

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NAZAL POLİP DOKUSUNDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM
STRES PROTEİNLERİNİN İFADELENME DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FARUK KADRİ BAKKAL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALPER CEYLAN**

**ANKARA
MAYIS 2015**

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NAZAL POLİP DOKUSUNDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM
STRES PROTEİNLERİNİN İFADELENME DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FARUK KADRI BAKKAL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALPER CEYLAN**

**ANKARA
MAYIS 2015**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Erdoğan İnal'a, Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr. Fikret İleri'ye, Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr. Sabri Uslu'ya, Prof. Dr. Kemal Uygur'a, Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt'a, Prof. Dr. Metin Yılmaz'a, Doç. Dr. Yusuf Kızıl'a, Doç. Dr. Utku Aydil'e, Doç. Dr. Mehmet Birol Uğur'a, Doç. Dr. Ayşe İriz'e, Doç. Dr. Hayriye Karabulut'a, Doç. Dr. Hakan Tutar'a, Yrd. Doç. Dr. Recep Karamert'e ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Düzlü'ye çok teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimimde ve bu tezi oluşturmamda büyük katkıları olan çok değerli tez hocam Prof. Dr. Alper Ceylan'a ve uzmanlık tezimin moleküler biyolojik yöntemleri kısmında büyük yardımları olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalından Prof. Dr. Adnan Menevşe'ye ve Dr. Volkan Ergin'e şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince beraber mesai harcadığımız çalışma arkadaşlarım: Dr. Ozan Gökdoğan, Dr. Raşit Cevizci, Dr. Emine Korkuyu Yardımcı, Dr. Veysel Akif Savaş, Dr. Ayça Ant, Dr. Süleyman Cebeci, Dr. Selin Üstün Bezgin, Dr. Osman Tuğrul Güzeldir, Dr. Mustafa Çelik, Dr. Alper Dilci, Dr. Furkan Karaloğlu, Dr. Aynur Valiyeva, Dr. M. Melih Şahin, Dr. Vildan Baştürk Tutar, Dr. Mustafa Çolak, Dr. F. Cihat Eravcı, Dr. M. Ekrem Zorlu, Dr. Alper Türkcan, Dr. Ayça Aydın, Dr. Mehmet Göcek, Dr. Nagihan Gülhan ve tüm KBB hemşire, personel ve odyoloji bölümü çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Son olarak, beni büyük fedakarlıklarla yetiştiren ve bu günlere gelmemde çok büyük pay sahibi olan anneme, babama, canım kardeşlerime ve her zaman yanımda olan sevgili hayat arkadaşşıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Rinosinüzit.....	4
2.2. Nazal Polipozis.....	8
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	8
2.2.2. Anatomik Köken.....	9
2.2.3. Histoloji.....	11
2.2.3. Etiyopatogenez.....	12
Mikroorganizmalar.....	13
Alerji.....	17
Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık.....	18
Astım.....	18

Samter Triadı (Fernand Widal Hastalığı).....	19
Kistik Fibrozis	20
Primer Siliyer Diskinezi.....	20
Churg-Strauss Sendromu (CSS)	21
Young Sendromu	21
Kimyasal Mediatorler	22
2.2.4. Tanı ve Evreleme	26
2.2.5. Tedavi.....	31
2.3. Endoplazmik Retikulum Stres (ER-Stres).....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1.Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	43
3.2. Kullanılan Kimyasallar.....	45
3.3. Kullanılan Materyaller	46
3.4. Kullanılan Cihazlar	47
3.5. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler.....	48
Doku Homojenizasyonu İşleminde Kullanılan Çözeltiler	48
RIPA Solüsyonu	48
SDS-Poliakrilamid Jel Hazırlanmasında Kullanılan Çözeltiler	48
Akrilamid/Bisakrilamid Stok Çözeltisi.....	48
Amonyum Persülfat Stok Çözeltisi	48

Sodyum Dodesil Sülfat Stok Çözeltisi.....	48
Tris Baz Stok Çözeltisi	48
Western Blot İşleminde Kullanılan Çözeltiler	49
Jel Elektroforez Tamponu	49
Jelden Membrana Proteinleri Aktarım Tamponu	49
TBST (Tris-tuz-tween 20) Çözeltisi	49
Antikor İnkübasyonu ve Kapama Solüsyonu	49
Antikor Çözeltileri	50
3.6. Doku Homojenizasyonu	50
3.7. SDS-Poliakrilamid Jelin Hazırlanması.....	51
3.8. SDS-Poliakrilamid Jelin Yüklenmesi ve Elektroforezi.....	51
3.9. Proteinlerin Nitroselüloz Membrana Aktarılması.....	51
3.10. Proteinlerin İmmünolojik Saptanması.....	52
4. BULGULAR.....	54
4.1. Bip/GRP78 Proteinini İçin Western Blot Analiz Sonuçları	57
4.2. P-eIF2 α Proteinini İçin Western Blot Analiz Sonuçları.....	58
4.3. CHOP Proteinini İçin Western Blot Analiz Sonuçları.....	60
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	62
6. ÖZET.....	77
7. SUMMARY.....	79

8. KAYNAKLAR.....	81
9. EKLER.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	103
ETİK KURUL ONAY FORMU	107

KISALTMALAR

AMP	: Adenozin Monofosfat
AMPK	: Adenin Monofosfat Ative Protein Kinaz
AFRS	: Alerjik Fungal Rinosinüzit
ATF4	: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü-4
ATF6	: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü-6
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCL-2	: B-Hücreli Lenfoma-2
Bip	: Bağlayıcı İmmünglobin Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik AMP
CD	: Farklılaşma kümesi
C/EBP	: CCAAT-Arttırıcı Bağlayıcı Protein
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran İletkenlik Düzenleyici
CHOP	: CCAAT-Arttırıcı Bağlayıcı Protein-Homolog Protein
dH ₂ O	: Damıtılmış (distile) su
DMSO	: Dimetil Sülfoksit

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECP	: Eozinofil Katyonik Protein
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
eIF-2	: Ökaryotik Translasyon Başlatıcı Faktör-2
ER	: Endoplazmik Retikulum
ERAD	: Endoplazmik Retikulum Aracılı Yıkım
GAPDH	: Gliseraldehit-3 Fosfat Dehidrogenaz
GM-CSF	: Granülosit-Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
GRP78	: 78 kDa Glikoz ile Düzenlenen Protein
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HSP70	: 70 kDa Isı-Şok Proteini
ICAM	: Hücre İçi Yapışma Molekülü
Ig	: İmmünglobin
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
IRE1	: İnositol Gerektiren Enzim 1
kDa	: Kilo Dalton

μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
μM	: Mikro Molar
mM	: Mili Molar
mAmp	: Mili Amper
MAC	: Makrofaj 1 Antijen
MBP	: Majör Temel Protein
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mRNA	: Haberci RNA
NALT	: Burun ile İlişkili Lenf Dokusu
NARES	: Alerjik Olmayan Rinit ile Eozinofilik Sendrom
NSAİİ	: Steroid Olmayan Anti İnflamatuar İlaç
$\text{NF}\kappa\text{B}$	: Çekirdek Faktörü Kappa B
NP	: Nazal Polipozis
PERK	: Protein Kinaz Benzeri Endoplazmik Retikulum Kinaz
PGE	: Prostaglandin E
PMSF	: Fenil Metil Sülfonil Florid

RANTES : Aktivasyon Üzerine Düzenlenen, Normalde T-Hücrelerinde İfadelenen ve Salınan

RNA : Ribonükleik Asit

SDS : Sodyum Dodesil Sülfat

Ser : Serin

TBE : Tris-Borat EDTA

TBS : Tris Tuz Çözeltisi

TBS-T : Tris Tuz-Tween Çözeltisi

TGF : Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TH : T-Yardımcı Hücre

TIMP : Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

TNF- α : Tümör Nekroz Edici Faktör- α

Tris-HCl : Tris Hidroklorik Asit

tRNA : Taşıyıcı RNA

UPR : Katlanmamış Protein Cevabı

VCAM : Damarsal Hücre Yapışma Molekülü

VEGF : Damarsal Endotelial Büyüme Faktörü

XBP-1 : X Kutu Bağlayıcı Proteini-1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Nazal polipozisli bir olgunun sağ burun endoskopisi	26
Şekil 2: Yaygın NP'li bir olgunun BT kesitleri	27
Şekil 3: Bip/GRP78 şaperon proteinin kristal yapısı	38
Şekil 4: (A) İnsan hücresi eIF2 α proteini N-terminal segmentinin kristal yapısı (B) İnsan eIF2 proteini alfa alt biriminin çözünmüş yapısı	39
Şekil 5: ER Stres'e karşı oluşan UPR sinyal yolağı	40
Şekil 6: Bip/GRP78 proteinin western blot analizi sonucu elde edilen membran görüntüleri.	58
Şekil 7: P-eIF2 α proteinin western blot analizi sonucu elde edilen membran görüntüleri.	59
Şekil 8: CHOP proteinin western blot analizi sonucu elde edilen membran görüntüleri.....	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Rinosinüzit belirtileri.	5
Tablo 2 :Rinosinüzitin endoskopik ve radyolojik bulguları.	6
Tablo 3: Rinosinüzit gelişimine sebep olan etkenler.	7
Tablo 4: NP etiyopatogenezinde rol alan kimyasal mediatörler.	25
Tablo 5: Polipli ve polipsiz rinosinüzitte kullanılan belirti değerlendirme sistemleri.	28
Tablo 6: Meltzer ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi	29
Tablo 7: Hadley ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi	29
Tablo 8: Lund-Mackay radyolojik evreleme sistemi	30
Tablo 9: NP tedavisinde kullanılan steroidler.	32
Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.	54
Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları.	54
Tablo 12: Çalışma grubundaki hastaların eşlik eden hastalıklara göre dağılımı.	55
Tablo 13: Çalışma grubunda primer ve revizyon FESC yapılan hastaların gruplara göre dağılımı.	57
Tablo 14: Bip/GRP78, P-eIF2 α ve CHOP proteinlerinin western blot analizinin GAPDH ile normalizasyonu sonrası elde edilen sonuçlar.	61

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1: Çalışma grubu endoskopik evreleme grafiği.	56
Grafik 2: Çalışma grubu Lund-Mackay radyolojik evreleme grafiği.	56
Grafik 3: Bip/GRP78 proteininin ifadenme düzeyi grafiği.	58
Grafik 4: P-eIF2 α proteininin ifadenme düzeyi grafiği.....	59
Grafik 5: CHOP proteininin ifadenme düzeyi grafiği.	61

1. GİRİŞ

Nazal polipozis, burun boşluğu ve paranasal sinüsleri örten mukozanın (sinonazal mukoza) kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). En önemli rinosinüzit nedenlerindendir. Genellikle orta meatus ve ön etmoid hücrelerin mukozasından köken alan ve burun boşluğu içine doğru gelişen mukozal kitlelerle (polip) karakterizedir (2). Histopatolojik olarak; epitel hücreleri, fibroblastlar ile eozinofiller, makrofajlar ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinden oluşmaktadır (3). Bu oluşumların burun boşluğu ve paranasal sinüsler içerisinde çeşitli yönlerde doğru uzanımı sonucu oluşan burun tıkanıklığı, burun ve geniz akıntısı, yüzde dolgunluk hissi ve koku alma bozuklukları gibi klinik belirtilere yol açmaktadır (4).

Nazal polipozis toplumda %1-4 oranında görülmektedir (5). Etkilenen bireylerin sosyal yaşantılarını ciddi biçimde etkilemektedir. Tedavisinin zor oluşu ve tekrarlama riskinin yüksek olmasından dolayı kulak burun boğaz hekimlerini zorlayan bir hastalıktır. İlaçla ya da cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur ancak her ikisinde de yüksek oranlarda nüks ihtimali vardır. İlaç tedavisinde, topikal ya da sistemik kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturur ancak bu tedavilerin ciddi yan etkileri bildirilmiştir (6). Fizyoloji, immünohistokimya, histopatoloji ve mikrobiyolojideki gelişmelere rağmen nazal polipozisin nedeni hala net olarak anlaşılamamıştır (7). Yapılan çalışmalarda ortak görüş olarak inflamatuvar bir yanıt neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle nazal polip gelişmesine

yol açan inflamatuvar sürecin patogenezi anlamak, bu hastalığın daha iyi tedavi edilebilmesinde kritik rol oynayacaktır (8).

Hücre içerisinde birçok önemli görevi bulunan bir organel olan endoplazmik retikulumun (ER) bir diğer önemli görevi de protein katlanmasının sağlanmasıdır (9). ER fonksiyon kapasitesi aşıldığında, içerisinde katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi meydana gelir. Bu durum birçok farklı inflamatuvar ve stres sinyal yolları ile bağlantılı olan "ER-stres" olarak isimlendirilmektedir (10). ER stresi hücre içerisinde oluştuğundan sonra, hücrenin hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için, katlanmamış protein cevabı [Unfolded Protein Response (UPR)] adı verilen sinyal yolları devreye girmektedir. UPR cevabının hücre içi metabolik, oksidatif stres ve inflamasyon yollarını düzenlediği gösterilmiştir (11). Yakın dönemde yapılan araştırmalarda UPR'nin inflamasyonu başlatabileceği ve inflamatuvar hastalıkların patogeneziinde temel rol oynayabileceği tespit edilmiştir (12).

Çalışmamız kapsamında öncelikli hedef olarak etkilenen bireylerde ciddi sağlık sorunlarına yol açan ve temel biyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış nazal polipozis hastalığının moleküler fizyopatolojisinin araştırılması amaçlanmıştır. İnflamatuvar bir temeli olduğu düşünülen NP'de, ER-stresin rolü olabileceği hipotezi doğrultusunda çalışmamız planlanmıştır. Bu bağlamda ER-stres neticesinde tetiklenen UPR yanıtının farklı basamaklarında rol alan proteinlerin ifadenme düzeyleri araştırılmış ve NP'de UPR yanıtının değerlendirilmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda UPR yolağının hücre içi şaperonlarından Bip/GRP78'in, translasyon başlatıcı faktörlerden PeIF2 α 'nın ve transkripsiyon faktörlerinden CHOP'un ifadenme düzeyleri western blot yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmamızın, daha önceden irdelenmemiş bu alanda, nazal polipozisin fizyopatolojisini aydınlatmak konusunda literatürde önemli bir boşluğu doldurması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için yol gösterici olması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Rinosinüzit

Temel olarak solunum organı olan burun aynı zamanda solunum havasının süzülmesi, temizlenmesi, nemlendirilmesi ve ısıtılmasından sorumludur. Burunun bu fonksiyonları, paranasal sinüsler olarak adlandırılan havalı boşluklar tarafından desteklenmekte ve birlikte adeta tek bir organ gibi görev yapmaktadırlar (13).

Burun ve sinüs boşluklarını döşeyen solunum epiteli inflamatuvar patolojilerden etkilenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu inflamasyonun burun ve paranasal sinüslerde eş zamanlı olduğu gösterilmiş ve rinit ile sinüzit kavramlarının birlikte rinosinüzit olarak ele alınması gerektiği önerilmiştir (8).

Rinosinüzit belirtileri oldukça geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Aile hekimleri, dahiliye uzmanları, çocuk sağlığı uzmanları, göğüs hastalıkları uzmanları ve kulak burun boğaz hastalıkları (KBB) uzmanlarını ilgilendiren ve günlük pratikte sıkça karşılaşılan bir hastalık grubudur. Ancak hastaların çoğunluğu (%87) öncelikle birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurumaktadırlar (14). Hastaların ilk müracaat yerinin çoğunlukla burun endoskopisi ve görüntüleme olanaklarının olmadığı sağlık kuruluşlarına yapılmasından dolayı, rinosinüzit tanısının standartlaştırılması amaçlanmış ve hastalık belirtileri 1995'te Amerika Otolaringoloji Akademisi tarafından majör ve minör belirtiler tanımlanmıştır (14). Aynı belirtiler "Rinosinüzit ve Nazal Polipler

Üzerine Avrupa Durum Raporu" kılavuzlarında da yer almaktadır (Tabo 1) (15-16).

Tablo 1: Rinosinüzit belirtileri.

Majör Belirtiler	Minör Belirtiler
Yüz ağrısı, basınç (ek bir majör belirti ile birlikte ise anlamlı)	Baş ağrısı
Yüzde dolgunluk hissi	Ateş
Burun tıkanıklığı	Ağız kokusu
Burun akıntısı / Geniz akıntısı	Yorgunluk
Koku alma bozukluğu, koku alamama	Diş ağrısı
Muayenede burunda iltihabi akıntı	Öksürük
Ateş (ek bir majör belirti ile birlikte ise anlamlı)	Kulak ağrısı / basınç / dolgunluk

Buna göre akut rinosinüzit; fizik muayenede en az birisi burun tıkanıklığı veya burun akıntısı, geniz akıntısı olan ve bununla birlikte majör belirtilerden toplam iki veya daha fazlasının aniden başlaması ile seyreden ve 12 haftadan önce tamamen düzelme gösteren klinik bir süreçtir. Bu şikayetler beş günden sonra ilerleme gösterir ya da iyileşmesi 10 günden uzun sürerse "akut post viral rinosinüzit", aksi halde "akut viral rinosinüzit" ya da "soğuk algınlığı" olarak isimlendirilir. Eğer bu şikayetler 12 haftadan uzun sürerse artık bu durum "kronik

rinosinüzit" olarak tanımlanır ve bunlar da kendi aralarında polipli ve polipsiz kronik rinosinüzitler olarak sınıflandırılmaktadırlar (16).

Son yayınlanan "Rinosinüzit ve Nazal Polipler Üzerine Avrupa Durum Raporu"nda [European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 (EPOS 2012)] rinosinüzit tanısının endoskopi yada tomografi bulguları ile desteklenmesi gerektiği önerilmiştir (16).

Buna göre; endoskopik olarak poliplerin izlenmesi, başlıca orta meadan olmak üzere iltihaplı akıntının görülmesi, başlıca orta meada olan ödem yada mukozal tıkanıklığın tespit edilmesi veya paranazal sinüs tomografisinde osteomeatal komplekste yada sinüslerde mukoza değişikliklerinin izlenmesi gerekmektedir (16) (Tablo 2).

