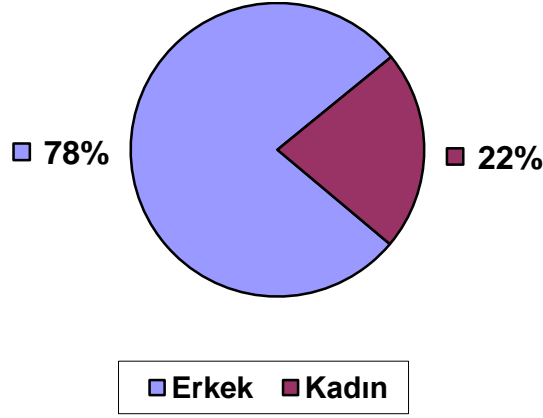
Sonuçların istatistiksel analizi “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) 16 paket programı kullanılarak bilgisayarda yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon, range (minimum-maksimum) ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin analizinde  $\chi^2$  (ki-kare), T test, NPar test ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılığın değerlendirilmesinde,  $p < 0.05$  olarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki farklılık Mann-Whitney U Test’i ile non-parametrik olarak değerlendirildi. Her iki grup arasında boyanma şiddetleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.003$ ). Her iki grup arasında gland yoğunluğu açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Enflamasyon açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Buna karşılık fibroblast yoğunluğu bakımından her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ( $p=0.87$ ). Damar yoğunluğu açısından her iki grup arasındaki farklılık yine anlamlı olarak değerlendirilmedi ( $p=0.12$ ).



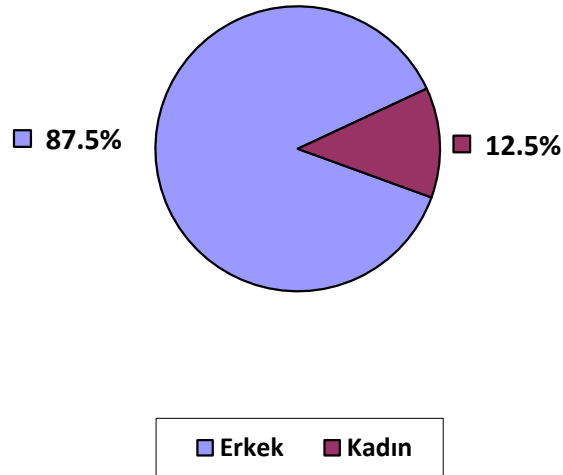
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 50 hasta 24 kontrol grubu hastası dahil edildi. Hasta grubunun 39'u erkek (%78) 11'i kadın (%22), kontrol grubunun 21'i erkek (%87.5) 3'ü kadındı (%12.5). Çalışma grubunda yaş ortalaması  $42.50 \pm 15.9$  (minimum-maksimum: 16 yaş - 75 yaş), kontrol grubunda ise  $35.92 \pm 13.6$  (minimum-maksimum: 18 yaş - 64 yaş).



Şekil 3.1 : Hasta grubu cinsiyet dağılımı



Şekil 3.2 : Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

### 3.2. Histopatolojik Bulgular

Tablo 3.1 : Hasta grubunda patolojik değerlendirme sonuçları

Hasta No:	Boyanma Şiddeti	Damar Yoğunluğu	Gland Yoğunluğu	Enflamasyon	Fibroblast
1.	3	3	1	2	1
2.	3	3	1	2	1
3.	3	2	3	3	2
4.	3	1	1	3	1
5.	3	1	1	3	1
6.	3	2	3	2	1
7.	3	2	1	3	3
8.	3	2	2	2	1
9.	3	3	3	3	2
10.	3	1	1	2	1
11.	3	2	2	2	3
12.	3	2	3	2	2
13.	3	2	0	2	2
14.	3	3	2	3	1
15.	3	3	0	3	2
16.	3	3	0	3	1
17.	3	2	3	3	2
18.	3	2	1	3	1
19.	3	3	3	2	2
20.	3	2	3	3	1
21.	3	2	3	3	2
22.	3	2	0	3	1
23.	3	3	1	3	1
24.	3	3	3	2	2
25.	3	3	3	3	2
26.	3	3	2	3	1
27.	3	3	1	2	2
28.	3	3	0	2	2
29.	3	3	1	3	2
30.	3	3	3	3	1
31.	3	2	0	3	2
32.	3	2	0	2	1
33.	3	3	2	3	2
34.	3	3	0	3	1
35.	3	2	3	3	2
36.	3	3	2	3	1
37.	3	3	3	3	2
38.	3	3	0	3	1
39.	3	2	3	3	2
40.	3	3	3	2	1
41.	3	3	0	3	1

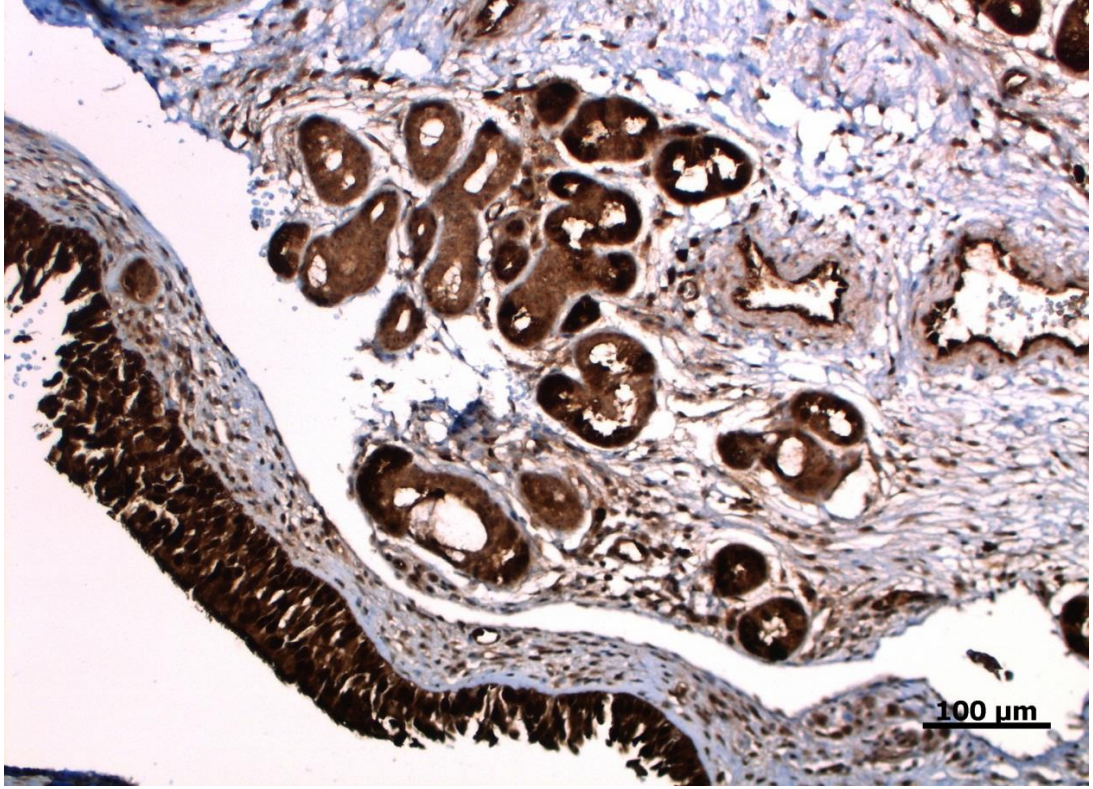
42.	3	3	0	3	1
43.	3	3	3	1	2
44.	3	2	0	1	2
45.	3	3	0	3	1
46.	3	3	0	3	1
47.	3	2	1	3	2
48.	3	2	2	3	2
49.	3	3	3	2	2
50.	3	3	3	2	2

**Tablo 3.2 : Kontrol grubunda patolojik değerlendirme sonuçları**

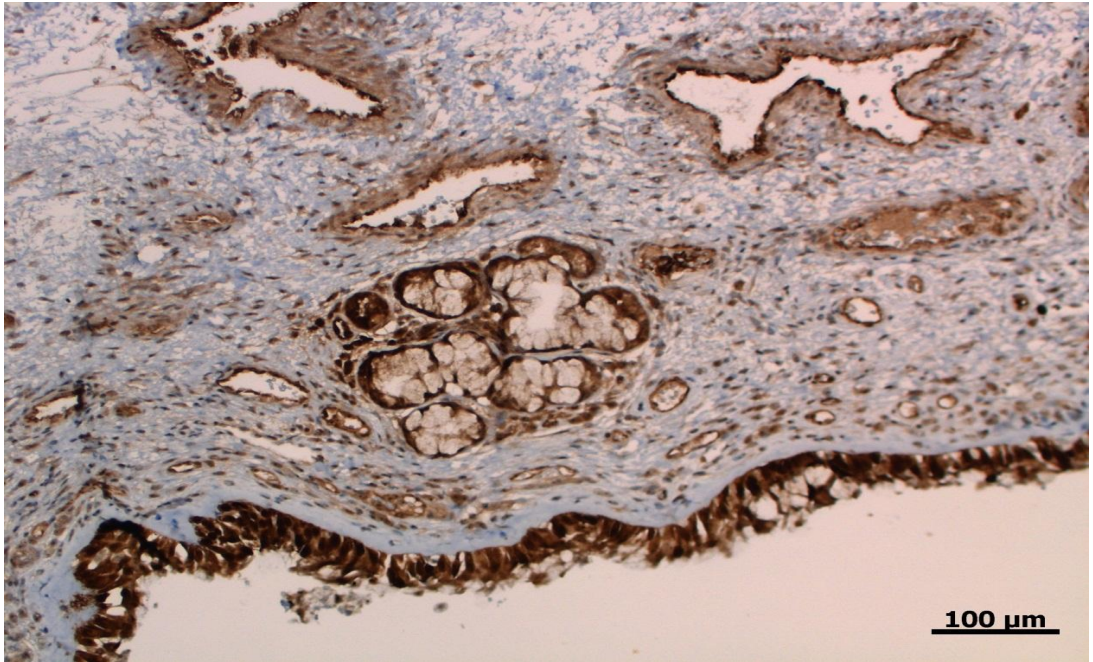
Hasta No:	Boyama Şiddeti	Damar Yoğunluğu	Gland Yoğunluğu	Enflamasyon	Fibroblast
1.	3	1	3	1	1
2.	2	1	2	1	1
3.	3	3	3	3	3
4.	3	3	3	2	1
5.	3	3	2	1	2
6.	3	2	2	2	1
7.	3	3	3	2	2
8.	3	3	3	2	2
9.	2	3	2	1	1
10.	3	3	3	1	2
11.	2	3	1	2	2
12.	3	3	1	2	2
13.	3	2	2	1	1
14.	3	3	3	2	1
15.	3	3	3	2	2
16.	3	1	3	1	2
17.	3	3	3	3	2
18.	3	3	3	2	1
19.	3	3	3	2	2
20.	2	3	3	2	1
21.	3	3	3	2	2
22.	3	3	3	2	2
23.	3	3	3	1	1
24.	3	3	3	2	1

**Tablo 3.3 : İstatistiksel Analiz Sonuçları**

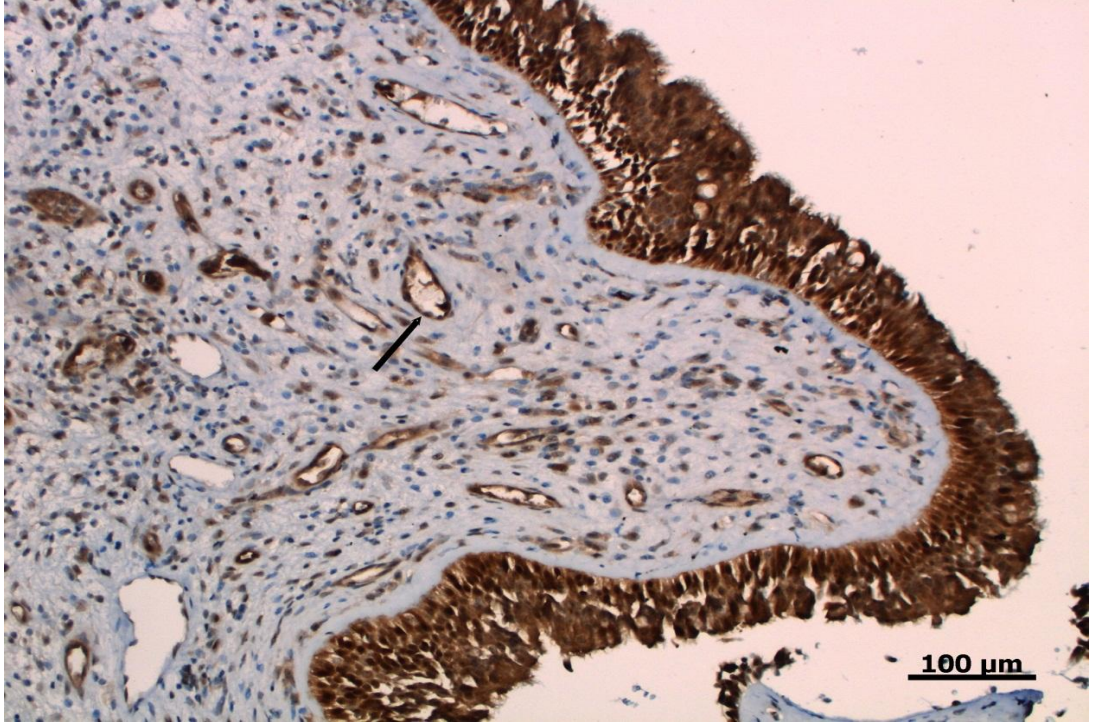
<b>Grup</b>		<b>Boyanma Şiddeti</b>	<b>Damar Yoğunluğu</b>	<b>Gland Yoğunluğu</b>	<b>Enflamasyon</b>	<b>Fibroblast</b>
<b>0</b>	<b>Mean</b>	2.83	2.67	2.62	1.75	1.58
	<b>Std.Deviasyon</b>	0.381	0.702	0.647	0.608	0.584
	<b>Minimum</b>	2	1	1	1	1
	<b>Maksimum</b>	3	3	3	3	3
	<b>Median</b>	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00
<b>1</b>	<b>Mean</b>	3.00	2.5	1.58	2.60	1.56
	<b>Std.Deviasyon</b>	0.00	0.614	1.247	0.571	0.577
	<b>Minimum</b>	3	1	0	1	1
	<b>Maksimum</b>	3	3	3	3	3
	<b>Median</b>	3.00	3.00	1.5	3.00	2.00
<b>Total</b>	<b>Mean</b>	2.95	2.55	1.92	2.32	1.57
	<b>Std.Deviasyon</b>	0.228	0.644	1.191	0.704	0.575
	<b>Minimum</b>	2	1	0	1	1
	<b>Maksimum</b>	3	3	3	3	3
	<b>Median</b>	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00