Tablo 2 :Rinosinüzitin endoskopik ve radyolojik bulguları.

Rinosinüzitin endoskopik bulguları	Rinosinüzitin radyolojik bulguları
Nazal poliplerin izlenmesi	Osteomeatal komplekste mukoza değişiklikleri
İltihaplı akıntı	Paranazal sinüslerde mukoza değişiklikleri
Ödem	
Mukozal tıkanıklık	

Rinosinüzit temelde inflamatuvar olayların yol açtığı klinik durumun ortak sonucudur. Bu inflamasyona yol açan hastaya bağlı ve hastaya bağlı olmayan

(evresel) bir çok etken bulunmaktadır. Rinosinüzit gelişimini tetikleyen etkenler Tablo 3'te özetlenmiştir (17).

Tablo 3: Rinosinüzit gelişimini tetikleyeni etkenler.

Çevresel etkenler	Mikroorganizmalar
	Travma
	Hava kirliliği
	Sigara ve tütün ürünleri kullanımı
	Barotravma
Anatomik etkenler	Konka bülloza
	Septum deviasyonu
	Mukosilier bozukluk
	Doğumsal bozukluklar (Koanal atrezi, yarık damak)
Sistemik hastalıklar	Alerji, atopi, astım
	Gastroözofageal reflü
	Genetik hastalıklar (Kistik fibrozis vb.)
	Bağışıklık yetmezliği (kalıtsal, edinsel)

Rinosinüzit doğru teğhis ve tedavi edilmediği takdirde, hayat kalitesini oldukça olumsuz etkileyen ve kronikleşebilen bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun %16'sında (30 milyon kişi) rinosinüzit belirtileri görüldüğü tahmin edilmektedir (18). Bu nedenle önemli bir halk sağlığı problemidir.

Nazal Polipozis

Tanım ve Tarihçe

Nazal polipozis, sinonazal mukozanın kronik inflamasyonu sonucunda gelişen mukoza kitleleri (polip) ile karakterize bir hastalıktır (2). Polipler histopatolojik olarak epitel hücreleri, fibroblastlar ile eozinofiller, makrofajlar ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinden oluşmaktadır (3). Bu oluşumların burun boşluğu ve paranazal sinüsler içerisinde çeşitli yönlerde doğru uzanımı sonucu oluşan burun tıkanıklığı, burun ve geniz akıntısı, yüzde dolgunluk hissi ve koku alma bozuklukları gibi klinik belirtilere yol açmaktadır (4).

Nazal polipozisin geçmişi MÖ 2000 öncesine, antik Mısır'a kadar uzanmaktadır. Mısırlılarda nazal polip için "burundan aşağı sarkan üzümler" ifadesi kullanılmıştır. Bir kral mezarında bulunan papirüste nazal poliplerin tedavi edildiğine dair buluntuya rastlanmıştır (19). Hipokrat (MÖ 460-370) nazal polipleri tanımlamış ve polipleri uzaklaştırmak için sünger ve halka kullanmıştır. Ayrıca içi boş bir tüp yoluyla sıcak demir kullanarak koterizasyon yapmıştır (20). Paulus (MÖ 625–690) nazal poliplere ağız ve damak yolu ile ulaşım yöntemini uygulamıştır (21). Celsus (MS 1. yüzyıl) keskin bir neşter ile polipleri kesip, bir halka ile toplamış, sonrasında kanama kontrolü için tiftik kumaş ile tampon uygulamıştır (21). Roma İmparatorluğu zamanında birçok hekim tarafından polip tedavisinde koterizasyon, ilaç tedavileri ve bazı yakıcı maddeler denenmiştir (21). İbn-i Sina (MS 980–1037) nazal polipleri burundaki kümeler veya hemoroidler olarak tarif etmiş ve bugünkü kullanılan bıçaklara benzer aletler kullanarak polipleri keserek çıkarmıştır. Ünlü Arap cerrahlardan Ebu Kasım (MS 1013–

1106) da koter kullanmış ve çengelle polipi öne çekip makasla kökünden kesmeye çalışmış ve sonrasında burunu sirke ile yıkamıştır (20).

Türk tıp literatüründe nazal polipten ilk defa Şerafettin Sabuncuoğlu'nun (MS 1385-1468) Cerrahiyyetül-Haniyye isimli kitabında söz edilmiştir (22).

Ondokuzuncu yüzyıl ortalarına kadar nazal poliplerin tedavisine yönelik yapılan ameliyatlar aslında çok tatmin edici değildi. Çünkü hem ağrılıydı hem de cerrahın neredeyse görsel kontrol imkanı hiç yoktu. Kokainin burun cerrahi anesteziinde 1884 yılında Carl Koller tarafından kullanıma sokulmasından sonra daha az ağrılı ameliyatlar başlamıştır (23).

Yirminci yüzyıl başında Hirschman burun boşluğu ve nazofarinkste daha iyi bir görüş sağlamak için 4 mm'lik bir sistoskop kullanması, Hopkins'in fiberoptik teknolojisini geliştirmesi ve Messerklinger'in sistemik burun endoskopi tekniğini uygulaması ile NP tanı ve tedavisinde ilerlemeler daha da hızlanmıştır (24-25).

Günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile birlikte ilaç sanayisinin gelişmesi, anestezi tekniklerindeki ilerlemeler, bilgisayar destekli görüntüleme ve ameliyat yöntemlerinin kullanıma girmesi, değişik açı ve ebatlardaki endoskopların geliştirilmesi, mikrobebriderin kullanılması gibi gelişmeler neticesinde NP'nin tanı ve tedavisi konusunda büyük aşama kat edilmiştir (25).

Anatomik Köken

Nazal polipler paranazal sinüslerin herhangi birinin yada doğrudan burun boşluğu mukozasından köken alabilirler. Tek taraflı, bir tane yada az sayıda sınırlı

poliplere rastlanabileceği gibi, polipler sıklıkla her iki burun boşluğu ve paranasal sinüsleri yaygın biçimde tutmakta ve nazal polipozis denilen klinik duruma neden olmaktadır. Poliplerin anatomik kökeninin ve yaygınlığının bilinmesi tedavi yaklaşımı ve takipler açısından son derece önemlidir.

Nazal polipoziste poliplerin büyük çoğunluğu osteomeatal kompleksi meydana getiren unsinat, orta konka, etmoid bulla, frontal reses, etmoid infundibulum ile suprabullar ve retrobullar resesten köken almaktadır. Bu bölge özellikle inflamatuvar patolojilerde anatomik boşlukların daraldığı ve mukoza temas noktalarının olduğu bölgelerdir. Soluk alma sırasında havanın bu bölgelerden geçişi yoğun reaksiyona yol açmakta ve poliplerin gelişimine zemin hazırlamaktadır (26).

Alerjik-atopik hastalarda, astımlı ve steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) duyarlılığı (Samter Triadı) olan hastalarda nazal poliplerin osteomeatal bölgenin dışında orta konkanın medialinden, septumdan, etmoid çatıdan, üst konkadan, üst meatustan, sfenoetmoid resesten ve alt konkadan dahi gelişebileceği gösterilmiştir (26).

Polipler paranasal sinüslerin içine yayılabilmektedirler, ancak sinüs içinden köken almaları nadirdir. Bu durum sıklıkla mukosiliyer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülmektedir. Kistik fibrozis, siliyer diskinezi, cerrahi yada travma geçirmiş hastalarda poliplerin sinüsler içerisinden de kaynaklanabildiği gösterilmiştir (26).

Histoloji

Solunum epiteli ektoderm kökenlidir ve Schneiderian membranı olarak da bilinir. Normal sinonazal mukozada 4 tip hücre bulunmaktadır. Bunlar; silyalı silindirik veya kübik hücreler, bunların aralarında yerleşmiş goblet hücreleri, silyasız mikrovilluslu silindirik hücreler ve bazal hücrelerdir. Silindirik hücreler goblet hücrelerine göre 5 kat fazladır. Aralarda metaplazik kübik yada yassı epitel görülebilmektedir. Epitel hücreleri kollajen lifleriyle alttaki bazal membrana sıkıca bağlıdır. Burun boşluğuna göre paranazal sinüslerdeki lamina propria daha incedir. Üst konkalar, septumun üst kısımları, orta konkanın üst medial kısımları ve burun çatısında koku almayı sağlayan koku duyu hücreleri (olfaktör nöroepitel) yerleşmiştir. Epitelyal hücreler goblet hücrelerinin salgıladığı mukus ile kaplıdır.

Bazal membranın altına submukoza adı verilmektedir. Submukozada yaygın seromüsinöz bezler, minör tükürük bezleri, kan damarları, sinir uçları ve lenfoid hücreler yer almaktadır. Lenfoid hücreler burada kapsülsüz gruplar oluşturarak "Nasal associated lymphoid tissue (NALT)" adı verilen dokuyu meydana getirirler. NALT yoğunluğu inflamasyonda belirgin olarak artmaktadır.

Nazal polipler histolojik olarak etiyojisine, baskın hücresel tipine ve stromal görünüşüne göre sınıflandırılmaktadırlar. Çoğu polipler çevre dokularla kıyaslandığında daha düz, ödemli ve soluk renkli bir yapıya sahiptir. Çoğunlukla kaynaklandığı mukozaya bir sap ile bağlıdır. Alerjik fungal rinosinüzit (AFRS), Samter ve kistik fibrozis'li hastalarda görülen polipler koyu bir mukus tabakası ile sarılmışlardır.

Nazal polipoziste, normal mukozaya göre epitel hücrelerinde, submukozada, inflamatuvar hücrelerde ve hatta bazen alttaki kemik dokuda dahi histolojik değişiklikler olmaktadır. Histolojik olarak polipler solunum epiteli ile döşeli, altta bazal membranı olan, ödemli ve inflamatuvar hücrelerden zengin bir stromaya sahip değişken kalınlıktaki dokulardır.

Ödematöz ve eozinofilik polipler, alerjik polip olarak da bilinen ve en çok karşılaşılan poliplerdir. Bunlarda doku eozinofilisi ile karakterize bir inflamasyon söz konusudur. Kronik inflamatuvar polipler -fibroinflamatuvar polipler olarak da bilinir- nazal poliplerin %10'luk kısmını meydana getirmektedir (27). Bu tür poliplerde yumuşak doku neoplazmını andıran bir miyofibroblastik gelişim izlenmektedir. Adenomatoid polipler ise diğerlerine göre daha da nadir görülen ve sınıflandırmaya en son alınan poliplerdir. Bu poliplerde histolojik olarak seromüsinöz bez hipertrofisi mevcuttur. Respiratuvar epitelyal hamartomlar ve seromüsinöz hamartomlar ile ilişkilendirilmişlerdir (27).

Etiyopatogenez

Nazal polipozis, kronik rinosinüzit zemininde sinonazal mukozanın kronik inflamasyonu sonucunda ortaya çıkan ve birçok patoloji ile ilişki gösteren, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır.

Geçmişte oluşum mekanizmaları hakkında birçok teori öne sürülmüştür. Bernoulli prensibi etkisi ile etmoid mukozanın burun boşluğuna doğru çekilmesi, polisakkarid değişikliklerine ve vazomotor dengesizliklere bağlı polip oluşumu teorileri artık günümüzde geçerli olmadığı saptanmıştır (28).

Mikroorganizmalar

Virüsler, bakteriler ve mantarlar NP etiyopatogenezinde önemli roller üstlenmektedirler.

Virüs Enfeksiyonları

Virüsler, DNA veya RNA şeklinde nükleik asit molekülü içeren kapsüllü yada kapsülsüz olabilen mikroorganizmalardır. Virüslerin yol açtıkları soğuk algınlığının sadece burun boşluğunu değil, bütün paranasal sinüsleri etkileyen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (29). Enfeksiyon sonucu oluşan inflamasyon neticesinde salgılanan yoğun eksuda ve müsin sinüsler içinde birikmektedir. Virüslerin ayrıca kronik sinüzit gelişmesinde de zemin oluşturduğu bildirilmiştir.

Virüslerin NP'ye neden olabileceği ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Virüs enfeksiyonunun inflamasyona yol açtığı, virüsün sinüslerde uzun süre kalması sonucunda antijenik uyarı oluşturduğu ve sonucunda NP gelişebileceği düşünülmüştür. Ancak DNA hibridizasyon testleri ile yapılan çalışmalar sonucunda bu teorinin geçersiz olduğu, ancak virüslerin erken dönemde polip oluşumu üzerine bir miktar etkili olabilecekleri sonucuna varılmıştır (30).

Bakteri Enfeksiyonları

Bakteriler tek hücreli, merkezinde genom içeren bir çekirdeği ve sitoplazma içinde organelleri olan canlılardır. Hücre duvarı, silya ve kamçı gibi yapılara sahip olabilen bakterilerin birçok enfeksiyon hastalığının da sebebi olduğu bilinmektedir.

Nazal polipozis mikrobiyolojisi ile ilgili birçok bakteriyel etken araştırılmıştır. Bu çalışmalarda kültürlerde en sık tespit edilen bakteriler; Haemophilus influenzae, Peptostreptococcus türleri, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, alfa-hemolitik streptokoklar ve koagülaz negatif stafilokoklardır (31).

Stafilokokların ürettikleri enterotoksinler direkt T-Hücre yanıtına yol açmakta ve bulara bu nedenle "Süperantijen" adı verilmektedir. Süperantijenlerin TH-1 yanıtını baskılayıp immün cevabı TH-2 yönüne kaydırıldığı ve bu sayede eozinik inflamasyon ile sonuçlanacak olan inflamatuvar yanıtı tetiklediği tespit edilmiştir. Bundan yola çıkılarak NP patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmüş ve "Süperantijen Teorisi" gündeme gelmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda NP'de olguların ancak yarısında süperantijen etkileri gösterilebilmiştir. Bu sebeple süperantijenlerin NP'de etiyolojik nedenden çok hastalık şekillendirici etkileri üzerinde durulmaktadır (31).

Bakteriler NP etiyopatogeneze sıklıkla biyofilm oluşturarak katkıda bulunmaktadırlar. Biyofilm, mikroorganizmaların birbirlerine veya bir yüzeye tutunarak oluşturdukları kümelerdir. Bakterilerin %99'u biyofilm içinde bulunmaktadırlar (32). Oluşturdukları organize yapı konakçı savunma mekanizmalarına karşı daha dirençli olmalarını sağlamaktadır (33). İnsanlar üzerinde çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler. İdrar yolu enfeksiyonları, diş enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonları, akciğer enfeksiyonları, sepsis, endokardit gibi enfeksiyonların etiyopatogenezinde biyofilmlerin rolü olduğu gösterilmiştir (34).

Biyofilmler çeşitli mekanizmalar ile enfeksiyona yol açmaktadırlar. Bunlar; biyofilmlerden hücre çökeltilerinin ayrılması ile enfeksiyona yol açması, endotoksin üretimi ve konakçı bağışıklık sistemine karşı dirençli mikroorganizma nesillerinin geliştirilmesi olarak özetlenebilir (34).

Kronik rinosinüzitli ve NP'li hastalarda yapılan çalışmalarda biyofilmler sıklıkla tespit edilmişlerdir. Bu olgularda nazal polipozisin daha kötü seyirli geçtiğini ve tedavi sonrası nükslerin daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar olsa da NP'nin etiyopatogenezini doğrudan biyofilmlere bağlayan bir kanıt henüz bulunamamıştır (16, 35).

Mantarlar

Mantarlar hücre zarı yapısına sahip (ökaryotik) mikroorganizmalar olup doğada maya veya küf şeklinde bulunmaktadırlar. Sporlar oluşturarak olumsuz çevre şartlarında yaşam şanslarını arttırmaktadırlar. Mantar gelişimi için en önemli faktör, ortam sıcaklığı ve nemdir. Atmosferde ve solunan havada yoğun olarak bulunmaktadırlar (36). Patojen türler insanda dokuları invaze ederek, alerjik yanıt oluşturarak veya toksin üreterek hastalık yapmaktadır (37).

Mantarların solunum yolunda IgE aracılığı ile alerjik yanıt oluşturdıkları yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Fakat diğer solunumsal alerjenlerin aksine mantar antijenleri, tip 3 ve tip 4 immün reaksiyonlara da yol açabilmektedirler (38).

Nazal polip hastalarının %40'ında *Candida Albicans*'a karşı pozitif deri testi bulunmuştur. Ancak kültür ve yeni inceleme yöntemleri ile mukus örnekleri

incelendiğinde kronik rinosinüzitli hastalarda %96, sağlıklı kontrol grubunda %100 oranında mantar gözlenmiştir. Bu durum, burun ve paranasal sinüslerde normalde de mantarların bulunduğunu göstermektedir (39).

Alerjik Fungal Rinosinüzit (AFRS)

Alerjik fungal rinosinüzit; kronik rinosinüzitten klinik, radyolojik, patolojik ve immünolojik olarak ayrı bir karaktere sahip olan ve mantarlara bağlı olarak gelişen bir klinik durumdur.

Solunum sırasında mantarlarla karşılaşan atopik bünyelerde erken dönemde antijenik uyarı oluşmaktadır, sonrasında gelişen tip 1 (IgE) ve tip 3 (immün kompleks) aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucunda eozinofilik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Bu yanıt sinüs ostium tıkanıklığı yaparak, mantar gelişimi için sinüslerde ideal bir ortam yaratmaktadır. Alerjik müsin artışı ile kısır döngüye giren bu klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, AFRS etiopatogenezinde mantar elemanlarına karşı oluşan alerjinin rolü açıkça ortaya konmuştur (40-42).

Alerjik fungal rinosinüzitte asıl klinik tablodan mantarların invazyonu yada doku hasarı değil, mantar antijenlerine karşı konakta oluşan alerjik yanıt sorumludur. Bu nedenle tedavi prensibi temel olarak hastanın mantar yükünün cerrahi ve ilaç tedavisi ile azaltılıp ardından steroidlerle alerjik reaksiyonun tedavisinin yapılmasıdır.