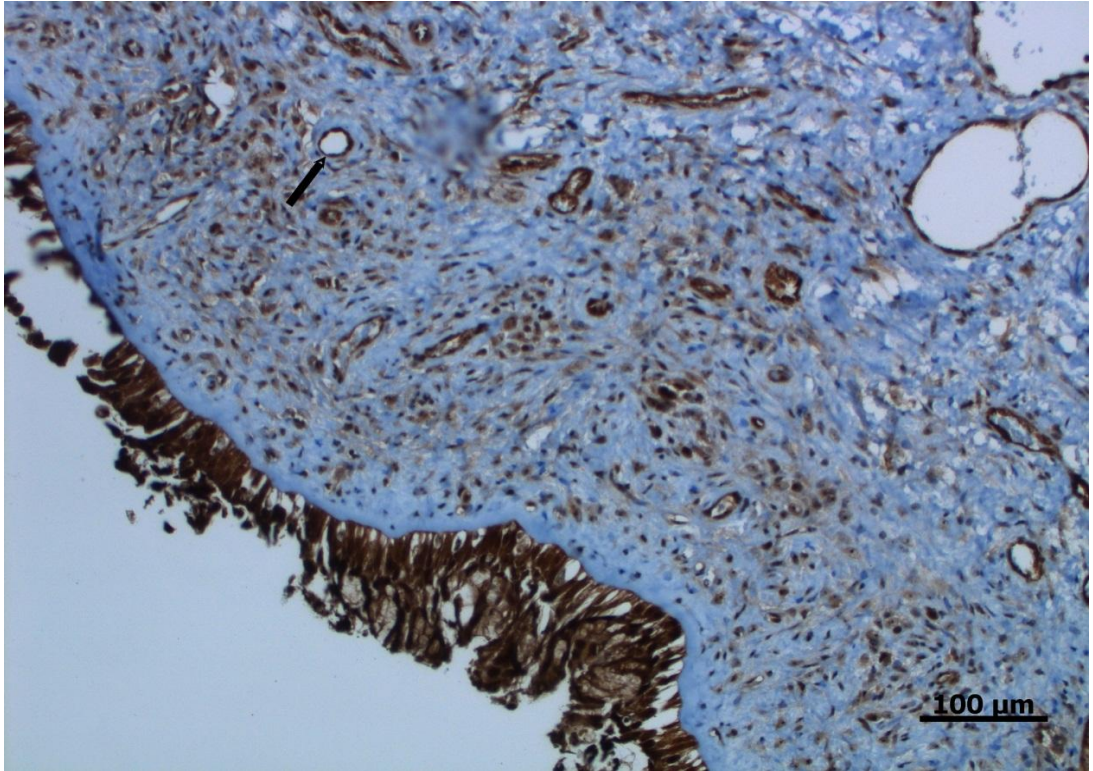
**Şekil 3.3 : Hasta grubuna ait polip kesitinde epitel, gland, fibroblast ve damar endotel hücrelerinde 3 (+) immunohistokimyasal activin A ekspresyonu.**



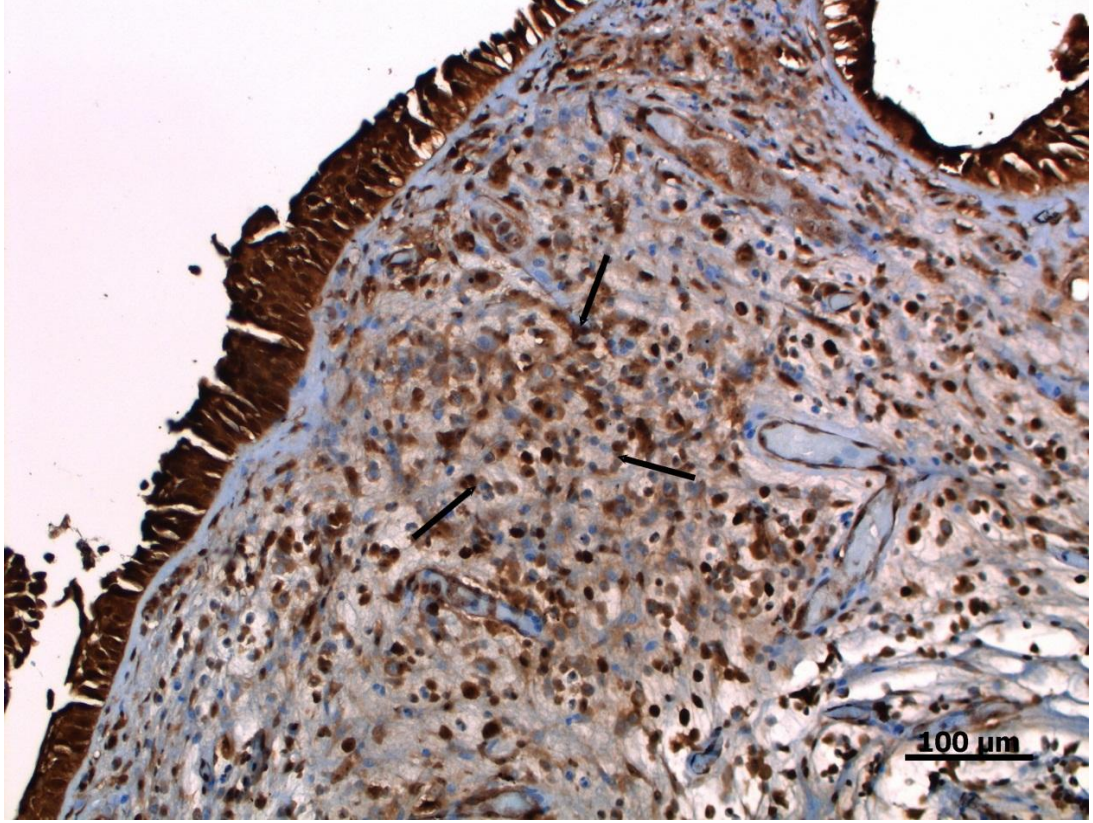
**Şekil 3.4 : Kontrol grubuna ait nazal mukoza kesitinde epitel, gland, fibroblast ve damar endotel hücrelerinde 2 (+) immünohistokimyasal activin A ekspresyonu.**



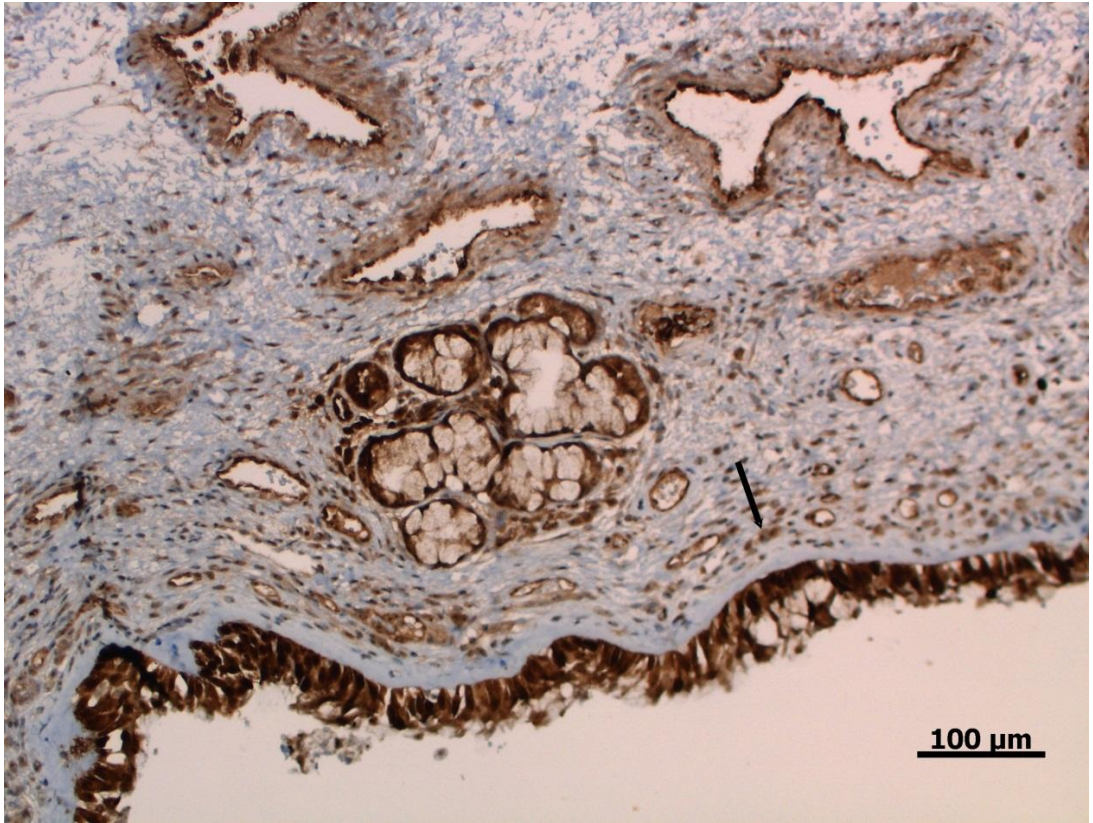
**Şekil 3.5 : Hasta grubunda vasküler patern okla gösterilmiştir.**



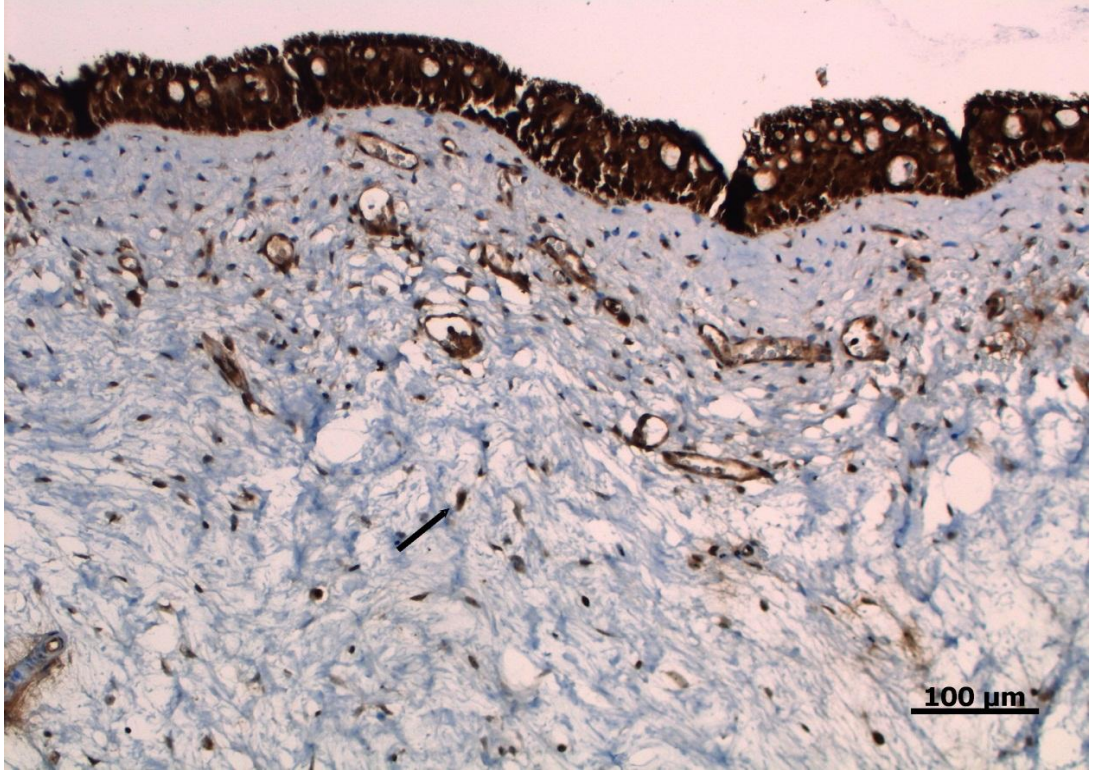
**Şekil 3.6 : Kontrol grubunda vasküler patern okla gösterilmiştir.**



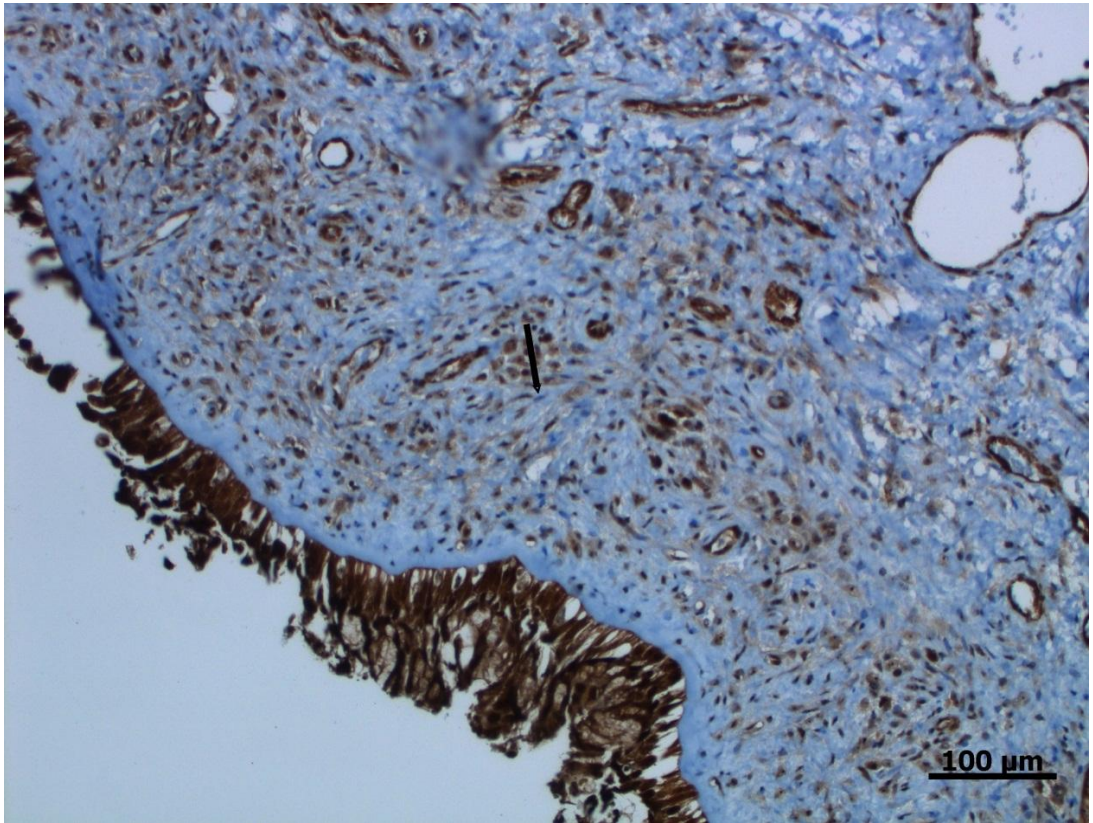
**Şekil 3.7 : Hasta grubunda enflamasyon alanı oklarla gösterilmiştir.**