Eozinofilik Fungal Rinosinüzit (Alerjik Olmayan Fungal Rinosinüzit)

Kronik rinosinüzitli hastalarda etiyopatogenezi araştırmak için endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan 101 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada eozinofilik inflamasyon saptanan hastalardan mantar kültürleri gönderilmiş ve sonuç olarak hastaların %93'ünde mantar üremesi saptanmıştır (43). Bu durum mantarların alerjik reaksiyona neden olmadan da eozinofilik inflamasyona yol açtığını göstermiş ve eozinofilik fungal rinosinüzit (alerjik olmayan fungal rinosinüzit) olarak tanımlanmıştır.

Alerji

Nazal polipozisli hastaların büyük kısmında alerjik rinit belirtileri mevcuttur. Polipli hastaların mukozalarında eozinofil hakimiyeti olan inflamasyonun tespit edilmesi nazal polip etiyolojisinde alerjinin rolü olabileceğini gündeme getirmiştir.

Yapılan çalışmalar NP'de alerji görülme sıklığının %10-64 arasında olduğunu göstermiştir. Alerjik hastalarda ise nazal polipozis görülme sıklığı %5'ten azdır (44). NP'li hastaların deri testlerinde pozitif olma oranının alerjik hastalarda normal popülasyona göre daha fazla olmadığı tespit edilmiştir. Polip sıvısında yüksek miktarda IgE bulunmasına rağmen alerjik olan ve olmayan polipli olgular arasında anlamlı bir fark yoktur (44).

Sonuç olarak, AFRS dışındaki alerjik durumlar nazal polipoziste etiyolojik bir faktörden çok, komorbidite ilişkisi şeklinde rol oynamaktadır (45).

Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık

Nazal polipozisli hastalarda %14 pozitif aile öyküsü tespit edilmiştir (46). Bu hastaların da en az yarısında ailede en az bir bireyde NP vardır. HLA A1 ve B8 antijenleri ile NP ve astım arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (46). G5810 mutasyonu olan bireylerde NP'nin daha sık olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan NP'de 8. kromozom uzun kolunda birtakım değişiklikler tespit edilmiştir. Paranasal mukoza ve nazal poliplerdeki inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde HLA-DR (insan lökosit antijen-DR) bulunmaktadır. HLA-DR7-DQA1-0202 ve HLA-DQB1-0202 haplotipi bulunan insanlar, nazal polip gelişimi için iki veya üç kat yüksek riske sahiptirler. Bununla birlikte HLA-A74 ve nazal polipler arasında anlamlı bir ilişki de mevcuttur (47-48).

Klinik olarak nazal polipozis ile ilişkili bazı hastalıklar bulunmaktadır. Bunların bir kısmında sadece komorbidite ilişkisi mevcut iken bazılarında ise genetik yatkınlıktan söz edilmektedir. Bunlar: Astım, Samter triadı, kistik fibrozis, Churg-Strauss sendromu, primer silyer diskinezi, Young sendromu ve Woakes sendromudur (48).

Astım

Astım alt solunum yollarının daralması ve geriye dönüşümlü bronş spazmı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Erişkin nüfusun %5'ini etkilemektedir (49). Burun ve bronş mukozası pek çok açıdan benzerlik gösterir. Rinitli hastalarda sıklıkla spesifik olmayan bir bronş aşırı uyarımı söz konusudur.

Sinonazal polipli hastaların mukozalarının histolojisi astımlıların bronş mukozalarındaki değişikliklere benzemektedir. Bu hastalarda mukozada bazal membran kalınlaşması ve epitelyal dökülme tespit edilmiştir. Nazal polip gelişimi ile astım gelişimi arasında ortak bazı mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Nitekim nazal polipli hastaların %40'ında astım görülmektedir. Ayrıca astımlı nazal polipozis hastalarında NP'ye yönelik yapılan cerrahi sonrasında %20-90 arası olguda astım semptomlarında rahatlama olmaktadır (49).

Samter Triadı (Fernand Vidal Hastalığı)

Nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığı ile karakterize bir sendromdur. İlk kez 1922'de Vidal ve arkadaşları tarafından ortaya atılsa da ancak 1968 yılında Samter ve Beers tarafından tanımlanmıştır (50-51).

Patogenezinde; aspirin tarafından baskılanan araşidonik asit metabolizmasındaki COX-1 enzimi eksikliği sonucunda 5-lipooksijenaz yolunun etkin hale geçmesi suçlanmaktadır (51). Böylece prostaglandin E2 azalmakta ve lökotrienler artmaktadır. Hem lökotrienlerin inflamatuvar etkisi, hem de PGE2'nin antiinflamatuvar etkisinin azalması sonucunda tüm mukoza yüzeylerinde reaktivite oluşmaktadır.

Samter triadı; klinik olarak 30-40 yaşlarda soğuk algınlığı sonrası ortaya çıkmaktadır. Genel toplumda görülme sıklığı %0,6; astımlılarda %4,3; NP'li hastalarda ise %14-22 olduğu gösterilmiştir (52). Belirtiler genel olarak burun tıkanıklığı, burun akıntısı, geniz akıntısı ve koku alma güçlüğüdür. Bu hastaların yaklaşık %15'i aspirin duyarlılığı olduğundan habersizdir (49). Tedavisinde

hastalık ciddiyetine göre topikal veya sistemik steroidler kullanılmaktadır. Bu hastalar tedaviye dirençli olup sık nüksler nedeni ile tekrarlayan cerrahiler gerekebilmektedir.

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 (53-54). Klor kanalı işlev bozukluğu sonucu salgı bezleri ve solunum epitelindeki hücrelerde işlev bozukluğu oluşmaktadır (55). Kistik fibroziste NP görülme sıklığı %6-43 arası değişmektedir (56). Bu hastalarda artmış mukus akışkanlığı neticesinde mukosilier 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 mukosilier aktivite sonucunda patojen bakteri kümelenmesi oluşmaktadır (57). Bütün bunlar polip oluşumuna zemin hazırlamaktadırlar. Kistik fibroziste gelişen polip dokularında, inflamatuvar hücre infiltrasyonu dışında, daha ince bir bazal membran ve belirgin artış gösteren mûsin dikkati çekmektedir.

Primer Siliyer Diskinezi

İmmotil silya sendromu olarak da bilinen, solunum epiteli mikrotübüler yapısındaki dynein kolunda meydana gelen işlev bozukluğu sonucu gelişen siliyer fonksiyon bozukluğudur. Görülme sıklığı 1/16000'dir (58). 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 sendromunda; sinüzit, bronşiektazi ve situs invertustan oluşan bir tablo izlenmektedir. Tekrarlayan orta kulak iltihabı ve NP sıklıkla bu hastalığa eşlik etmektedir (59).

Churg-Strauss Sendromu (CSS)

CSS granüloamatöz alerjik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Atopi, astım ve eozinofili ile seyreden sistemik nekrotizan vaskülit şeklinde karakterizedir. Bu hastaların yaklaşık %34'ünde nazal polip ile karşılaşmaktadır (60). Polip dokusu incelendiğinde; dev hücrelerin toplandığı granülomlar, yoğun fibrinoid değışiklikler ve eozinofilik eksuda şeklinde doku değışiklikleri görülmüştür.

Young Sendromu

Young tarafından 1970 yılında; tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, azospermi ve NP ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Solunum yolu hastalıkları ve bronşiektazi ile ilişkili olabilen şiddetli kronik sinüziti kapsamaktadır. Hastalarda, terde klorür testi ve pankreas fonksiyonları normal olduğundan, kistik fibrozis dışlanmaktadır. Silya yapısı normaldir. Azospermi epididimis tıkanıklığına bağlıdır. Hastalarda spermatogenez normaldir. Young sendromu görülme sıklığı kistik fibrozis ve Kartagener sendromundan belirgin olarak yüksektir. Erkek kaynaklı kısırlığın %7,4'ünün nedenidir (61-62).

Woakes Sendromu

İlk defa İngiliz Edward Woakes tarafından 1885 yılında tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçişli, özellikle genç hastalarda görülen NP, nekrotizan etmoidit ve burun kökünde genişleme ile karakterizedir. Ayırıcı tanıda sifiliz ve kistik fibrozis düşünülmelidir (58).

Kimyasal Mediatörler

Nazal polipoziste inflamatuvar bir reaksiyon açıkça görülebilmektedir. NP dokusunda izlenen lenfosit artışı, eozinofili ve lamina propriadaki ödem inflamatuvar bir sürecin olduğunun göstergesidir. Bu inflamasyonun enfeksiyöz, immünolojik ve genetik bir çok faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir (63).

Kronik rinosinüzitlerde inflamasyon Th1 lenfositlerin artışı ile beraber yüksek IFN- γ ve TGF- β içeriyorsa klinik durum polipsiz kronik sinüzit lehine, Th2 lenfositlerin artışı ile beraber yüksek IL-5 ve Ig-E seviyeleri ile beraber seyrediyorsa klinik durum polipli kronik sinüzit tarafına ilerlemektedir (64).

Nazal polipli kronik sinüzit hastalarında eozinofiller, IL-5 ile oluşan apoptozis baskılanması sonucunda sağ kalımlarını arttırarak, aktive olurlar (65). Aktive olan eozinofiller, eozinofil spesifik yapışma reseptörleri ve eotaksin gibi kemoreseptörlerle dokuda toplanırlar (66). Bu sitokinler ve eozinofilik inflamasyon B ve T lenfositleri doğrudan uyarıp Ig-E üretiminin artışına yol açmaktadır (67).

Nazal polipoziste polip dokusuna eozinofil ve lenfosit göçü bu inflamatuvar hücrelerin burun mukozasındaki reseptörlerine bağlanması ile başlar. TNF- α ,

fibroblastlar ve inflamatuvar hücrelerde VCAM-1 ve NF-KB gibi hücre yapışması ile ilgili proteinlerin ifadenmesini arttırarak inflamatuvar hücrelerin göçünde rol oynamaktadır. TNF- α molekülünün artması, hem inflamatuvar hücreler üzerindeki integrinlerin hem de karşı reseptörlerin ifadenmelerini arttırarak hücre göçüne neden olmaktadır (68). Nazal polipli kronik sinüzit hastalarında ödem oluşumu ile birlikte, TGF- β 1 azalmasına paralel olarak doku matriks metalloproteinazlarından MMP- 7 ve MMP- 9 seviyelerinde artış ve doku metalloproteaz inhibitör (TIMP- 1) seviyelerinde azalma görülmektedir. İnflamatuvar hücre göçünden sonra bu hücreler tarafından salınan MBP, sodyum kanalları üzerine etki ederek hücreden dokular arası boşluğa sıvı geçişine, böylelikle ödemli doku oluşumuna yol açmaktadır (69).

Nazal polip dokusunda belirgin bir mast hücre degranülasyonu izlenmektedir. NP dokusundaki sıvılarda serbest histamin miktarının diğer dokular ile kıyaslandığında oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir (70). TGF- β , güçlü bir fibrojen büyüme faktörüdür ve NP'de arttığı tespit edilmiştir. TGF- β hücre dışı matriks yapımını uyarır ve fibroblastlar için de bir uyarandır. Ancak, IL-5 sentezini azaltmakta ve eozinofiller üzerindeki IL-5 ile GM-CSF'nin apoptozis baskılayıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (71). Bu da NP'de kimyasal mediatörlerin oldukça kompleks bir mekanizma ile etki ettiğini göstermektedir.

TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein-1 α , TGF- β 1/2/3 ve TGF- α ifadenmelerinin NP'de normal burun mukozasından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Havayolu remodelinginde bu sitokinlerin rolleri olduğu düşünülmektedir. TGF- β , epitel hücreleri ve fibroblastlardaki değişime ve

VEGF'nin yapımına öncülük ederek, NP patogenezeine katkı sağlamaktadır. Nazal polip dokusu üzerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, TGF- β 1'in hücre dışı matrikse bağlandığını ve burada inaktif formda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bir diğer büyüme faktörü olan epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörleri de, NP epitel hücrelerinde bulunmaktadır. NP'li hastalarda burun mukoza damarlarında VCAM-1 üretimi artmıştır. Böylece eozinofillerin dokuya göçü kolaylaşmaktadır (72).

Nazal polip dokusuna eozinofil göçü sonrası, bu hücrelerden eozinofil peroksidaz, eozinofil derive nörotoksin, MBP ve ECP gibi moleküller salgılanmaktadır. Bu araçlar epitel hasarı, damarlanma, stromal fibrozis gibi histolojik değişikliklere yol açarlar. Epitel hücrelerinde meydana gelen hasar sonrasında Na Emilimi ile Cl salınımı bozulur ve NP dokusundaki yoğun doku ödemi oluşur (73). Bu hasar sonucunda mikroorganizmaların yaşaması ve enfeksiyon gelişimi için de uygun bir ortam oluşur (74). Eozinofillerden salınan eotaksin, nötral proteaz, MMP ve üreaz, plazminojen aktivatör gibi araçlar da hücre dışı matriks ve bazal membran hasarına yol açarak doku hasarına ilave katkıda bulunmaktadır (75).

NP etiopatogenezinde rol alan diğer bir inflamatuvar hücre grubu mast hücreleridir. GM-CSF, IL-6 ve IL-8 artışı sonucu mast hücre kemotaksisi ve uyarımı oluşmaktadır (70). Sonuçta uyarılmış olan mast hücrelerinden yoğun bir degranülasyon meydana gelmekte ve birçok aracı molekül açığa çıkmaktadır. Bunların başlıcaları; histamin, heparin, triptaz, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-

CSF ve TNF- β 'dir (76). Polip içerisinde degranüle olmuş veya olmamış mast hücrelerinin dağılımı değişkendir. Degranüle olmuş mast hücreleri sıklıkla daha derin stromal kısımda bulunur. Nazal poliplerin sap kısmı apeks kısmına göre daha fazla mast hücresi ve degranüle olmuş mast hücresi içermektedir (77).

Tablo 4: NP etiyopatogenezinde rol alan kimyasal mediatörler (78-80).

Büyüme Faktörleri	• Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) • Tümör nekroz faktör (TNF-α, TNF-β) • Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) • Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) • İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) • Dönüştürücü büyüme faktörleri α-1 ve α-2 (TGF α-1 ve α-2) • Keratinosit kaynaklı büyüme faktörü
Hücre Yapışma Molekülleri	• Vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) • Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) • p-selektin • e-selektin
İnterlökinler	• IL-1β, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-13, IL-16

Diğer Sitokinler

- Histamin
- Eotaksin
- Interferon- γ (IFN- γ)
- RANTES
- Matriks metalloproteinazlar (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9)
- Ig E
- Ökaryotik transkripsiyon nükleer faktör kappa-B (NF-kappa B)

Tanı ve Evreleme

Nazal polipoziste tanı koymak için sıklıkla fizik muayene yeterli olabilmektedir. Yaygın polipoziste genellikle anterior rinoskopide dahi polipler rahatlıkla görülebilmektedir. Ancak tüm hastalara mutlaka burun endoskopisi yapılmalıdır. Endoskopide özellikle orta meada karakteristik polip görünümü tanı koydurucudur (Şekil 1).



Şekil 1: Yaygın nazal polipozisli bir bireye ait sağ burun endoskopisi bulguları izlenmektedir. Burun boşluğu tamamen poliplerle doludur. Hava geçişi kısıtlıdır. Anatomik yapılar net değerlendirilememektedir.

Muayene ile görülemeyen polipler için görüntüleme yöntemlerini kullanmak gerekmektedir. Bu amaçla günümüzde en sık ince ve çok kesitli paranazal sinüs bilgisayarlı tomografileri (BT) tercih edilmektedir. BT, paranazal sinüsler, burun boşluğu ve çevre yapıları net olarak değerlendirmeye olanak sağlar ve hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi verir (Şekil 2). Geleneksel radyografiler geçmişte kullanılmış olsa da günümüzde tanısal değeri olmadığından kullanılmamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ise tanıdan ziyade daha çok NP ayırıcı tanısında yararlanılan görüntüleme yöntemleridir. Özellikle bakteri ve mantar sinüziti ayırımı ile inflamasyon ve tümör ayırımında BT'ye üstünlük sağlar (81-82).



Şekil 2: Bir nazal polipozis olgusunun paranazal sinüs tomografi kesiti. Tüm paranazal sinüsler ve burun boşluğunu dolduran yaygın polipler izlenmektedir.

Hastaların şikayetlerine göre geliştirilmiş, belirti skorları baz alınarak hesaplanan klinik evreleme sistemleri mevcuttur (Tablo 5). Ancak hastalara

şikayetlerinin ve bunların şiddetinin sorgulanmasını temel alan bu anket sistemlerinin hiç biri NP'ye özgün değildir ve tüm sinonazal hastalıklarda bu belirtiler değişik şiddetlerde tespit edilebilir. Ayrıca belirti skorları ile hastalığın yaygınlığı bir çok zaman uyumlu olmamaktadır. Anketler subjektif olduğundan hastalar arasında karşılaştırma yapmak zordur. Bu nedenle hayat kalitesini ölçen sistemlerin yerine daha çok hastalığa yönelik anketler geliştirilmiştir. Bu amaçla en sık kullanılan sistem Görsel analog skala (VAS)'tır. Hastalar burun tıkanıklığı, burun ve geniz akıntısı, koku alma bozukluğu, yüzde ağrı ve basınç hissi ve baş ağrısı yönünden sorgulanır. Her belirtinin 1 ile 10 arasında puanlanması istenir ve toplam belirti skoru hesaplanır (83).

Tablo 5: Polipli ve polipsiz rinosinüzitte kullanılan belirti değerlendirme sistemleri.

• Rhinosinusitis Outcome Measure 31 (RSOM 31) • Rhinosinusitis Disability Index • The Chronic Sinusitis Survey • Rhinitis Symptom Utility Index (RSUI) • RhinoQol • Görsel Analog Skala (VAS) • The sinonasal questionnaire

Nazal polipoziste hastalığın yaygınlığının endoskopik olarak evrenmesi amacıyla da bir takım sistemler önerilmiştir (Tablo 6-7). Endoskopik yöntemde poliplerin orta konka ve orta meaya göre konumu ve yaygınlığı baz alınmaktadır. Konka hacimlerinin hastadan hastaya farklılık göstermesi, poliplerin hacimlerinin

hastaların aldıkları tedaviler sonucu veya çevresel faktörlerle değişebilmesi, endoskopik evrelemenin eksik yönleri olarak karşımıza çıksa da hastalığın yaygınlığı konusunda hekimlere yol gösterici olduğu kesindir. Ancak poliplerin yaygınlığı belirtilerin şiddeti ile uyumlu değildir (84).

Tablo 6: Meltzer ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi (85).

• Evre-0	Endoskopik olarak polip izlenmiyor
• Evre-1	Orta meza ile sınırlı az sayıda polip
• Evre-2	Orta meada yoğun polipler
• Evre-3	Orta meadan taşan polipler
• Evre-4	Burun boşluğunu dolduran polipler

Tablo 7: Hadley ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemi (86).

• Evre-0	Endoskopik olarak polip izlenmiyor
• Evre-1	Orta meada sınırlı polipler
• Evre-2	Polipler orta konka alt hizasını aşmış ancak alt konkaya kadar ulaşmamış
• Evre-3	Polipler alt konkaya kadar ulaşmış ama alt konkanın ortasını geçmemiş
• Evre-4	Polipler alt konkaya kadar ulaşmış ve alt konkanın ortasını geçmiştir
• Evre-5	Burun tabanına kadar ulaşan polipler

Bilgisayarlı tomografi nazal polipoziste tedavi yanıtı ve hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi için sıklıkla tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle hastalığın evrelemesinde de BT'den yararlanılmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş birçok sistem olsa da en sık kullanılan Lund-Mackay sistemidir. Yapılan bir çok çalışma Lund-Mackay skorlarının endoskopik evreler ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Bu sistemde burun boşluğu sağ ve sol olarak ayrı ayrı hesaplanır. Paranasal sinüslerin tomografik olarak opaklaşması temel alınmaktadır. Hafif mukozal kalınlaşma ve şeffaf görünüm 0 puan, kısmi opaklaşma 1 puan ve tamamen opasifikasyon 2 puan olarak değerlendirilir. Ayrıca osteometal kompleks tıkalı değilse 0 puan ve tıkalı ise 2 puan olarak puanlanır. Sonuç olarak 0 ile 24 puan arası bir skor elde edilerek radyolojik evreleme yapılmış olunur (Tablo 8) (87).

Tablo 8: Lund-Mackay radyolojik evreleme sistemi (87).

	Sağ	Sol
Maksiller sinüs		
Ön Etmoid hücreler		
Arka Etmoid hücreler		
Sfenoid sinüs		
Frontal sinüs		
Osteomeatal kompleks		

Tedavi

Nazal polipozis tedavisinde günümüze kadar birçok farklı yaklaşımlar ve cerrahi yöntemler denenmiştir ancak hala uzun dönem başarıyı sağlayan en uygun tedavi konusu tartışmalıdır. NP'de tedavinin temel stratejisi poliplerin ortadan kaldırılması, sinüslerin normal havalanmasının sağlanması, rinosinüzit belirtilerinin düzeltilmesi ve hastalık nüksünün önlenmesi olmalıdır. İlaç tedavisinin temelini topikal ve sistemik steroid tedavisi oluştursa da bunların yanında birçok farklı ajan steroidlere ek yada alternatif tedavi olarak araştırılmaktadır (88).

Steroidler güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır ve NP tedavisinde etkileri kesin olarak gösterilmiştir. Hedef dokuda sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Dokuda T hücre sayısını, inflamatuvar sitokinleri ve damarlardan oluşan kaçağı azaltarak etki gösterirler. Sistemik yada topikal yolla uygulanabilir. Sistemik uygulamanın polipleri küçülttüğü gösterilse de özellikle uzun dönem uygulamalarda ciddi yan etkilerinin olması tedavinin kısıtlayıcı yönüdür (89). Bu nedenle burun içine topikal olarak uygulanan kortikosteroidler daha uzun süreli ve güvenle kullanılabilir. Ancak topikal tedavi özellikle yaygın polipozisli hastalarda yetersiz kalmaktadır (90).

Tablo 9: NP tedavisinde kullanılan steroidler.

Sistemik steroidler	Topikal steroidler
• Betametazon • Budesonid • Deksametazon • Flukortolon • Metilprednizolon • Prednizolon • Parametazon • Triamsinolon	• Beklametazon • Budesonid • Flutikazon • Mometazon • Triamsinolon

Antihistaminiklerin alerjik rinit tedavisinde önemli rolü olsa da NP tedavisinde yeri yoktur. Poliplerin boyutları üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (89).

İzotonik ve hipertonic NaCl solüsyonları yada alkali solüsyonlar ile burun lavajı mukosilier klerens üzerine olumlu etkisinden dolayı kronik rinosinüzitte tercih edilmektedir. NP tedavisinde ise ameliyat sonrasında lokal uygulanan steroidlerle birlikte kullanılması tercih edilmektedir. NP tedavisine yönelik sadece yıkama solüsyonlarının tedavi amacı ile kullanıldığı kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Lökotrien blokörleri son yıllarda özellikle alerjik astımda kullanılan ilaçlardır. Montelukast, Zafirlukast ve Pranlukast LT reseptör blokajı yaparken Zileuton ise LT sentezini baskılayarak etki göstermektedir. Dirençli alerjik rinit tedavisinde antihistaminikler ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Özellikle

Samter'li hastalarda cerrahi sonrası semptomların kontrolü amacı ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Steroidlere göre uzun süreli kullanımı güvenli olan ilaçlar olduğundan steroidlere bir alternatif tedavi düşüncesi ile araştırılmaktadırlar (91). Ancak, özellikle Samter'li ve aspirin duyarlılığı olan hastalarda NP'ye yönelik faydalı etkileri olduğu gösterilen yayınlar olsa da bu konuda kanıt düzeyi 1 olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (92).

Burun içine uygulanan lokal furosemid tedavisinin özellikle ameliyat sonrası dönemde hastalığın kontrolünde başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar vardır. Solunum epitelinde Na ve Cl kanallarının kapatılması yolu ile etki göstermektedir. Daha çok astımlı NP hastalarında tedavide düşünülen bir ilaç grubudur (93). Passali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada topikal furosemid tedavisinin ameliyat sonrası 1-9 yıllık takiplerinde topikal Mometazon furoat'a göre hastalığın kontrolünde daha başarılı olduğu tespit edilmiştir (94). Kroflic ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da ameliyat öncesi inhaler furosemid tedavisinin oral prednizolon tedavisi ile koku alma üzerine etkisi dışında eşit etkinlikte olduğunu gösterilmiştir (95). Ancak bu tedavi ile ilgili özellikle uzun dönemli kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Topikal dekonjestanlar rinosinüzitte sıklıkla belirtilerin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. NP'de ise dekonjestan kullanımı öncesi ve sonrasını karşılaştıran kontrollü çalışmalarda poliplerde hacimsel bir değişikliğe yol açmadığı, sadece alt konkaları küçülttüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçların sürekli kullanımının burun tıkanıklığı ve rinitis medikamentoza gibi durumlara neden

olabileceği bilinmektedir (96). Bu nedenle dekonjestanlar NP tedavisinde tercih edilen ilaçlar değildirler.

Nazal polipozis olgularında sinonazal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Hastada orta meada iltihaplı akıntı, ateş yada rinosinüzit komplikasyonları gibi enfeksiyona dair klinik kanıtların olması durumunda sistemik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Topikal antibiyotiklerin kanıtlanmış bir faydası tespit edilememiştir (97). Antibiyotik tedavisi öncesi kültür almanın ve tedavinin buna göre planlanmasının faydalı olabileceği gösterilmiştir ancak antibiyotiklerin poliplere yönelik etkisi tartışmalıdır (98). NP'de antibiyotik tedavisinin polip boyutlarını ve sayısını azalttığına dair yeterli kanıt elde edilememiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda uzun süreli kullanılan makrolidlerin diğer antibiyotiklerden farklı olarak; bağışıklık sistemini düzenleyici, antiinflamatuvar ve mukolitik etkilerinden dolayı polip boyutlarında bir miktar küçülme sağlayabileceği gösterilmiştir (99).

Antifungal tedaviler sinüslerin invaziv mantar enfeksiyonlarında kullanılmaktadırlar. Ancak son yıllarda NP'de görülen eozinofilik mukusun solunan mantar elemanlarına karşı oluşan bir reaksiyonuna bağlı olabileceği hipotezi öne sürülerek NP'de antifungal tedavi gündeme gelmiştir. Bu amaçla topikal ve sistemik antifungaller araştırılmıştır ancak bu ilaçlar günümüzde uygulama alanı bulmamıştır (100).

Yapılan çalışmalarda kırmızı bibere acı tadını veren kapsaisinin topikal formunun alerjik ve enfeksiyona bağlı olmayan perenial rinitlerde etkili olduğu

gösterilmiştir. Kapsaisin, Substans-P ve birtakım nörokininlerin yol açtığı nörojenik inflamatuvar yanıtı baskılayarak etki etmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada günde 5 kere topikal uygulamanın ameliyat sonrası polip nüksünü azalttığını göstermiştir. Ancak kullanım zorluğu, göz yaşarmasına neden olması, burunda ağrı ve yanmaya yol açması bu ilacın kullanımını sınırlamıştır (101).

Aspirin ve NSAİİ duyarlılığı olan olgularda, hastaların tekrarlayan aspirin uygulamalarına yanıtı azaldığı ve klinik iyileşme bulguları sergilediği gösterilmiştir. Buna dayanarak oral ve topikal lizin aspirin desensitizasyon protokolleri NP tedavisinde gündeme gelmiştir. Ancak bu tedaviye bağlı şiddetli aşırı duyarlılık tepkisi riskinin olması, gastrointestinal yan etkiler ve tedavinin çok uzun süre devam ettirilmesi gerekliliği gibi sebepler günümüzde klinik çalışmalar dışında uygulanabilirliğini kısıtlamıştır (102-103).

Nazal polipozisli hastalarda Ig-E düzeylerinin yüksek olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak, rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan anti Ig-E (Omalizumab) tedavisinin NP'de yararlı olabileceği düşünülmüştür (104). Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda faydalı etkileri gösterilse de Omalizumab'ın yüksek anafilaksi riski, kalp krizi olay riskini artırması, trombositopeni yapabilmesi ve kanser riskini bir miktar arttırabilmesi bu konuda yeterli klinik çalışma yapılabilmesini kısıtlamıştır (105-106).

Nazal polipozisi ilaç tedavisi ile kontrol etmek birçok zaman güç olabilmekte ve bu durumda cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir. Cerrahi, genellikle uygun ve yeterli ilaç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda tercih edilmektedir. Günümüzde NP'nin cerrahi tedavisi endoskopik olarak yapılmaktadır.

Basit bir polipektomiden, nazalizasyon da denilen daha radikal işlemlere kadar bir çok teknik tanımlanmış ve uygulanmaktadır (107). Her yöntemin kendine ait olumlu ve olumsuz yönlerini ifade eden çok sayıda yayın olsa da günümüzde eğilim sağlıklı mukozaların mümkün olduğu kadar korunduğu ve poliplerin mümkün olduğu kadar fazlasının temizlenebildiği uygulamalardır (108). Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın cerrahi öncesi hastalar görüntüleme yöntemleri (BT, MRG) ile mutlaka değerlendirilmelidir. Hastalığın yaygınlığı ve hastanın anatomisi dikkatlice değerlendirilmelidir. Uygun anestezinin seçilmesi ameliyatın başarısı açısından bir başka vazgeçilmez unsurdur. İyi bir ameliyat öncesi hazırlık gibi ameliyat sonrası bakım da cerrahi sonrası nükslerin önlenmesi yada geciktirilmesi için mutlaka gereklidir (109-110).

Endoplazmik Retikulum Stres (ER-Stres)

Endoplazmik retikulum (ER) ökaryotik canlılarda proteinlerin düzenlenmesi ve salınımını sağlayan temel organeldir. Yeni sentezlenen düz proteinler translasyondan sonra ER'ye girerek burada katlanarak üç boyutlu yapıya dönüştürülür ve translasyon sonrası değişikliklere (posttranslasyonel modifikasyon) uğratılarak olgunlaşırlar. Olgulaşan proteinler golgiye gönderilerek ve buradan görev yapacağı yere ulaştırılırlar.

Proteinlerin fizyolojik görevlerini yerine getirebilmeleri için katlanmaları ve üç boyutlu yapılarını oluşturmaları gerekli bir süreçtir. ER'deki katlanmalardan sorumlu proteinler, foldazlar (katlanmayı katalizleyen enzimler ve moleküller) ve şaperonlar (çökelmeyi önleyerek protein katlanmasına yardımcı olan proteinler) olmak üzere iki sınıfta toplanmışlardır. ER, yeni sentezlenmiş ve içine girmiş proteinlerin doğru katlanabilmesini sağlayan oksidatif bir mikroçevreye sahiptir. Bazı koşullarda bu mikroçevre bozulabilmektedir. İnflamatuar uyarılar ve oksidatif stres yanlış katlanmış veya hiç katlanamamış proteinlerin üretilmesine neden olur. Bu proteinler de hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını bozmaktadır. Buna "ER stresi" adı verilmektedir. Proteinlerin katlanma mekanizmaları, uygun bir çevreye, genetik faktörlere ve metabolik duruma bağlıdır (111).

Endoplazmik retikulum stresi hücre içerisinde oluştuktan sonra hücrenin hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için UPR adı verilen katlanmamış protein cevabı (Unfolded Protein Response) sinyal yolları devreye girmektedir. UPR cevabı ER içinde lokalize olan 3 hücre içi protein almaç ile başlatılmaktadır. Bunlar; IRE1 α (inositol gerektiren enzim 1 α), PERK (çift zincirli RNA bağımlı protein kinaz benzeri ER kinaz) ve ATF6 (aktive edici transkripsiyon faktör 6)'dır. Bu transmembran proteinler yanlış katlanmış proteinleri algılayarak sinyali ER içerisine taşırlar (11).

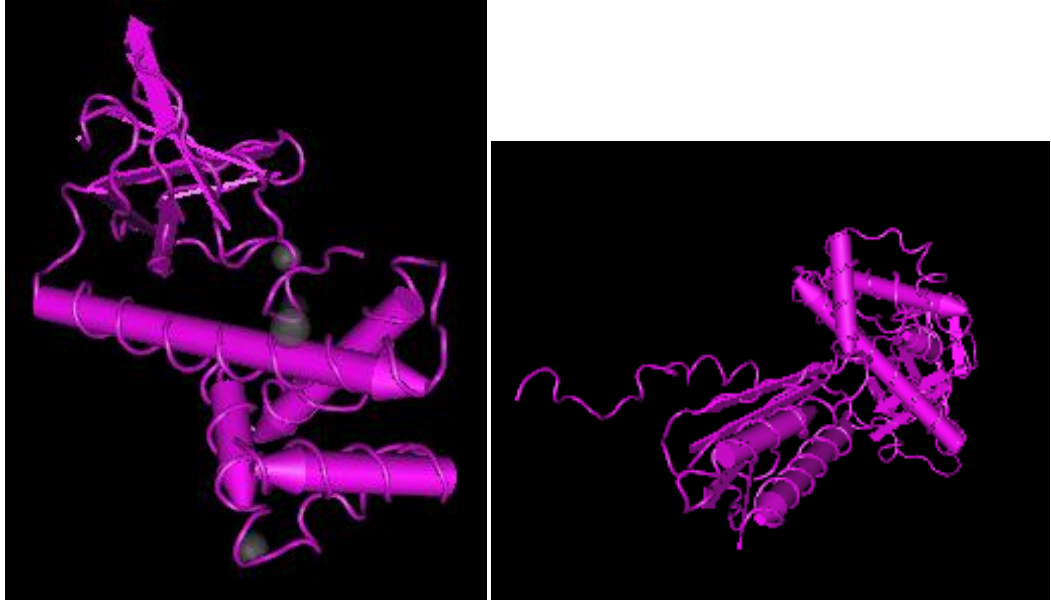
Endoplazmik retikulumda bulunan şaperonlardan bağlayıcı protein Bip/GRP78 (glikoz ile düzenlenen protein 78) bir UPR düzenleyicisidir. Bip/GRP78, 70 kDa ısı şok protein (HSP70) ailesinin üyesi bir ATPaz'dır (112). Stres uyarısı olmadığı durumda, ER stresini algılayan bu üç transmembran

kinazların iç taraftaki bölgelerine bağlı konumdadır. Stres durumlarında GRP78'in ayrılması ile UPR yanıtı üç koldan birlikte uyarılmaktadır.



Şekil 3: Bip/GRP78 şaperon proteinin kristal yapısı (113).