**Şekil 3.8: Kontrol grubunda enflamasyon alanı okla gösterilmiştir.**

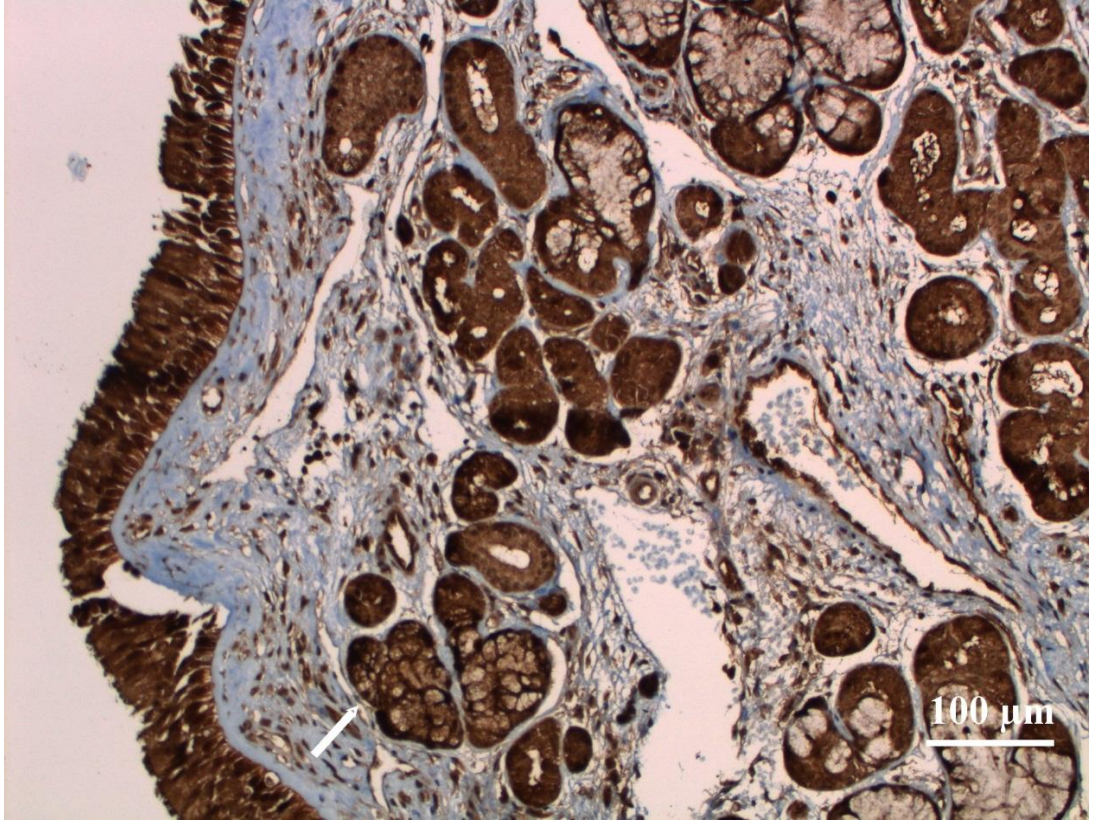


**Şekil 3.9 : Hasta grubunda fibroblastlar okla gösterilmiştir.**

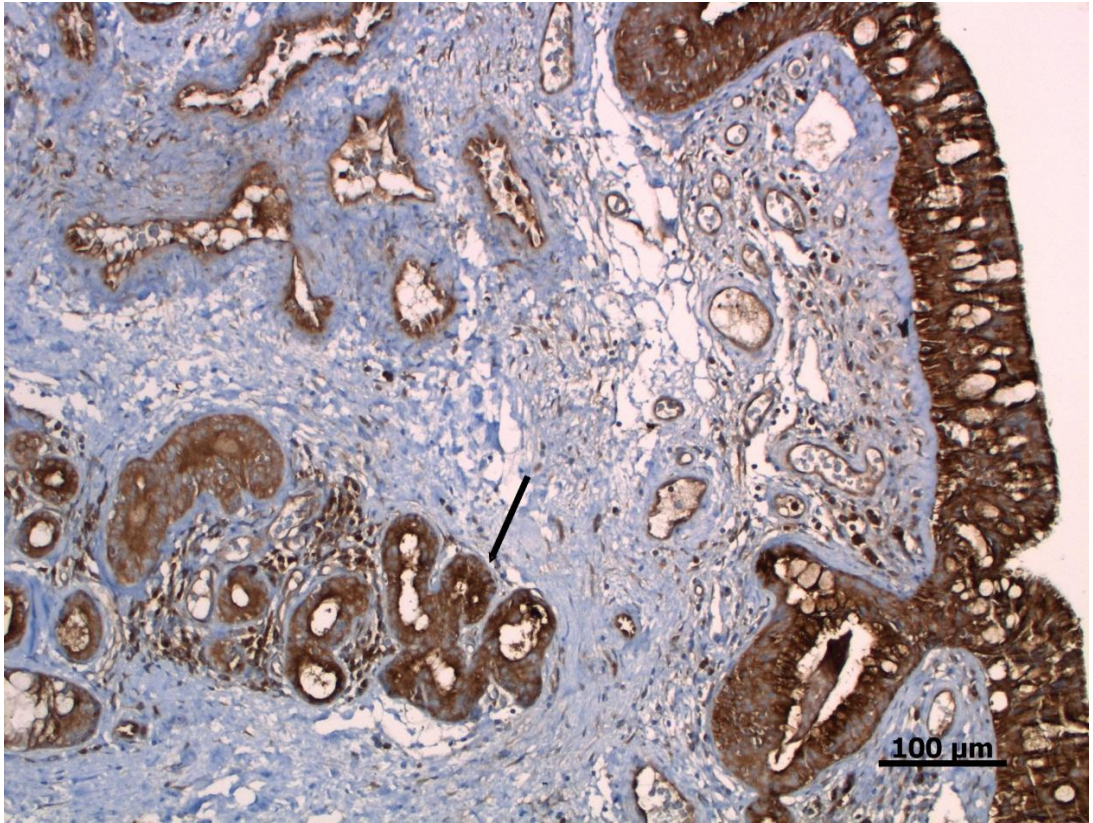


**Şekil 3.10 : Kontrol grubunda fibroblastlar okla gösterilmiştir.**





**Şekil 3.11 : Hasta grubunda gland yapıları okla gösterilmiştir.**



**Şekil 3.12: Kontrol grubunda gland yapıları okla gösterilmiştir.**

#### 4. TARTIŞMA

KRS; belirtilerin 12 haftadan uzun sürdüğü, paranasal sinus ve nazal kavite mukozasının enflamatuar bir hastalığıdır (Staikūnien ve ark 2008, Thomas 2008). Bu hastalık; endoskopik bulgulara göre polipli, polipsiz tip olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (Meltzer 2004). Polip ile seyreden KRS'nin, diğer adıyla NP'nin toplumda görülme sıklığı %4 civarındadır (Browne 2006). Her yıl ABD'de 185000, İngiltere'de 37000 kişi NP ile ilişkili şikayetler nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (Browne 2006). KRS vakalarında polip varlığı, tedaviye dirençli olguların ve cerrahi sonrası nükslerin oluşmasında anlamlı bir etken olduğu öne sürülmektedir (Litvack 2007, Bhattacharyya 2007). NP'li olgularda en sık görülen ve yaşam kalitesini en çok düşüren belirtiler; burun tıkanıklığı ve koku alma bozukluğudur (Alobid 2005). Burun solunumu ve koku alma gibi oldukça önem arz eden fonksiyonlar; NP'de görülen kitle etkisi ve mukozal ödem nedeniyle bozulmaktadır. Literatür incelendiğinde, NP'li olguların ortalama belirti süresi yaklaşık 108 aydır (Bonfils 2007).