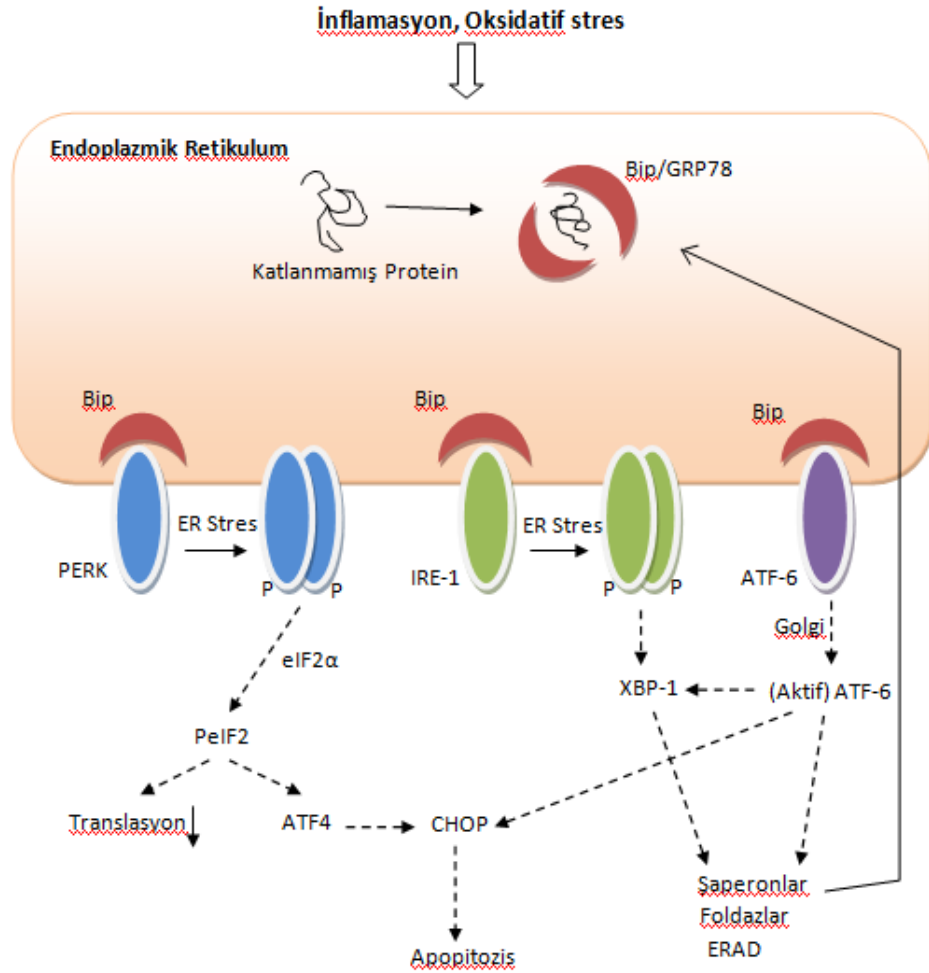
UPR ile hücre, maruz kaldığı stres uyarısını ortadan kaldırmaya çalışır. UPR sırasında genel protein translasyonu durur, yalnızca stres yanıtında yer alan elemanların sentezi sürer (114). Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2α (eIF2 α)'nın fosforlanması ile uyarılması translasyon hızını yavaşlatır. Şaperon proteinlerin ve protein foldazların üretimi arttırılarak katlanmamış proteinlerin katlanması tetiklenir. Eğer protein katlanması gerçekleştirilemezde ER ilişkili protein yıkımı [ER associated protein degradation (ERAD)] ile bu proteinler ortamdan uzaklaştırılır (115).



Şekil 4: (A) İnsan hücresi eIF2 α proteini N-terminal segmentinin kristal yapısı (116). (B) İnsan eIF2 proteini alfa biriminin çözünmüş yapısı (117).

UPR esnasında aynı anda hem sağ kalıma, hem de apoptozise yönelik sinyaller etkinleştirilir. Strese neden olan uyarana son verilebilirse süreç sağ kalım ile sonuçlanır (118). Uyarının şiddeti çok yüksekse veya uzayan stres durumu söz konusu ise UPR önce işlev bozukluğuna, daha sonra apoptozise yol açar (119). ER-stres ile ilişkili apoptozis gelişiminde rol alan mekanizmalardan birisi nükleer transkripsiyon faktörlerinden olan CHOP/GADD153 (C/EBP-homolog protein) geninin transkripsiyonel düzeyde uyarılmasıdır. Bu sayede CHOP'un aşırı ifadelenmesi apoptozise neden olur (120). Ayrıca CHOP, IRE1 yolu, ATF6 yolu ve ATF4'ün translasyonel indüksiyonu ile uyarılır (121). CHOP'un bir sağkalım proteini olan Bcl-2'yi baskıladığı ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı bildirilmiştir (122). Bu kronik ER stresin artmış toksik reaktif oksijen metabolitlerinin (ROM) birikimine neden olmasını açıklamaktadır ve nazal

polipoziste de hücrel ROM seviyesinin arttığı çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (123-124). Kronik ER stres uyarana maruz kalan bir dokuda bu durum doku hasarı ile sonuçlanmakta ve birçok hastalığa zemin hazırlamaktadır. ER stresin bu etkisi kompleks ve birbirleriyle sıkı bağlantılı bir sinyal yolağı ile gerçekleşmektedir. Şekil 3'te ER Strese karşı oluşan UPR sinyal yolağı özetlenmektedir.



Şekil 5: ER Strese karşı oluşan UPR sinyal yolağı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik ER stresi yaratan koşulların ve ER stresine verilen yanıtta bozuklukların birtakım hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir (125). Geçmişte daha çok protein sentezi ve enzimlerin düzenlenmesi konusunda görevleri ile ön planda olan ER'nin, günümüzde inflamasyonun da anahtar organeli olduğu tespit edilmiştir (126). ER-stres'in diyabet ve obezitede inflamasyonu başlatan faktör olduğu, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların ve kanserin patofizyolojisinde rol aldığı saptanmıştır (127).

İnflamasyon doku hasarına karşı bağışıklık sisteminin verdiği ilk yanıttır. Temel olarak organizmayı korumak amacı ile meydana gelen bu olay uzadığında birçok inflamatuvar, dejeneratif ve immünolojik hastalığa neden olmaktadır. Nazal polipozis de sinonazal mukozanın artmış inflamatuvar uyarısı neticesinde meydana gelen hastalıklardandır.

Sinonazal bölge vücudun antijenler ile ilk karşılaştığı, mukosilier sistem ile beraber spesifik ve spesifik olmayan bağışıklık cevabı ile karşı koyduğu bir bölgedir. Nazal polipozis kronik bir inflamatuvar olay olsa da bunu neyin tetiklediği tam olarak açığa çıkmamıştır. Bakteriler, virüsler, havadaki alerjenler ve mantar elemanlarının bu inflamasyonu şiddetlendirdiği konusunda fikir birliği olsa da bu uyarılara maruz kalan tüm hastalarda neden nazal polipozisin görülmediği, hangi hastalarda nazal polipozis görüleceği ve bu süreci başlatan esas faktörün ne olduğu bilinmezliğini korumaktadır. Bu amaçla birçok inflamasyon molekülünün, immünglobulinlerin, süperantijenlerin ve oksidatif stres parametrelerinin bu konudaki rolü araştırılmıştır.

Birçok inflamatuvar hastalığın etiyolojisinde kanıtlanmış etkileri gösterilen ER stres ile başlayan UPR yolağı inflamatuvar bir hastalık olan NP'de aydınlatılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız kapsamında UPR yolağının farklı basamaklarında görevli proteinlerin ifadenme düzeylerinin western blot yöntemi ile çalışılarak nazal polipoziste bu yolağın irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda nazal polip dokusunda UPR yolağının transkripsiyon faktörlerinden CHOP proteininin, translasyon başlama faktörlerinden eIF2 α 'nın ve önemli hücre içi şaperonlardan Bip/GRP78'in ifadenme düzeyleri çalışılarak kontrol dokuya göre ifadenme farklılıkları ortaya konmuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Araştırmamıza dahil edilen çalışma ve kontrol gruplarının inceleme ve değerlendirmeleri Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.09.2013 tarih ve 1.21 numaralı izni ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine Kasım 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran, hikaye ve fizik muayenesi ile kronik rinosinüzit tanısı konulan ve yapılan endoskopik muayenelerinde nazal polipozis saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar astım ve aspirin intoleransı bakımından incelenmiş ve bu hastalıkların nazal polipozis kliniğine olan etkileri nedeniyle detaylandırılmıştır. Bunların haricinde bir sistemik hastalığı olan ve ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Hastalar ayrıca endoskopik olarak ve paranazal sinüs tomografisi yardımıyla radyolojik olarak evrenlenmiştir.

Çalışma grubu; nazal polip ile seyreden kronik rinosinüzit nedeniyle uygun ilaç tedavisi verilmesine rağmen düzelme göstermeyen ve endoskopik sinüs cerrahisi planlanan hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise daha önceden nazal polipozis ve kronik rinosinüzit öyküsü olmayan alt konka problemleri nedeniyle sadece burun tıkanıklığına yönelik cerrahi (septoplasti ile birlikte yada tek başına konka cerrahisi) olan hastalardan oluşturulmuştur. Hem

Çalışma grubu hem de kontrol grubuna dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü olur onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar hem nazal endoskopik olarak, hem de bir radyolojik evreleme sistemi olan Lund-Mackay evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir.

Çalışma grubundaki endoskopik sinüs cerrahisi yapılan hastalardan genel anestezi altında ameliyat sırasında nazal polip dokusu alınmış ve alınan polip dokusu serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra sıvı nitrojen tankı içerisinde soğuk zincir oluşturularak moleküler çalışma aşamasına dek -80°C 'de saklanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların ise burun tıkanıklığı nedeniyle alt konka cerrahisi yapılırken alt konkalarından sağlıklı mukozadan doku rneği alınmış ve sıvı nitrojen tankı içerisinde soğuk zincir oluşturularak moleküler çalışma aşamasına dek -80°C 'de saklanmıştır. Nazal polip dokuları toplanırken en az 0,1 gr olarak, hastalığın yaygın olduğu orta meatus ve etmoid sinüs bölgelerinden alınmıştır. Kontrol dokuları ise tamamen sağlıklı mukozaya sahip hastaların alt konkalarından toplanmıştır. Her iki dokunun da ameliyat sırasında temizlenip ependorf kabına konulduktan sonra sıvı nitrojen tankına temini sağlanmıştır.

Çalışma grubuna 30 tane polipli kronik rinosinüzit nedeniyle ameliyat olan hasta ile kontrol grubuna 10 tane herhangi bir rinosinüzit ve nazal polip şikayeti olmayan, burun tıkanıklığı nedeniyle septoplasti ve alt konka cerrahisi yapılan hasta dahil edilmiştir. Öncelikle hastaların klinik, patolojik ve demografik özellikleri kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir. Ardından alışma için gerekli olan

kitler ve laboratuvar ekipmanları sağlandıktan sonra çalışmanın moleküler biyoloji kısmına geçilmiş ve toplanılmış olan dokuların uygun bir şekilde Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarına temini sağlanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasallar

Akrilamid (Fisher Scientific)

Bisakrilamid (Fisher Scientific)

Amonyum persülfat (Fisher Scientific)

Sodyum dodesil sülfat (SDS) (Sigma-Aldrich)

Tris baz (Fisher Scientific)

Tris-HCl (Merck)

Tetrametilendiamin (TEMED) (Merck)

Gliserol (Sigma-Aldrich)

β -Merkaptoethanol (Merck)

Glisin (Fisher Scientific)

Metanol (Merck)

Tween 20 (Merck)

Sodyum hidroksit (NaOH) (Fisher Scientific)

Bromfenol mavisi (Merck)

Hidroklorik asit (HCl) (Merck)

RIPA Buffer 10X (doku parçalayıcı tampon) (Cell Signaling)

PBS 10X (Tuzlu fosfat tamponu–doku yıkama) (HyClone)

TBS 10X (Tris tamponlu tuz solüsyonu) (Cell Signaling)

Tris-Glycine-SDS Running Buffer 10X (Yürütme solüsyonu) (Cell Signaling)

Tris-Glycine Transfer Buffer 10X (Trans-blot solüsyonu) (Cell Signaling)

Non-fat Dry Milk (yağsız süt tozu) (Cell Signaling)

BCA Protein miktar tayin kiti (Pierce)

3.3. Kullanılan Materyaller

Protein moleküler ağırlık işaretleyici (New England Biolabs)

CHOP monoklonal antikor (Cell Signaling)

BiP monoklonal antikor (Cell Signaling)

p-EIF2 α monoklonal antikor (Cell Signaling)

GAPDH monoklonal antikor (Cell Signaling)

Anti-rabbit HRP-konjüge sekonder antikor (Cell Signaling)

Nitoroselüloz membran 0,2 µm por çaplı (Bio-Rad)

SuperSignal West-Femto kemilüminesan substrat (Pierce)

3.4. Kullanılan Cihazlar

Hassas terazi (Shimadzu)

10-100-1000 µL Otomatik pipetler (Brand)

Buzdolabı (+4°C/-20°C) (Uğur)

Derin dondurucu (-80°C) (Sanyo)

Küçük poliakrilamid jel sistemi (BIO-RAD)

Güç kaynağı (BIO-RAD)

Soğutmalı santrifüj (Eppendorf)

Manyetik karıştırıcı (VWR)

Orbital Yatay çalkalayıcı (BioSan)

Doku homojenizatörü (İka)

Gel-Logic 2200 Pro görüntüleme ve dökümantasyon sistemi (CareStream)

3.5. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

Doku Homojenizasyonu İşleminde Kullanılan Çözeltiler

RIPA Solüsyonu (1X)

Doku homojenizasyonu için gerekli tüm bileşenleri ve proteaz inhibitörlerini içeren 10X RIPA solüsyonu distile su (dH₂O) ile seyreltilerek 15mL'lik santrifüj tüplerine alıktotlandı.

SDS-Poliakrilamid Jel (SDS-PAGE) Hazırlanmasında Kullanılan Çözeltiler

Akrilamid/Bisakrilamid Stok Çözeltisi (100 ml, %30)

29 gr akrilamid ve 1 gr bisakrilamid distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak çözündürüldü ve +4°C'de amber cam şişe içerisinde muhafaza edildi.

Amonyum Persülfat Stok Çözeltisi (100 ml, %10)

10 gr amonyum persülfat distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak çözündürüldü ve +4°C'de muhafaza edildi.

Sodyum Dodesil Sülfat Stok Çözeltisi (100 ml, %10)

10 gr sodyum dodesil sülfat distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak çözündürüldü ve 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi. Çözelti oda ısısında muhafaza edildi.

Tris Baz Stok Çözeltisi (100 ml, 1,5 M)

18,165 gr Tris baz distile su ile 90 ml'ye tamamlanarak çözündürüldü. Çözelti, sodyum hidroksit ve hidroklorik asit kullanılarak pH 6.8'e ayarlandı ve

distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Daha sonra çözelti otoklavlanarak oda ısısında muhafaza edildi.

Western Blot İşleminde Kullanılan Çözeltiler

Jel Elektroforez Tamponu

Dokulardan RIPA solüsyonu yardımı ile elde edilen proteinlerin, SDS-PAGE içerisinde moleküler ağırlıklarına göre ayırlandırılmaları için 10X Tris-glisin-SDS solüsyonu distile su (dH₂O) ile seyreltilerek (1X) kullanıldı.

Jelden Membrana Proteinleri Aktarım Tamponu

SDS-PAGE içerisinde moleküler ağırlıklarına göre ayırlandırılan proteinlerin nitroselüloz membran üzerine transferi için 10X Tris-glisin solüsyonu distile su (dH₂O) ile seyreltilerek (1X) ve %20 MeOH içerecek şekilde hazırlandı.

TBST (Tris-tuz-tween 20) Çözeltisi

Membran yıkama ve antikor dilüsyonlarının hazırlanması amacıyla kullanılan 10X TBS solüsyonu distile su (dH₂O) ile seyreltildi (1X) ve %0,1 Tween-20 içerecek şekilde hazırlandı.

Antikor İnkübasyonu ve Kapama Solüsyonu

Hazırlanan TBST çözeltisi içerisine %5 oranında yağsız süt tozunun eklenmesi ile oluşturuldu. Bu solüsyon transfer sonrası membran bloklamasında ve antikorların seyreltilmesinde kullanıldı.

Antikor Çözeltileri

Ticari olarak temin edilen primer ve sekonder antikorlar %0,1 oranında olacak şekilde antikor inkübasyon solüsyonu (TBST + %5 W/V yağsız süt tozu) içerisinde çözündürülerek kullanıldı.

3.6. Doku Homojenizasyonu

1- Hastalardan cerrahi operasyonla alınarak PBS ile bir defa yıkanan nazal polip ve kontrol dokuları kullanılmaya değin -80°C'de muhafaza edildi. Kullanım sırasında ilk olarak bu dokular hassas terazide tartıldı.

2- Tartımları yapılan dokular RIPA buffer içerisine alınarak, doku homojenizatörü yardımıyla parçalandı (100mg doku için 1000µL RIPA buffer kullanıldı).

3- Hazırlanan doku homojenatları mikro santrifüj tüplerine konuldu ve 13000 x g'de +4°C'de 15 dakika boyunca santrifüj edildi.

4- Santrifüj sonrası üst sıvıları alınan örneklerde protein miktar tayini yapmak üzere BCA yöntemi kullanıldı.

5- Protein içerikleri belirlenen örnekler uygun oranda 5X örnek yükleme tamponu (Laemmli buffer) ile karıştırılarak 5 dakika boyunca 95°C'de kaynatılarak denatürasyon işlemi gerçekleştirildi.

6- Örnekler western blot işlemi için kullanılmaya değin -20°C'de muhafaza edildi.

3.7. SDS-Poliakrilamid Jelin Hazırlanması

İlk olarak jel dökmede kullanılan cam yüzeyler jel sistemindeki düzeneğine yerleştirildi. %4 ve %12 olmak üzere iki ayrı yoğunlukta 5 mL'lik SDS-poliakrilamid jel karışımı hazırlandı. Cam yüzeyler arası jel çözeltisi doldurulduktan sonra 10 kuyucuk içeren tarak yerleştirildi. Daha sonra jel, donması için oda ısısında 30 dakika bekletildi.

3.8. SDS-Poliakrilamid Jelin Yüklenmesi ve Elektroforezi

SDS-poliakrilamid jelin polimerizasyonu gerçekleştikten sonra arasında bulunduğu camlarla birlikte küçük poliakrilamid jel sistemine ait elektroforez tankına yerleştirildi. Tank elektroforez işleminde kullanılacak olan jel elektroforez tamponuyla dolduruldu. Taraklar hazırlanan iki jelden yavaşça çıkartıldı. Homojenizasyon işlemi sonrasında kaynatılarak denatüre edilen ve -20°C'de saklanan örnekler derin dondurucudan çıkartılarak buz üzerine alındı.

Jellerin her biri on tane kuyucuğa sahipti. 3 polip ve 1 kontrol dokusundan olacak şekilde 10 µL (her bir örnekten 20 µg) kuyucuklara yüklendi. Son kuyucuğa ise 5 µL moleküler ağırlık işaretleyici yüklendi. Örnekler yüklendikten sonra elektroforez sisteminin elektrotları yerleştirildi. Elektroforez işlemi 100 volt'ta 2 saat soğuk odada gerçekleştirildi.

3.9. SDS-Poliakrilamid Jel Üzerindeki Proteinlerin Nitroselüloz Membrana Aktarılması

Elektroforez işleminden sonra jeldeki proteinler membrana aktarıldı. Bu işlem sırasında küçük poliakrilamid jel sistemine ait membran-jel kaseti

kullanıldı. Bu işlemde, jelden membrana proteinleri aktarım tamponu büyük bir kabın içine döküldü. Kasetin bir kapağı tamponun içinde diğer kapağı ise açık olarak yerleştirildi. Kasetin tampon içindeki kapağının üzerine küçük poliakrilamid jel sistemine ait sünger yerleştirildi. Süngerin boşluklarındaki hava tampona batırılarak çıkartıldı. Bu işlemden sonra süngerin üzerine tamponda ıslatılmış filtre kağıdı yerleştirildi. Filtre kağıdının üzerine ise elektroforez işlemi yapılmış jel yerleştirildi. Nitroselüloz membran yerleştirildikten sonra üzerine tamponda ıslatılmış, havası çıkartılmış filtre kağıdı ve sünger yerleştirildi. Bu işlemlerden sonra sünger, filtre kağıdı, jel ve nitroselüloz membran kasetin iki kapağı arasında sıkıştırıldı. Daha sonra kaset jelden membrana proteinleri aktarım tamponuyla dolu olan tanka yerleştirildi. Tankın kapağı artı yüklü elektrot nitroselüloz membran, negatif elektrot ise jelin olduğu tarafa gelecek şekilde kapatıldı. Jelden proteinlerin nitroselüloz membrana aktarım işlemi soğuk odada 200 mAmp elektrik akımında 2 saatte gerçekleştirildi. Aktarım işleminden sonra kaset açılarak membran immünolojik saptama işlemine alındı.

3.10. Nitroselüloz Membran Üzerindeki Proteinlerin İmmünolojik Saptanması

Jel üzerindeki proteinler nitroselüloz membrana aktarıldıktan sonra proteinlerin immünolojik saptanması işlemini yapıldı. İmmünolojik saptamada ilk olarak protein transferi sonrası nitroselüloz membran TBST ve yağsız süt tozu içeren kapatma solüsyonunda bir saat bekletildi. Bu bekletme işlemi yatay çalkalayıcı üzerinde yapıldı. Bu kapatma işleminin amacı protein bağlanmamış membran bölgelerinin süt tozuyla kapatılarak antikörlerin yanlış bağlanmasını

önlemektir. Bu işlemden sonra membran TBST çözeltisinde yıkandı. Yıkama işleminden sonra membran gece boyunca TBST+%5 yağsız süt tozu çözeltisi içerisinde seyreltilmiş birincil antikorla muamele edildi.

Çalışmanın bu kısmında araştırılan proteine özgü birincil antikor kullanıldı. Membran birincil antikorla gece boyunca muamele edildikten sonra TBST çözeltisiyle üç kez beşer dakika yıkandı. Yıkama işleminden sonra membran TBST+%5 yağsız süt tozu çözeltisinde sulandırılmış HRP-konjüge ikincil antikor solüsyonunda bir saat, orbital çalkalayıcı üzerinde bekletildi. Bekletme işlemi yatay çalkalayıcı üzerinde yapıldı. Bu aşamadan sonra membran üç kez beşer dakika TBST çözeltisiyle yıkandı. Daha sonra görüntülme amacıyla membran üzerine HRP'nin substratı olan ECL (SuperSignal West-Femto kemilüminesan substrat) solüsyonu yüzeyi kaplayacak şekilde damlatılarak, CareStream Gel Logic 2200 Pro sisteminde kemilüminesan ışımanın fotoğrafı çekildi. Elde edilen dijital görüntüler, hasta ve kontrol dokularında hedef proteinlerin oluşturduğu bant yapıları, bir housekeeping proteinin (GAPDH) bant yapılarına oranlanarak piksel analizi yapılamak üzere kaydedildi. Sonuçlar kontrolleri ile kıyaslanarak yorumlandı. NP, Samter ve astım grubundaki ifadenin farklılıkları gruplar arasında karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 30 hastadan 21 tanesi (%70) erkek ve diğer 9 hasta (%30) ise kadındır. Kontrol grubundaki 10 hastanın ise 6 tanesi (%60) erkek ve diğer 4 tanesi (%40) kadındır. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı.

Grup	Kadın	Erkek	Toplam
Hasta	9	21	30
Kontrol	4	6	10
Toplam	13	27	40

Çalışma grubunda yaş ortalaması $45,2 \pm 13,28$ olarak gözlenmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $28,1 \pm 10,39$ olarak gözlenmiştir. Yaş ortalaması ile ilgili bulgular Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları.

Grup	Ortalama	N	St. Sap.
Kontrol	30,9	10	$\pm 8,37198$
Hasta	45,2	30	$\pm 13,2857$
Toplam	41,625	40	$\pm 13,7312$

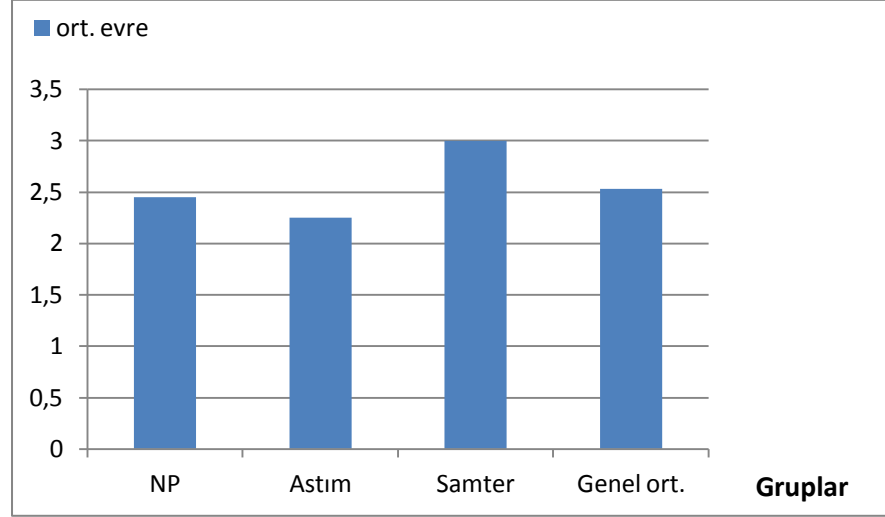
Çalışma grubundaki hastaların 4 tanesinin (%13) astım, 6 hastanın (%20) ise astım ve NSAİİ duyarlılığı yani Samter triadına sahip olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubundaki hastaların ise herhangi bir sistemik hastalığı bulunmamaktadır (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışma grubundaki hastaların eşlik eden hastalıklara göre dağılımı.

Gruplar	NP	Astım+NP	Samter + NP	Toplam
Kadın	6	1	2	9
Erkek	14	3	4	21
Toplam	20 (%67)	4 (%13)	6 (%20)	30 (%100)

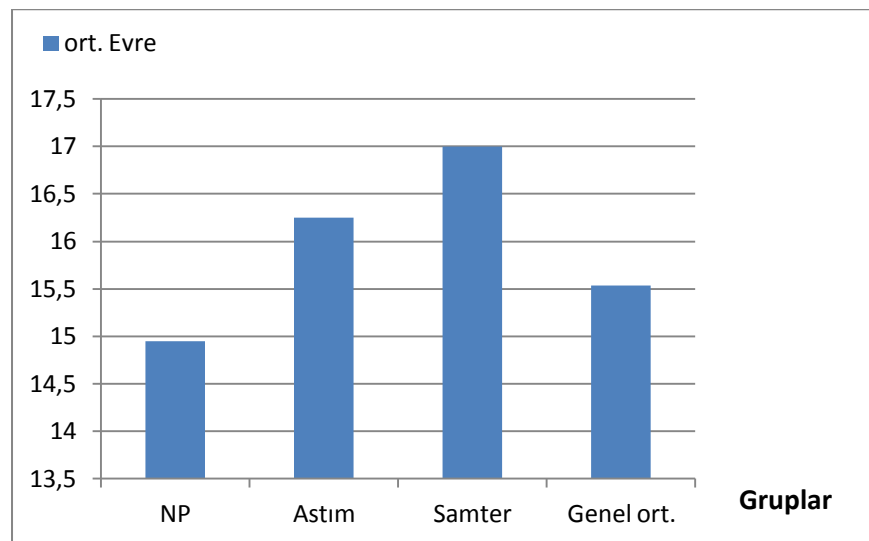
Çalışma grubundaki hastalar ameliyat öncesinde Meltzer ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemine göre evrelenmişlerdir (89). Bu evreleme sistemine göre 5 hasta (%16) evre 1, 8 hasta (%26) evre 2, 13 hasta (%43) evre 3 ve 4 hasta (%13) ise evre 4 olarak saptanmıştır. Hastaların endoskopik evresinin genel ortalaması 2.53 olarak tespit edilmiştir. NP, astım ve Samter alt gruplarında ise endoskopik evreleme ortalamaları sırası ile 2,45; 2,25 ve 3,0 olarak saptanmıştır. Çalışma grubu hastaların endoskopik evreleme sonuçları Grafik 1'de özetlenmiştir.

Grafik 1: Çalışma grubu endoskopik evreleme grafiği.



Çalışma grubundaki hastaların bilgisayarlı tomografi bulguları Lund-Mackay evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde ise ortalama değer $15,53 \pm 4,35$ olarak bulunmuştur. Grafik 2'de çalışma grubu hastalarının Lund-Mackay evreleme sistemine göre grafiği gösterilmiştir.

Grafik 2: Çalışma grubu Lund-Mackay radyolojik evreleme grafiği.



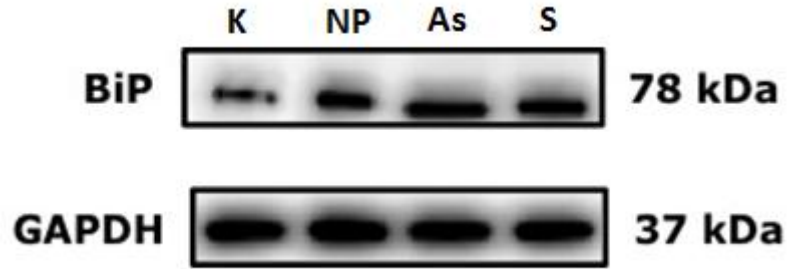
Çalışmaya alınan 30 hastadan 10 tanesine (%33) revizyon fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC), 20 hastaya (%66) ise primer FESC yapılmıştır. Revizyon yapılan hastaların 3 tanesinin NP grubunda, 3 tanesinin astım grubunda ve 4 tanesinin ise Samter grubunda olduğu izlenmiştir. Buna göre NP grubundaki hastaların %15'inin, astım grubundaki hastaların %75'inin ve Samter grubundaki hastaların ise %66'sının revizyon FESC uygulanan hastalar olduğu tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışma grubunda primer ve revizyon cerrahisi yapılan hastaların gruplara göre dağılımı.

Gruplar	NP	Astım+NP	Samter + NP	Toplam
Primer FESC	17	1	2	20 (%66)
Revizyon FESC	3	3	4	10 (%33)
Toplam	20	4	6	30 (%100)

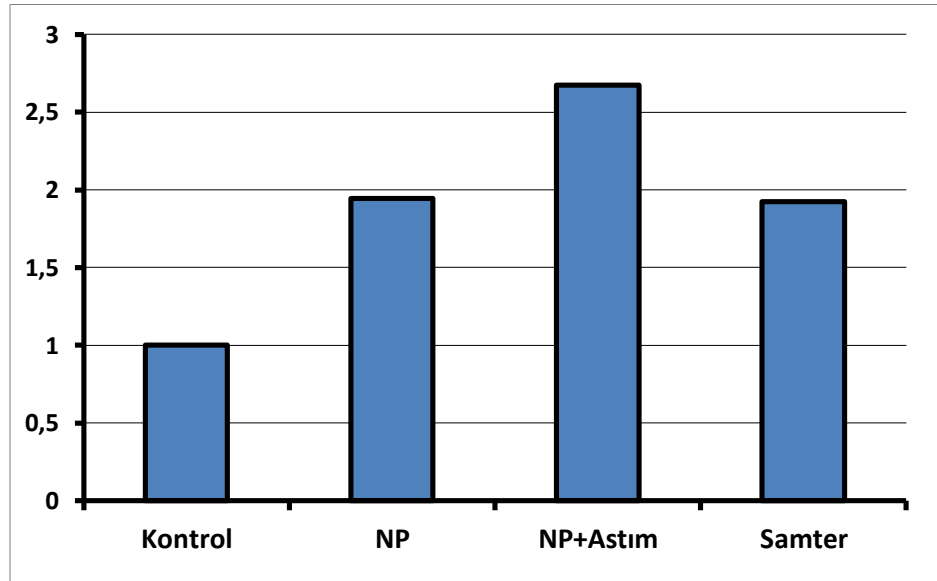
Bip/GRP78 proteini için western blot analiz sonuçları

Çalışma ve kontrol dokularında Bip/GRP78 proteinin western blot analizi sonucunda oluşan bant yapıları şekil 6'da gösterilmiştir. Western blot şeritlerinin dansitometrik ölçümleri sonucunda elde edilen piksel verileri bir housekeeping protein olan GAPDH'nın piksel analizi ile oranlanarak normalize edilmiştir. Sonuçlar tablo 14'te özetlenmiştir. Buna göre Bip/GRP78 ifadenmesi kontrol dokuya göre; NP grubunda 1,94 kat, astımlı NP grubunda 2,68 kat ve Samter grubunda ise 1,92 kat artmış olarak tespit edilmiştir (Grafik 3)



Şekil 6: Bip/GRP78 proteinin western blot analizi sonucu elde edilen membran görüntüleri. (K: kontrol, NP: NP grubu, As: Astım+NP grubu, S: Samter grubu.)

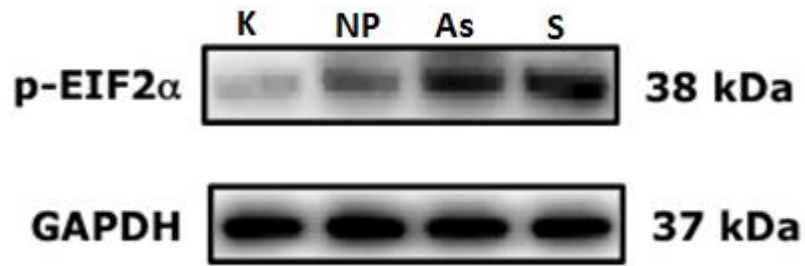
Grafik 3: Bip/GRP78 proteininin çalışma ve kontrol gruplarında ifadenme düzeyi grafiği.



P-eIF2 α proteini için western blot analiz sonuçları

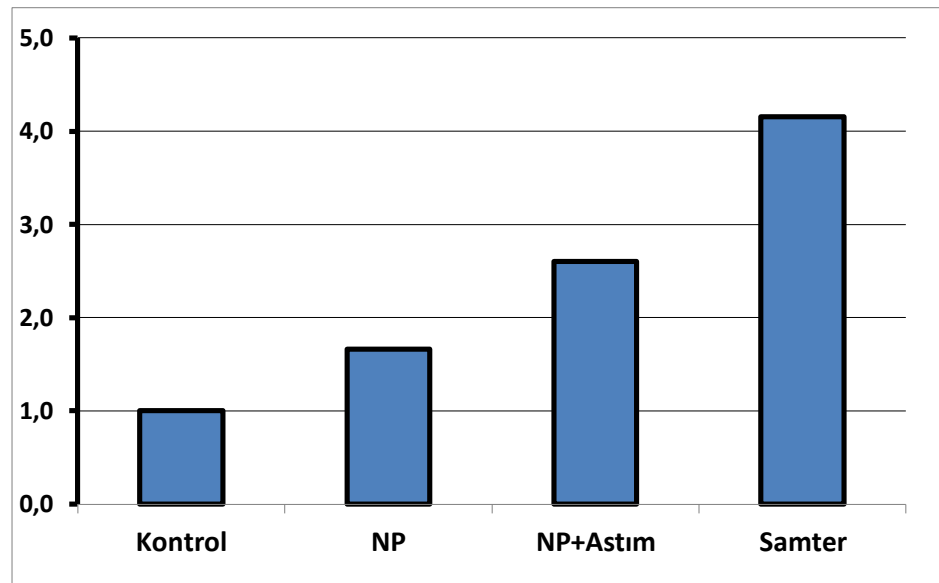
Çalışma ve kontrol dokularında P-eIF2 α proteinin western blot analizi sonucunda oluşan bant yapıları şekil 7'de gösterilmiştir. Western blot şeritlerinin dansitometrik ölçümleri sonucunda elde edilen piksel verileri GAPDH'nın piksel

analizi ile oranlanarak normalize edilmiştir. Sonuçlar tablo 14'te özetlenmiştir. Buna göre P-eIF2 α ifadenmesi kontrol dokuya göre; NP grubunda 1,66 kat, astımlı NP grubunda 2,60 kat ve Samter grubunda ise 4,15 kat artmış olarak tespit edilmiştir (Grafik 4).



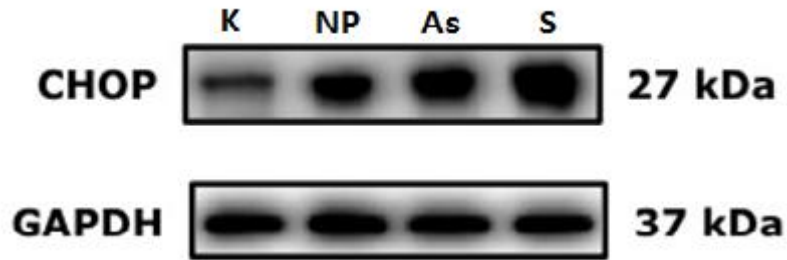
Şekil 7: P-eIF2 α proteinin western blot analizi sonucu elde edilen membran görüntüleri. (K: kontrol, NP: NP grubu, As: Astım+NP grubu, S: Samter grubu.)