Belirti süresinin bu kadar uzun olmasının nedeni; NP hastalığının ataklar halinde olması, sağlık hizmetine ulaşma güçlüğü veya tam tanı konulmadan rahatlama sağlayıcı geçici tedaviler verilmesi olduğu düşünülmektedir. NP olgularında yaklaşık %30 oranında nüksle karşılaşmaktadır (Voegels ve Padua 2005). Ayrıca NP olguların yaklaşık 1/3'ünde cerrahi tedavi gereksinimi duyulmaktadır ( De Castro ve ark 2006). NP hemen her yaşta görülebilen bir hastalıktır, yaşla beraber insidansı artmakta ve 4. dekatta görülme sıklığı tepe yapmaktadır (De Castro ve ark 2006) Literatürde erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür. De Castro ve ark. erkek/kadın oranını 2.2 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da erkeklerde daha sık görülmüş ve erkek/kadın oranı 3.5 olarak hesaplanmış olup literatür ile uyumludur. Epidemiyolojik verilerden anlaşılmaktadır ki; bu hastalık nükslerle seyreden, 40 yaş ve üzeri yaş grubunun kronik enflamatuar bir hastalığıdır ve yaş ile sıklığı artmaktadır. NP patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da; genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, anatomik varyasyonlar, allerji, bölgesel immünolojik dengesizlikler ve histolojik faktörler rol oynamaktadır (Staikūnien ve ark 2008). Son yıllarda enflamatuar mediyatörlerin salınımı ve hücresel özelliklerin ortaya konması ile NP patogenezinin aydınlatılmasında önemli adımlar atılmıştır. NP'deki enflamasyonun temel özelliği doku eozinofilisinin varlığı ve ilişkili enflamatuar mediyatörlerin

salınımıdır (Staikūnien ve ark 2008). Sitokinler; bağışıklık yanıtın oluşumunda sinyal taşıyan moleküller olarak görev alan hücre içi mesaj ileten mediyatörlerdir. Bağışıklık sisteminde ortaya çıkan hücrelerin aktivasyonu, degranülasyonu ve farklılaşmasından sorumludurlar (Woodworth 2004). NP'te var olan bu doku eozinofilisi, sitokinlerin rol oynadığı immunolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Literatürde; NP ve doku eozinofilisi ile ilişkili sitokinler; IL-1,3,4,5,6,8,11,16, GM-CSF, RANTES, eotaksin TGF- $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'dır (Keseroğlu 2008). Bunlardan en önemlisi TGF- $\beta$ 'dır. TGF- $\beta$  üst familyasına ait TGF- $\beta$  1 ve activin A, NP ile benzer patogeneze sahip astımda çalışılmış ve astım hastalarının havayolu epitelinde seviyelerindeki artış gösterilmiştir (Harsha ve ark 2009).

Activin A, ilk olarak anterior hipofiz bezinden folikül stimulan hormon salınımını uyaran gonadal protein olarak izole edilmiş olup T hücreler, monositler, makrofajlar, kemik iliği hücreleri, mast hücreleri ve stromal hücrelerden sentezlenebilmektedir (Karagiannidis ve ark 2005). TGF- $\beta$  ve activin A aynı hücre içi Smad sinyal yolunu kullanmalarına rağmen activin A kendi spesifik serin-treonin kinaz reseptörüne bağlanmaktadır. Activin A 2  $\beta$ A subgrubuna sahip homodimer yapıdadır. Activin A'nın antagonistleri inhibin  $\alpha$  ve follistatindir. Activin A çeşitli hücrelerde farklı fonksiyonlara sahiptir. Embriyogenezis ve hematopoezisin erken fazlarında büyüme ve gelişmeyi regüle eden hücrelerde apoptozisi indükler. Ayrıca insan havayolunda fibroblast proliferasyonunu destekler ve havayolu düz kas gelişimini etkiler (Karagiannidis ve ark 2005). TGF- $\beta$  gibi activin A'nın da astım ve akciğer fibrozisinde önemli bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (Karagiannidis ve ark 2005). Yapılan diğer çalışmalarda şiddet ile orantılı olarak activin A düzeyi ile akut karaciğer yetmezliği ve akut ve kronik kalp hastalıkları arasındaki ilişki rapor edilmiştir (Karagiannidis ve ark 2005). Karagiannidis ve ark. yaptıkları çalışmada activin A'nın fibroblastlarda TGF- $\beta$ 1 üretimini indüklediğini ve TGF- $\beta$  1'in de daha güçlü bir şekilde activin A'yı indüklediğini, sonuç olarak activin A'nın alerjen spesifik T hücre cevabı ve TGF- $\beta$ 1 aracılı remodelling sürecinde bağlantıyı sağladığını ortaya koymuşlardır ki bu durum astımda anahtar özelliktir. Harsha ve ark. astımda alerjen provakasyonu sonrası hava yolunda hızlı pSmad2 ekspresyonunun activin A sinyal aktivasyonu ile ilişkili olabileceği hipotezinden hareketle yaptıkları çalışmada TGF- $\beta$ 'nın enflamasyonda inhibitör, doku fibrozisinde aktivatör olduğunu, activin A'nın ise enflamasyonun sonlanmasına katkısı olabileceğini ortaya koymuşlardır (Harsha ve ark 2009). Yndestad ve ark. yaptıkları

çalışmada pulmoner hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre artmış serum activin A seviyelerini ölçmüşler ve 22 aylık takip sonunda serum activin A seviyesi yüksek olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğunu gözlemlemişler. Ayrıca activin A reseptör II gen ekspresyonunun da önemli ölçüde yükselmiş olduğunu göstermişler ve bunun pulmoner hipertansiyonda activin A reseptör fonksiyonu ve activin A cevabının artmış olmasına bağlamışlardır. Aynı çalışmada activin A yolunun aktivasyonunu gösteren fosforile Smad2'nin Smad2/3'e oranın yükselmiş olduğunu göstermişlerdir. Dokulardan yaptıkları analizlerde hem insanlarda hem farelerde pulmoner dokularda activin A immünreaktivitesini ortaya koymuşlardır. Alveolar makrofajlarda ve vasküler düz kas hücrelerinde oldukça yoğun boyanma gözlemlemişlerdir. Alveolar makrofajlardaki yoğun activin A ekspresyonunun pulmoner fibrozis ve hücre proliferasyonunda daha öncedeki çalışmalarda (Matsuse ve ark 1996) da rapor edildiği vurgulanarak alveolar makrofajlardaki yoğun boyanmanın pulmoner hipertansiyondaki enflematuar sürecin sonucu olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da solunum epitelindeki kronik enflamasyon sonucu gelişen nazal polip dokularında activin A enflematuar hücrelerde ve gland yapılarında kontrol grubuna göre daha yoğun eksprese edilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Pulmoner hipertansiyon ve astım gibi kronik enflamasyon zemininde gelişen NP dokusunun oluşumunda remodelling önemli bir noktadır. Matriks metalloproteinazlar (MMP), NP ile pek çok benzerlik gösteren astımda damar geçirgenliği artışı, ödem, hücre göçü, yeniden şekillendirme (remodelling) ve fibrozisten sorumlu olduğu bilinmektedir. MMP'ların polip gelişimi sırasında bazı enflematuar araçların uyarısıyla üretildiği, epitel ve endotel bazal membranında bulunan tip 4 kollajen ve laminin yıkımı yoluyla yeniden şekillendirme, damar geçirgenliği artışı ve ödeme sebep oldukları öne sürülmektedir (Bhandari ve ark 2004). Kariyawasam ve ark. yayınladıkları reviewde activin A ve reseptör seviyesinin ülseratif kolit ve Crohn hastalarının epitealyal, endotelial ve makrofaj infiltratlarında kontrol grubuna göre seviyesinin artmış olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da NP dokularında enflematuar hücrelerin özellikle de epitelin activin A ile yoğun boyandığı izlenmiştir. Ota ve ark. activin A ekspresyonunun romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvılarında ve makrofaj infiltratlarında artmış olduğunu bildirmişlerdir. Activin A yaralanmayı takiben ciltte upregüle olur ve doku tamiri ve yara iyileşmesini tetikler. Görüldüğü üzere kronik