Grafik 4: P-eIF2 α proteininin çalışma ve kontrol gruplarında ifadenme düzeyi grafiği.



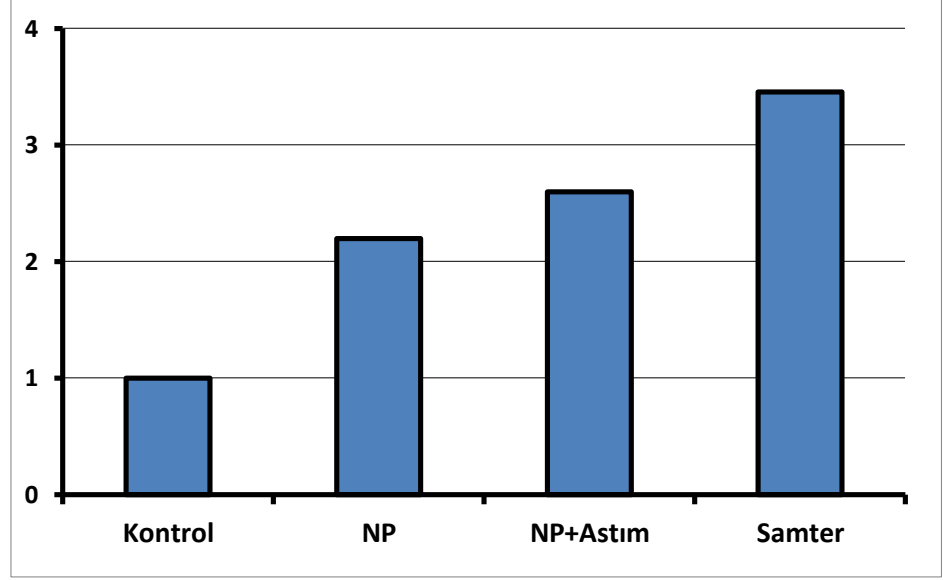
CHOP proteini için western blot analiz sonuçları

Çalışma ve kontrol dokularında CHOP proteinin western blot analizi sonucunda oluşan bant yapıları şekil 8'de gösterilmiştir. Western blot şeritlerinin dansitometrik ölçümleri sonucunda elde edilen piksel verileri GAPDH'nın piksel analizi ile oranlanarak normalize edilmiştir. Sonuçlar tablo 14'te özetlenmiştir. Buna göre CHOP ifadenmesi kontrol dokuya göre; NP grubunda 2,20 kat, astımlı NP grubunda 2,60 kat ve Samter grubunda ise 3,45 kat artmış olarak tespit edilmiştir (Grafik 5).



Şekil 8: CHOP proteinin western blot analizi sonucu elde edilen membran görüntüleri. (K: kontrol, NP: NP grubu, As: Astım+NP grubu, S: Samter grubu.)

Grafik 5: CHOP proteininin çalışma ve kontrol gruplarında ifadenme düzeyi grafiği.



Tablo 14: Bip/GRP78, P-eIF2 α ve CHOP proteinlerinin western blot analizinin GAPDH ile normalizasyonu sonrası elde edilen sonuçlar.

	Kontrol	NP	NP+Astım	Samter
Bip/GRP78	0,13146	0,2555	0,3516655	0,252951
P-eIF2α	0,14307	0,2379	0,3724237	0,593987
CHOP	0,31741	0,6975	0,825222	1,096348

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Nazal polipozis, burun boşluğu ve paranasal sinüsleri döşeyen mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). En önemli rinosinüzit nedenlerindendir. Genellikle osteomeatal bölge mukozasından köken alan ve burun boşluğu içine doğru gelişen ödemli mukoza keseleri (polip) ile karakterizedir (2). Polipler burun boşluğu ve paranasal sinüsler içerisinde çeşitli yönlerde doğru uzanarak burun tıkanıklığı, burun ve geniz akıntısı, yüzde dolgunluk hissi ve koku alma bozuklukları gibi klinik belirtilere yol açmaktadır (4).

Nazal polipozisin genel olarak toplumda %1-4 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (5). Kronik rinosinüzitlerin %20-30 kadarını oluşturmaktadır (128). Belirtisiz seyreden poliplerin teşhis edilememesi nedeni ile toplumdaki gerçek sıklığını bilmek zordur. Johansson ve arkadaşları 1400 gönüllü üzerinde burun endoskopisi yapmış ve NP görülme sıklığını %2,7 olarak tespit etmişlerdir. Ancak aynı çalışmada anket formlarına NP olduğunu belirten hastalar %1,4 olarak kaydedilmiştir (129).

Genel olarak NP yaşlanma ile beraber daha sık görülmektedir. Toplumda 40 yaşından sonra görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Klossek ve arkadaşları tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortalama yaş 46.7 ± 17.9 olarak tespit edilmiştir (130). Yaşın ilerlemesi ile beraber inflamatuvar sürece maruziyetin artması ve poliplerin belirti verecek hale gelmesi ileri yaşlarda görülme sıklığının artmasından sorumlu tutulmaktadır (131). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NP hasta grubunun yaş ortalaması 45.2 ± 13.2 tespit edilmiş ve

sadece %26'sının 40 yaşının altında olduğu izlenmiştir. Ayrıca NP grubunun yaş ortalamaları kontrol grubunun 1,46 katı olduğu (sırasıyla $45,2 \pm 13,2$ ve $30,9 \pm 8,3$) saptanmıştır.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada NP'nin erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat fazla görüldüğü bildirilmiştir. Larsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek/kadın oranını 2,23 olarak; De Castro ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran 2,2 olarak tespit etmiştir. (131-132). Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranı ve literatür ile uyumlu olarak 2,33 bulunmuştur.

Nazal polipozis spesifik olmayan belirtilerle kendini gösterdiğinden birçok klinik durum ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Sadece hastalık öyküsü ile tanı koymak mümkün değildir. Anterior rinoskopi ve nazal endoskopi NP tanısının en önemli bileşenleridir. Nazal endoskopide karakteristik polip görünümünün izlenmesi tanı koydurucudur. Endoskopinin tanıda yetersiz kaldığı vakalarda görüntüleme yöntemlerine müracaat edilmektedir. Bu amaçla günümüzde hem hastalığın yaygınlığını hem de çevre anatomik yapıların değerlendirilmesini sağlayan altın standart yöntem BT'dir. Ayrıca cerrahi planlanan ve komplikasyon düşünülen hastalar mutlaka BT ile değerlendirilmelidir. Mantar rinosinüzitlerinde yada malignite şüphesi varlığında ise BT'ye ilave olarak MRG ile değerlendirme düşünülmelidir (82). Çalışmamızda yer alan hasta grubunun tamamı ameliyat öncesi rutin olarak BT ile değerlendirilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların bilgisayarlı tomografi bulguları Lund-Mackay evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde en küçük değer 8, en yüksek 24 ve ortalama değer $15,53 \pm 4,35$ olarak bulunmuştur. Alt gruplara bakıldığında ise NP grubunda bu değer $14,95 \pm 4,03$ olarak, Samter'li ve astımlı hastalarda sırası ile $17,0 \pm 4,14$ ve $16,25 \pm 6,65$ olarak saptandığı ve radyolojik evrenin ortalamanın üstünde olduğu tespit edilmiştir. Birçok çalışmada Samter ve astımlı NP hastalarında çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak radyolojik evrelerin yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Awad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Lund-Mackay skorları Samter'li hastalarda $19 \pm 4,8$ iken sadece astımlı NP hastalarında $14 \pm 6,8$ olarak saptanmıştır (133). NP'de radyolojik evrenin komplikasyon oranları ve revizyon oranları ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (134). Ancak yapılan çalışmalarda ameliyat öncesi yada sonrası Lund-Mackay değerinin belirti skorları ile uyumlu olmadığı, sadece koku alma bozukluğu ve yüz ağrısı belirti skorları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (135).

Çalışma grubundaki hastalar ameliyat öncesinde Meltzer ve arkadaşları tarafından önerilen endoskopik evreleme sistemine göre evrenmişlerdir (85). Bu evreleme sistemine göre 5 hasta (%16) evre 1; 8 hasta (%26) evre 2; 13 hasta (%43) evre 3 ve 4 hasta (%13) ise evre 4 olarak kaydedilmiştir. Hastaların endoskopik evresinin genel ortalaması 2,53 olarak tespit edilmiştir. Tek başına NP, astım+NP ve Samter alt gruplarında ise endoskopik evreleme ortalamaları sırası ile 2,45; 2,25 ve 3,0 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda endoskopik evreleme bulgularının literatür ile uyumlu olarak tespit edilmesine rağmen radyolojik evreleme ile uyumlu olmadığı izlenmiştir. Bunu ameliyat öncesi

hastaların endoskopik evrelerinin, etkin bir steroid tedavisi aldıktan sonra polip boyutlarının bir miktar küçülmesinin ardından değerlendirilmiş olmasına bağlamaktayız. Hastaların endoskopik olarak poliplerin yaygınlığı açısından değerlendirilip evrelenmesi önemli olsa da bu durum cerrahi kararını etkileyen bir kriter değildir. NP'de cerrahi planlama, hastanın belirti skorlarına ve bunların ilaç tedavisine gösterdiği yanıtı göre yapılmaktadır (136).

Nazal polipozis, rinosinüzit zemininde burun boşluğu ve paranasal sinüs mukozasının kronik inflamasyonu sonucunda ortaya çıkan ve çeşitli patolojiler ile ilişkilendirilen ancak etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Etiyolojisi birbiri ile ilişkili birçok inflamatuvar mekanizma ile bağlantılı olduğundan hakkında birçok teori öne sürülmüştür. Bernoulli prensibine, polisakkarid değişikliklerine ve vazomotor dengesizliklere bağlı polip oluşumu teorileri artık günümüzde geçerli olmadığı saptanmıştır (28). Mikroorganizmaların çok çeşitli mekanizmalar ile inflamasyonu başlattığı ve şiddetlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle yıllarca NP etiopatogenezinde mikroorganizmaların bu rolü üzerinde durulmuş ve bakteriler, virüsler ve de mantarlara ait patojenler ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Mikroorganizmaların NP'de kliniği şiddetlendirdiği ve inflamatuvar patogeneizde rol aldığı kesin olsa da NP'yi başlatan faktör olduklarına dair kanıt bulunmamaktadır. Nitekim mikroorganizmalara bağlı rinosinüzitler çoğunlukla polipsiz seyretmektedir. Günümüzde gelinen noktada mantar antijenlerine karşı oluşan alerjik reaksiyona bağlı olan AFRS hariç tutulursa, mikroorganizmaların NP'nin tek etiyolojik sebebi olmadığı, ancak bir komorbidite ilişkisi gösterdiği düşünülmektedir.

Nazal polip histopatolojisi incelendiğinde yoğun inflamatuvar aracılar, artmış hücre dışı ödem ve sonuç olarak kronik inflamatuvar bir süreçle karşılaşmaktadır. Polip dokusundaki baskın hücre grupları eozinofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleridir. Samter'li, alerjik yada alerjik olmayan astımlı hasta gruplarında, polip dokusunda yüksek miktarda eozinofil bulunması birçok kimyasal aracının ortak sonucu olarak eozinofil konsantrasyonunu arttırdığını akla getirmektedir (137-138). Polip dokusunda aktiflenen eozinofiller yoğun miktarda MBP ve ECP salgılar. Yine IL-5, GM-CSF, RANTES gibi sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salınımı sayesinde kendisi üzerinde kontrol sağlayarak hücre ömrünü ve dokuya geçme yeteneklerini artırır (139). Bunların dışında Literatürde NP'de eozinofili mekanizması ile alakalı; IL-1, 3, 4, 6, 8, 11, 16, eotaksin, TNF- α ve TGF- β gibi daha birçok sitokin olduğu gösterilmiştir (140-141). Ancak tüm NP vakalarında eozinofili görülmemesi ve özellikle eozinofilinin yoğun olduğu atopik ve alerjik rinitli bireylerde NP görülme sıklığının normal popülasyon ile benzer olması, eozinofilinin NP etiopatogenezinde önemli yeri olsa da tek etkili hücre grubu olmadığını göstermektedir (142).

Astım ve Samter triadının NP ile ilişkisi yıllar önce tanımlanmıştır. Bu birlikteliğin kesin sebebi hakkında geniş çaplı çalışmalar yapılmış olsa da halen bilinmezliğini korumaktadır. NP'nin bu hastalarda kronikleşmiş inflamasyonun ortak sonucu olduğu düşünülmektedir. Kesin olan, bu bireylerde nazal polipozisin klinik olarak daha şiddetli seyrettiği ve tedavi sonrası nükslerin daha sık görüldüğüdür (143).

Toplumda astım görülme sıklığı %5 olsa da NP'li hastalarda %40'lara kadar görülebileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (49). Bizim çalışmamızda yer alan NP'li 30 hastadan 4 tanesinde (%13) astım tespit edilmiştir. Nazal polip gelişimi ile astım gelişimi arasında ortak bazı mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. NP'li hastaların burun mukozalarının histolojisi astımlıların bronş mukozalarındaki değişikliklere benzemektedir. Bu hastalarda mukoza bazal membranında kalınlaşma ve epitelde dökülme tespit edilmiştir. Ayrıca astımlı nazal polipozis hastalarında NP'ye yönelik yapılan cerrahi tedavi sonrasında olguların %20-90'ında astım belirti ve şikayetlerinde rahatlama olmaktadır (49).

Samter triadı; nazal polipozis, astım ve aspirin duyarlılığı ile karakterize inflamatuvar temeli olan bir sendromdur. Toplumda sıklığı %0,6 iken NP'li hastalarda ise %14-22 olduğu bildirilmiştir (52). Samter'li hastaların ise %70,8 kadarında NP tespit edilebilmektedir (144). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, NP'li 30 hastadan 6 tanesinde (%20) Samter triadı birlikteliği saptanmıştır. NP'li hastalarda NSAİİ duyarlılığı mutlaka sorgulanmalı ve bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Nazal polipozis ile astım yada Samter triadı birlikteliği olan hastalara sık nüksler nedeni ile tekrarlayan cerrahiler gerekebilmektedir. Nazal polipozis olgularında yaklaşık %30 oranında nükslerle karşılaşılmaktadır (145). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak nüks oranları %33 olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan 30 hastanın 10'u nüks NP hastasıdır ve daha önceden ameliyat olmuştur. Bu sebeple hastalara revizyon FESC uygulanmıştır. Çalışmamızda revizyon hastaların büyük çoğunluğunu astım ve Samter birlikteliği olan olgular

meydana getirmiştir. Revizyon FESC yapılan olgulara bakıldığında 10 olgunun 7'sinde (%70) astım yada Samter birlikteliğine rastlanmıştır. Astımlı 4 hastanın 3'ünün (%75) ve Samter'li 6 hastanın 4'ünün (%66) nüks nedeni ile ameliyat edildiği gözlenmiştir.

İnflamasyon, doku hasarına karşı bağışıklık sisteminin verdiği ilk yanıttır. Temel olarak organizmayı korumak amacı ile meydana gelen bu olay uzadığında birçok inflamatuvar, dejeneratif ve immünolojik hastalığa neden olmaktadır. Nazal polipozis de burun ve paranasal sinüs mukozasının artmış inflamatuvar uyarısı neticesinde meydana gelen bir klinik durumdur.

Burun boşluğu ve paranasal sinüsler, vücudun antijenler ile ilk karşılaştığı, mukosilier sistem ile beraber spesifik ve spesifik olmayan bağışıklık yanıtları ile karşı koyduğu bir bölgedir. Nazal polipozisin kronik bir inflamatuvar olay olduğu bilinmesine rağmen bunu neyin tetiklediği tam olarak açığa çıkmamıştır. Bakteriler, virüsler, havadaki alerjenler ve mantar elemanlarının bu inflamasyonu şiddetlendirdiği konusunda fikir birliği olsa da bu uyaranlara maruz kalan tüm hastalarda neden nazal polipozisin görülmeyeceği, hangi hastalarda nazal polipozis görüleceği ve bu süreci başlatan esas faktörün ne olduğu bilinmezliğini korumaktadır. Bu amaçla birçok inflamasyon aracısının, immünglobinlerin, süperantijenlerin ve oksidatif stres parametrelerinin bu konudaki rolü araştırılmıştır ancak kesin sebep halen bilinmemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gösterilen endoplazmik retikulum, hücresel stresi takip eden ve hücreyi

tehdit eder düzeyde stres uyarılarına karşılık gelen yanıtı inflamatuvar sinyallere dönüştüren bir organel olarak yeniden tanımlanmıştır (12). ER, proteinlerin translasyon sonrası değişikliklere uğratılarak yapısal düzenlemelerin yapıldığı organeldir. Proteinlerin katlanarak üç boyutlu yapılarını kazanmaları burada gerçekleşmektedir. Foldazlar ve şaperonlar bu işlem sırasında görev alan temel proteinlerdir. ER, yeni sentezlenmiş düz proteinlerin doğru katlanabilmesini sağlayan oksidatif bir mikroçevreye sahiptir. Bazı koşullarda bu mikroçevre bozulabilmektedir. İnflamatuvar uyarılar ve oksidatif stres yanlış katlanmış veya hiç katlanamamış proteinlerin üretilmesine neden olur. Bu proteinler de hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını bozmaktadır. Buna "ER stresi" adı verilmektedir (110).

Endoplazmik retikulumun fonksiyon kapasitesini aşan durumlarda katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi meydana gelir ve bu durum birçok farklı inflamatuvar ve stres sinyal yolları ile bağlantılı olan ER stresini uyarmaktadır (10). ER stresi hücre içerisinde oluştuktan sonra hücrenin hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için UPR adı verilen sinyal yolları devreye girmektedir. UPR ile hücre, maruz kaldığı stres uyarısını ortadan kaldırmaya çalışır (146). Bu esnada genel protein yapımı durur, yalnızca stres yanıtında yer alan elemanların üretimi sürer (114). Şaperon proteinlerin ve protein foldazların ifadenmeleri arttırılarak katlanmamış proteinlerin katlanması uyarılır. Eğer protein katlanması gerçekleştirilemezde ERAD ile bu proteinler ortamdan uzaklaştırılır (115).