enflamatuar hastalıklarda olduğu kadar akut enflamatuar süreçlerde de activin A' nın etkili olabileceği gösterilmiştir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışmamızda NP hastalarından elde edilen dokularda activin A immünohistokimyasal boyanmasında kontrol grubuna göre genel olarak boyanma şiddeti, gland yoğunluğu ve enflamasyon açısından anlamlı farklılığın olduğunu gösterdik. Aynı sinyal iletim yolunu kullanan astımda da gösterildiği gibi NP etiyopatogenezinde activin A'nın rolünün olabileceğini düşünmekteyiz. NP'in immunolojik mekanizması halen net olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Daha geniş kapsamlı immünohistokimyasal çalışmalar doğrultusunda aydınlatılabilecek etiyopatogenetik mekanizmalarla ilişkili olarak spesifik immünoterapilerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Akturk T, Meco C. Nazal polipli hastalarda cerrahi tedavi. *Turkiye Klinikleri, Cerrahi Tıp Bilimleri, Kulak Burun Boğaz*, 2006,2; 23: 38-48.
2. Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994;179:1041-1045
3. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 60: 452-458, 2005
4. Assanasen P. Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr Opin Otol Head and Neck Surgery* 2001;9:27-36.
5. Bartels J, Maune S, Meyer JE. Increased eotaxin-mRNA expression in nonatopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997;35:171-174
6. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 117: 1-9, 2003
7. Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngol Clin N Am* 37: 327-337, 2004
8. Bonfils P. Evaluation of the combined medical and surgical treatment in nasal polyposis. I: Functional results. *Acta Oto-Laryngologica* 127: 436-446, 2007
9. Brain DJ. Historical background. In: *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds.). Providence, RI: OceanSide Publications, s. 7-15, 1997
10. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V, Brown P, Copley L, vander Meulen J. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope* 116: 297-302, 2006
11. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J. Clin. Microbiol.* 37:1771-1776,1999
12. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause C, Schuller DE (eds.). *Mosby-Year Book, Inc*, 1993, 713-722
13. Cutting GR. Rinosinuzitlerin genetiği: Sinus Hastalıkları. 1. baskı. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J. (ed). Ozkarakas H, Yıldırım N. (cev. ed) Nobel Tıp Kitapevleri 2003, S: 29-34
14. Cutting GR. Rinosinuzitlerin genetiği: Sinus Hastalıkları. 1. baskı. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J. (ed). Ozkarakas H, Yıldırım N. (cev. ed) Nobel Tıp Kitapevleri 2003, S: 29-34
15. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Tech Ass* 17: 1-78, 2003
16. Damm M. Effects of systemic steroids treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otol Head Neck surg* 1999;120:517-523.
17. Deane PMG, Schwartz RH. Nasal polyps in cystic fibrosis. In: *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds.). Providence, RI: OceanSide Publications 1997, 137-46
18. De Castro MCM, Assuncao E, De Castro MM, Araujo RN, Guimaraes RE, Nunes FB. Effect of mitomycin C in eosinophilic nasal polyposis, in vivo: concentration of IL5 and GM-CSF, RT-PCR. *Rev Bras Otorrinolaringol* 72(1): 38-42, 2006
19. Drake-Lee AB. Nasal polyps. *Hospital Medicine* 65: 264-267, 2004
20. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: *Scott-Brown's Otolaryngology vol. 4 (6th ed.)*
21. Elürer Ç. Nazal Polip Patogeneğinde İnflamatuar Hücreler, Adezyon Molekülleri, Ara Flamanlar ve Kemokin Reseptörlerinin Rolü. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi* 2007
22. Eskiizmir G, Unlu HH. Nazal polipoziste medikal tedavinin rolü. *TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi, Nazal Polipler; Deomed Yayıncılık, Ankara; 2007. p.121-131.*
23. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: *Surgery of the paranasal sinuses*. Blitzer A, Lawson W, Friedman WH (eds.). Philadelphia. WB Saunders, 1991, 41-49
24. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol* 30: 481-489, 2000
25. Harsha H. Kariyawasam, MBBS, PhD,a,b,c Sophie Pegorier, PhD,b,c Julia Barkans,a,b,c Georgina Xanthou, PhD,d Maxine Aizen,a,b,c Sun Ying, MD, PhD,c A. Barry Kay, MD, PhD,b,c Clare M. Lloyd, PhD,b,c and Douglas S. Robinson, MDa,b,c Activin and transforming growth factor- $\beta$  signaling pathways are activated after allergen challenge in mild Asthma 2009 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

26. Hui Y, Gaffney R, Crysedale W. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252: 191–196, 1995
27. Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 8: 1503–10, 1996
28. Jahnsen FL, Haraldsen G, Haye R, Brandzaeg P. Adhesion molecules and recruitment of eosinophils. In: Mygind N, Lildholdt T (eds). *Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Munksgaard, Copenhagen: 1997; 88–97
29. Johansson L, Bramerson A, Holmberg J, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 124: 77–81, 2004
30. Karagiannidis C, Hense G, Martin C, Epstein M, Rückert B, Mantel PY, Menz G, Uhlig S, Blaser K, Schmidt-Weber CB. Activin A is an acute allergen-responsive cytokine and provides a link to TGF-beta-mediated airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):111–8
31. Kaytaz A. Astım, aspirin intoleransı ve nazal polipozis: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F.(ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 61–68
32. Keseroğlu K. Nazal Polipoziste İnterlökin 16 seviyesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Gazi Üniversitesi 2008
33. Kishimoto T, Kikutani H, von dem Borne AEG (eds). “Leucocyte Typing VI”, Garland publishing, Inc., New York, 1998, p. 1-1342.
34. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109: 871–876, 2000
35. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 117: 2233–2238, 2007
36. Mackay IS, Bull TR (rhinology eds.); Kerr AG (general ed.). Oxford. Butterworth & Heinemann. s. 4/10/1-4/10/16, 1997
37. Matsuse T, Ikegami A, Ohga E et al. Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1996; 148:707–13.
38. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. Supplement to the *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114:155–212, 2004
39. Messaoud T, Verlingue C, Denamur E, Pascaud O, Quere I, Fattoum S, Elion J, Ferec C. Distribution of CFTR mutations in CF patients of Tunisian origin: Identification of two novel mutations. *Eur J Hum Genet* 4: 20–24, 1996
40. Mostafa BE, El Fiky L, Salam FA. Simple clinical staging system for the prediction of recurrence of nasal polypi. *Auris Nasus Larynx* 26: 165–168, 1999
41. Mullol J, Xaubet A, Gaya A. Cytokine gene expression and release from epithelial cells: a comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995;25: 607–615.
42. Muluk NB, Arikian OK, Atasoy P, Kiliç R, Yalçinozan ET. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in the pathogenesis of sinonasal polyps. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):918–29.
43. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation and allergy. *Thorax* 55 (Suppl 2):79–83, 2000
44. Nonaka M, Nonaka R, Wolley K. Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues: IL-4 is localized to eosinophils in vivo and is released by peripheral blood eosinophils. *J Immunol* 1995;155: 3234–3244.
45. Ota F, Maeshima A, Yamashita S et al. Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2442–9.
46. Önerci M. Burun poliplerinin patogenezi. in *Nazal polipozis*. Metin Önerci (Ed). Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006; s7-14.
47. Pahor AL, Kimura A. History of removal of nasal polyps. *A Folha Medica (Brazil)* 102:183–186, 1991
48. Pawankar R. Nasal polyposis: an update. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 3: 1–6, 2003
49. Pitzurra L, Bellocchio S, Nocentini A, Bonifazi P, Scardazza R, Gallucci L, Stracci F, Simoncelli C, Bistoni F, Romani L. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immun* 72: 7275–7281, 2004
50. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology Head Neck Surg* 132: 414–417, 2005



51. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 109: E13, 2002
52. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 62: 348–358, 2007
53. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis – need for further classification? *Inflamm. res.* 53: 111–117, 2004
54. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115:578-582, 2005
55. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperthrophic rinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 67: 181-188, 2001
56. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 37: 301-326, 2004
57. Sin AB. Nazal Polip Etiyopatogenezi. in Nazal polipozis. Metin Onerci (Ed). Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara: 2006; s74-95.
58. Staikūnienė J, Vaitkus S, Japertienė LM, Ryškienė S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)* 44(4):257-265, 2008
59. Stierna P, Jannert M, editors. Current opinions on the pathogenesis of sinusitis. The importance of the local inflammatory response and ostial patency. Proceedings of a workshop; 1993 Aug 27; Lund, Sweden. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 515:1-64, 1994
60. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 3: 588–593, 1990
61. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11: 41–44, 2003
62. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*: 61: 1280–1289, 2006
63. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 79(3):435–445, 1969
64. Voegels LR, Padua FGM. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*;132: 613-616, 2005
65. Wittekindt C, Hess A, Bloch W. Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259:294–298.
66. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan PA, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 585-9, 2004
67. Yalcın S, Keles E. Nazal polipoziste tanı ve ayırıcı tanı: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F.(ed) Deomed. T.K.B.B.V. 2007, S: 41-56
68. Yamada T. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyp and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhin* 2000; 14:143-148.

## ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

### Nazal Polipozis Etiyopatogenezinde Activin A' nın Rolü

**Dr. Hakan DAĞISTAN**

**Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2014**

Nazal polipozis, kulak burun boğaz kliniklerinde sık karşılaşılan ve tedavisi güç hastalıklardan biridir. Etiyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. Literatürde nazal polipozis ile benzer enflamatuvar sürece sahip olan astımda activin A'nın etkinliği ortaya konulmuştur. Bu çalışmada nazal polip etiopatogenezinde activin A'nın rolü araştırılmıştır.

Çalışmaya 50 hasta, 24 kontrol vakası dahil edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamanın patolojik değerlendirilmesi yapıp istatistiksel analizi yapıldığında boyanma şiddeti, gland yoğunluğu ve enflamasyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmişken fibroblast ve damar yoğunluğu açısından farklılık görülmemiştir.

Bu çalışmanın neticesinde nazal polipozis etiopatogenezinde activin A'nın rolünün olabileceği gösterilmiştir. Daha geniş kapsamlı immünohistokimyasal çalışmalar doğrultusunda aydınlatılabilecek etiopatogenetik mekanizmalarla ilişkili olarak spesifik immünoterapilerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Nazal polipozis, Activin A, Etiyoloji

## **SUMMARY**

### **The Role of Activin A in The Etiopathogenesis of Nasal Polyposis**

Nasal polyposis is one of diseases common in ear nose throat clinics and difficult to treat. The etiology has not been clearly elucidated. In the literature effectiveness of activin A on asthma having similar inflammatory process with nasal polyposis has been demonstrated. In this study, the role of the activin A in the etiopathogenesis of nasal polyposis were investigated.

50 patients and 24 control ones were included in the study. When statistical analysis made for pathological evaluation after immunohistochemical staining, however staining intensity, gland density and inflammation were observed statistically significant differences between the groups in terms, there were no differences in fibroblasts and vascular density.

As a result of this study, activin A could have a role in the etiopathogenesis of nasal polyposis was shown. The etiology can be made even more illuminating by means of more extensive studies and therapeutic research can be done.

**Key Words:** Nasal polyposis, Activin A, Etiology

## EKLER

### EK-A : Etik Kurul Onayları

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

#### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2012/08

Toplantı Tarihi : 28.08.2012

**Karar Sayısı 2012/166** Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Mete Kaan BOZKURT'un, "Nazal Polipozis Etyopatogenezinde Activin A'nın Rolü" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 22.08.2012 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr. Mete Kaan BOZKURT'un, "Nazal Polipozis Etyopatogenezinde Activin A'nın Rolü" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR  
28/08/2012

Mahmut KESİK  
Sekreteryası

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

#### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2013/09

Toplantı Tarihi : 18.06.2013

**Karar Sayısı 2013/211** Kurulumuzun 28.08.2012 tarih ve 2012/166 sayılı kararı ile uygunluğu verilen S.Ü. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Mete Kaan BOZKURT'un, "Nazal Polipozis Etyopatogenezinde Activin A'nın Rolü" adlı çalışmada herhangi bir değişiklik yapmaksızın astım, alerjik bulloza ve alt konka hipertrofisi nedeniyle opere edilmiş olan hastalardan alınan mukoza dokularından da Activin A düzeyinin çalışılması planladıklarına dair 10.06.2013 tarihli dilekçesi görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr. Mete Kaan BOZKURT'un, "Nazal Polipozis Etyopatogenezinde Activin A'nın Rolü" adlı çalışmada herhangi bir değişiklik yapmaksızın astım, alerjik bulloza ve alt konka hipertrofisi nedeniyle opere edilmiş olan hastalardan alınan mukoza dokularından da Activin A düzeyinin çalışılmasına oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR  
18/06/2013

Mahmut KESİK  
Sekreteryası

## ÖZGEÇMİŞ

Dr. Hakan DAĞISTAN

Kırşehir ili Mucur ilçesinde 02.02.1982 tarihinde dünyaya geldi. İlkokulu Mucur'da, ortaokulu Kırşehir Hacı Fatma Erdemir Anadolu Lisesi'nde bitirdi. Lise eğitimimi Konya Meram Fen Lisesi'nde 2000 yılında tamamladıktan sonra Boğaziçi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'ne başladı. Hazırlık sınıfı ve 1. sınıfın ardından buradaki eğitimimi sonlandırarak 2002 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladı. 2008 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı'nda araştırma görevlisi olarak 3 ay çalıştı. 2009 Eylül TUS'unda Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz bölümünü kazandı ve 2009 yılı Aralık ayından itibaren aynı klinikte araştırma görevlisi olarak bu göreve devam etmekte ve iyi düzeyde İngilizce bilmektedir.