UPR cevabının hücre içi metabolik, oksidatif stres ve inflamasyon yollarını düzenlediği gösterilmiştir (111). Yakın dönemde yapılan

araştırmalarda UPR'nin inflamasyonu başlatabileceği ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde temel rol oynayabileceği tespit edilmiştir (12). ER-stres'in diyabet ve obezitede inflamasyonu başlatan faktör olduğu ayrıca Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların ve kanserin patofizyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir (126-127).

Son yıllarda inflamatuvar ve apoptotik yollardaki anahtar rolü ile popülerlik kazanan ER-stres olgusunun nazal polipoziste kritik bir rol oynadığı düşünölmektedir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nazal polip dokuları Staphylococcus aureus süperantijenleri ile muamele edilmiş ve buna yanıt olarak UPR'nin arttığı tespit edilmiştir (147). Bir diğer çalışmada ise Jeanson ve arkadaşları oksidatif strese maruz bırakılan burun mukozası hücrelerinde UPR yanıtının arttığını göstermiştir (148). Bu çalışmalarda, nazal polipozisin olağan patogenezinin dışında, çeşitli çevresel uyaranlar ile bir dış müdahale sonucu UPR yanıtının arttığı görölmüştür. Bizim alışmamızda bu şekilde herhangi bir müdahale olmaksızın NP'nin gelişiminde ER-stres'in varlığını ortaya koymak amaçlanmıştır. Ayrıca sadece NP'li olgular, NP ile astım birlikteliği olan olgular ve Samter triadı olan olgulardan temin edilmiş polip dokuları ayrı ayrı değerlendirilerek, bu farklı hasta gruplarının moleküler temelinde ER metabolizmasının etkilenip etkilenmediğini göstermek hedeflenmiştir.

Organizmanın bir patolojiye cevabını gösteren biyolojik aktif moleküller proteinlerdir. Western blot, dokudaki spesifik bir proteini analiz etmemizi sağlayan moleküler biyoloji tekniğidir. Bu teknik sayesinde dokuda bulunan bir proteinin varlığı, büyüklüğü, konsantrasyonu, konsantrasyon değişimleri ve farklı

gruplar arasındaki konsantrasyonlarının karşılaştırılması gibi parametreler araştırılabilir. Bu nedenle çalışmamızda ER-stres neticesinde tetiklenen UPR yolağının ifadenme düzeyini tayin etmek amacı ile bu yöntem seçilmiştir.

Literatürde nazal polipozis etiyopatogenezinin araştırıldığı çalışmalarda kontrol dokusu olarak, sağlıklı bireylerden alınan sinonazal mukoza örnekleri en sık kullanılan dokulardır. Bu amaçla genellikle tercih edilen bölge alt konka mukozası olmaktadır (149). Bizim çalışmamızda kullanılan kontrol dokuları da burun tıkanıklığı nedeni ile alt konka müdahalesi yapılan hastalardan temin edilmiştir. Nazal polipozisin alt konkalardan gelişme potansiyelinin son derece düşük olması ve türbinoplasti gibi cerrahi işlemler esnasında rutin olarak bu bölgelerden doku çıkarılması nedeni ile hastaya ek girişim uygulanmadan örnek alınabilmesinin getirdiği kolaylık önemli tercih sebepleridir.

Çalışmamızda UPR yolağında görev alan şaperonlardan Bip/GRP78, translasyon başlatıcı faktörlerden eIF2 α ve transkripsiyon faktörlerinden CHOP proteinlerinin ifadenme düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca nazal polipoziste astım ve aspirin duyarlılığının etkisi de göz önünde bulundurarak ifadenme farklılıklarının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Bu nedenle sonuçlar NP, Astım+NP ve Samter olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir.

Endoplazmik retikulumda bulunan bağlayıcı protein, Bip/GRP78 bir UPR düzenleyicisidir. Isı şok protein 70 (HSP70) ailesinin üyesi bir ATPaz'dır (112). Stres uyararı olmadığı durumda, ER stresini algılayan reseptör görevi gören üç transmembran kinazların (PERK, IRE ve ATF-6) iç tarafına bağlı konumdadır.

Stres durumlarında GRP78'in ayrılması ile UPR yanıtı her üç koldan birlikte aktive olmaktadır.

Bip/Grp78 tekli veya ikili yapıda bulunabilmektedir. İkili yapısı depo şeklindedir. Tekli yapısı ise şaperon görevi görmektedir. ER dışında çekirdek ve mitokondride de bulunmaktadır (150). Proteinin ER'ye taşınmasının düzenlenmesi, protein katlanmasının sağlanması, kalsiyum bağlanması, apoptozisin düzenlenmesi, UPR cevabının düzenlenmesi, protein kalite kontrolünün sağlanması ve protein yıkımının sağlanması UPR ile ilgili başlıca görevleridir (146).

Bip/GRP78, apoptotik süreçte önemli görevleri olan kaspaz sistemini baskılamaktadır. Bu sayede apoptozisi yavaşlatmaktadırlar (151). Ancak bu etkinin UPR'nin ilk etkinleştiği dönemde ağır bastığı, fakat bir süre sonra uyarıya karşı yanıt yetersiz kalınca apoptotik sürecin öne çıktığı düşünülmektedir (152).

Endoplazmik retikulumda kalsiyum miktarının azalması ve glikozillenmemiş proteinlerin birikmesi gibi stres durumlarında hücre yaşamının sürdürülmesinde Bip/Grp78 kritik rol oynamaktadır. UPR dışında embriyolojik gelişimde, kanserin ilerlemesinde ve ilaç direncinde de rol almaktadır (146, 153).

Çalışmamızda UPR yolağının temel uyarıcı olan Bip/Grp78'in ifadenin düzeyinin NP grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu artış sadece NP olan hasta grubunda 1,94 kat, NP+astım grubunda 2,68 kat ve Samter grubunda ise 1,92 kat olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar, NP

etiopatogenezinde açık bir ER stresi söz konusu olduğunu ve buna yanıt olarak UPR sinyal yolağının aktivitesinin artmış olduğunu göstermektedir.

CHOP, genel olarak stres durumu dışında ifade edilmemektedir. Fakat ER stresine cevap olarak, transkripsiyon düzeyinde güçlü bir şekilde uyarılır. CHOP, ER stres aracılı apoptozisin uyarılmasında önemli bir rol üstlenir. UPR cevabındaki şaperon proteinler gibi, CHOP geninin transkripsiyonu hem IRE1 yolu hem, ATF6 yolu hem de PERK yolağının transkripsiyon faktörü olan ATF4 yolu ile uyarılır. CHOP ayrıca translasyon sonrası düzeyde de düzenlenir. CHOP'un Ser78. ve Ser81. pozisyonlarda p38 MAP kinaz tarafından fosforlanması, transkripsiyon aktivitesini artırır (154).

CHOP, ER stresi ile ilgili genlerin uyarılmasına aracılık etmektedir. Stresle uyarılan karbonik anhidraz VI'nın hücre proton derişimini artırarak ve hücre içi pH'yı düşürerek apoptozisi desteklediği saptanmıştır. Bu sayede düşük pH'da görev yapan proapoptotik Bax geni daha fazla çalışmaktadır (155-156). CHOP'un Bcl-2 proteinini de baskıladığı ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı bildirilmiştir (122). Bu sayede oksidatif hasarda da rolü olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda CHOP proteininin ifadelenme düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edilmiştir. Bu artış sadece NP olan hasta grubunda 2,20 kat, NP+astım grubunda 2,60 kat ve Samter grubunda ise 3,45 kat olarak hesaplanmıştır. Bulgular, CHOP'un NP etiopatogenezinde inflamatuvar fonksiyonunun yanında proapoptotik etkisinin ve oksidatif hasar mekanizmalarını

da uyararak rol aldığını göstermektedir. Ayrıca Samter grubunda CHOP ifadelenmesinin dramatik olarak artması bu mekanizmanın tedavi direnci ve nüksler ile ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Endoplazmik retikulumda, yeni sentezlenen proteinlerin katlanması bozulunca mRNA translasyonu zayıflatılır ve katlanmamış proteinlerin daha ileri düzeyde üretimi baskılanır. Normalde eIF2 α , translasyonu başlatıcı Met-tRNA'nın ribozoma bağlanmasına aracılık etmektedir ancak eIF2 α 'nın alfa alt biriminin Ser51. pozisyonunda fosforlanması bu aşamayı kesintiye uğratır ve protein üretimi durur. eIF2 α fosforlanmış iken eIF2 β ile bağlı kaldığından translasyon başlama kompleksi oluşamaz ve translasyon durdurulur (157). eIF2 α 'nın fosforlanması sonucu genel protein translasyonu azalmakta iken UPR için gerekli olan mRNA'ların translasyonu ise uyarılmaktadır (119).

Çalışmamızda, UPR yolağında eIF2 α 'nın fosforlanmış formu aktif görev yaptığından, PeIF2 α 'nın ifadelenme düzeyleri araştırılmıştır. PeIF2 α proteininin ifadelenme düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak tespit edilmiştir. Bu artış sadece NP olan hasta grubunda 1,66 kat, NP+astım grubunda 2,60 kat ve Samter grubunda ise 4,15 kat olarak hesaplanmıştır. NP dokusunda eIF2 α 'nın fosforlanmış formunun her üç grupta artması ER stres ile tetiklenen UPR cevabının PERK kolunun yoğun uyarımını göstermektedir. Bu sayede hücrede stres proteinlerinin ifadelenmesi artarken diğerleri baskılanmaktadır. Samter grubunda bu artış izole NP grubunun 2,5 katı olarak tespit edilmiştir. Bu da Samter'li hastalarda inflamasyonun daha yoğun bir stres uyarısına yol açtığını düşündürmektedir.

Son yıllardaki gelişmelere rağmen, NP etkilenen bireylerin sosyal hayatlarını ciddi anlamda etkileyen, işgücü kaybına yol açan, tedavisi zor ve maliyetli olan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Ayrıca, astım ve Samter gibi durumların da eklenmesi, bu hastalığın gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir (158).

İnflamatuvar bir temelinin bilinmesi günümüzde halen steroidleri NP tedavisinde en etkili ilaçlar olarak kullanmamızı gerektirmektedir. Ancak gerek ilaçla gerekse cerrahi tedavisi sonrasında nöksler ile sık karşılaşılmaktadır. Etiyopatogenezinin aydınlatılması ile bu konuda daha hastalığa spesifik, etkili ve az maliyetli tedavi yaklaşımları geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında öncelikli hedef olarak temel biyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış nazal polipozis hastalığının moleküler fizyopatolojisinin araştırılması amaçlanmıştır. Son yıllarda inflamasyondaki kilit rolü üzerine çalışmalar yapılan ER-stres olgusunun nazal poliplerde irdelenmediği görülmüş ve bu patolojide rol alabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda ER-stres neticesinde tetiklenen UPR yolağının farklı basamaklarında rol alan proteinlerin ifadenme düzeyleri western blot yöntemi ile araştırılmış ve nazal polipoziste UPR yanıtı değerlendirilmiştir. UPR yolağında görev alan şaperonlardan Bip/GRP78, translasyon başlatıcı faktörlerden eIF2 α ve transkripsiyon faktörlerinden CHOP proteinlerinin ifadenme düzeyleri incelenmiş ve her üçünün ifadenmelerinin hem NP grubunda, hem astım+NP grubunda, hem de Samter grubunda anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır. Bulgularımız NP etiopatogenezinde ER-stresin önemli bir rol oynadığını

düşündürmektedir. Ayrıca PeIF2- α ve CHOP'nin ifadenmelerinin Samter'li grupta birbiri uyumlu olarak daha dramatik bir artış göstermesi, bu hasta grubundaki klinik tablodan yoğun ER stresin sorumlu olabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak; birçok inflamatuvar hastalığın etiyolojisinde kanıtlanmış etkileri gösterilen ER-stres ile başlayan UPR yolağı, NP'de aydınlatılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız bu konuda fikir veren pilot çalışmalar arasındadır. Ancak, birbiri ile iç içe geçmiş karmaşık bir mekanizma olan UPR yanıtının diğer elemanlarını da içine alan ve geniş hasta grupları üzerinde daha kapsamlı olarak irdeleyen çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. ÖZET

Nazal Polip Dokusunda Endoplazmik Retikulum Stres Proteinlerinin İfadelenme Düzeylerinin Belirlenmesi

Nazal polipozis, burun boşluğu ve paranasal sinüsleri kaplayan poliplerle karakterize, sinonazal mukozanın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Toplumda %1-4 arasında görülmekte ve hastaların hayat kalitelerini ciddi biçimde etkilemektedir. Güncel yöntemlerle tedavisinin zor oluşu ve tekrarlama riskinin yüksekliğinden dolayı kulak burun boğaz hekimlerini zorlayan bir hastalıktır. Bu bağlamda temel biyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış nazal polipozis hastalığının moleküler fizyopatolojisini araştırmak amaçlanmıştır.

Hücre içi bir organel olan Endoplazmik Retikulum'un fizyolojik kapasitesinin aşıldığı durumlarda lümende katlanmamış proteinler birikmekte ve bu durum ER-stres denilen bir dizi zincirleme reaksiyonu tetiklemektedir. Yapılan araştırmalarda ER-stres'in inflamasyon patogenezinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir.

Çalışmamız, nazal polipoziste bu yolağın ifadenmesinin artmış olacağına dair hipotezimiz doğrultusunda hazırlanmıştır. Birçok inflamatuvar hastalığın etiolojisinde kanıtlanmış etkileri gösterilen ER-stres ile başlayan katlanmamış protein cevabı (UPR) nazal polipoziste aydınlatılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kapsamda polip dokusunda, UPR yolağında görev alan şaperonlardan Bip/GRP78, translasyon başlatıcı faktörlerden eIF2 α ve transkripsiyon faktörlerinden CHOP proteinlerinin ifadenme düzeyleri westen

blot yöntemi ile incelenmiş ve her üçünün ifadelenmelerinin hem NP grubunda, hem astım+NP grubunda, hem de Samter grubunda sağlıklı alt konka mukozası örneklerine göre artış gösterdiği saptanmıştır.

Bulgularımız NP etiyopatogenezinde ER-stresin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız bu konuda yapılmış pilot çalışmalar arasındadır. Ancak, birbiri ile iç içe geçmiş karmaşık bir mekanizma olan UPR yanıtının diğer elemanlarını da içine alan ve geniş hasta grupları üzerinde daha kapsamlı olarak irdelleyen araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nazal polipozis, ER-Stres, UPR.

7. SUMMARY

Determination of the Endoplasmic Reticulum Stress Protein Expression Levels in Nasal Polyp Tissue

Nasal polyposis is a chronic inflammatory disease of the sinonasal mucosa, characterized with polyps filling the nasal cavity and paranasal sinuses. In affected individuals it causes serious morbidity and prevalence is 1 to 4%. In contrast to the current therapies, high rates of recurrence are seen and makes it a big challenge for otolaryngologists. The purpose of the proposed study is to research the molecular pathophysiology of nasal polyposis disease which has not been fully enlightened yet.

In cases where the physiological capacity of Endoplasmic Reticulum (ER) is exceeded, unfolded proteins accumulate in the lumen of the ER and triggers a chain reaction called ER-stress. In recent studies ER-stress is described as a key feature in the pathogenesis of inflammation.

Our study has been prepared to assume the hypothesis that there would be an increased expression of this pathway in nasal polyposis. Unfolded protein response (UPR) starting with ER-stress has proven in the etiology of several chronic inflammatory diseases but has not yet studied in NP and emerges as an issue to be clarified. In this context, one of the chaperones involved in the UPR pathway, the translation initiation factor and a transcription factor which are Bip/Grp78, eIF2 α and CHOP expression levels, respectively, evaluated with western blotting. Expression levels of all the proteins were increased in polyp

tissues taken from NP, asthma+NP and Samter groups compared to healthy samples taken from inferior turbinate mucosa.

Our findings reveals that ER-Stress enrole in the pathogenesis of NP. This is one of a priliminary study on this subject. UPR is a complicated mechanism and furthermore investigations required with larger groups encompassing the other elements of this pathway.

Keywords: Nasal polyposis, ER-stress, UPR.

8. KAYNAKLAR

1. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2003; 129(3): 1-32.
2. Benamara A, Nguyen DT, Boulanger N, Arous F, Baumann C, Jankowski R. The site of origin of nasal polyposis in the ethmoid subcompartments assessed from clinical observation of ninety-four nasal cavities. *Clinical Otolaryngology* 2013; 38(5): 402-406.
3. Larsen PL, Tos M. Origin and structure of nasal polyps. *Nasal polyposis: an inflammatory disease and its treatment*. Copenhagen: Munksgaard 1997; 17-30.
4. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology* 2003; 17(1): 27-32.
5. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. *Therapeutics and clinical risk management* 2008; 4(2): 507.
6. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & therapeutics* 2002; 96(1): 23-43.
7. Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *Journal of the Medical Association of Thailand. Chotmaihet thangphaet* 2005; 88(12): 1966-1972.

8. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of Nasal Polyposis. *Clinical & Experimental Allergy* 2014; 45(2): 328-346.
9. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes & development* 1999; 13(10): 1211-1233.
10. Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: Coping with stress. *Trends Cell Biol* 2004; 14: 20-28.
11. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 519-529.
12. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454(7203): 455-462.
13. Devaiah AK. Adult chronic rhinosinusitis: diagnosis and dilemmas. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2004; 37(2): 243-252.
14. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1997; 117(3) suppl: 1-7.
15. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007-a summary. *Prim Care Respir J* 2008; 17(2):79-89.

16. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12.
17. Settipane RA, Peters AT, Chandra R. Chapter 4: Chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27 suppl 1: 11-5.
18. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. Vital and health statistics. Series 10, Data from the National Health Survey 1997; 194: 1-89.
19. Brain DJ. Historical background. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds). Providence, RI: OceanSide Publications 1997; 7-15.
20. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 1969; 79: 435-45.
21. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 871-76.
22. Koç A, Erginoğlu U, et al. Otorhinolaryngological procedures in the fifteenth century in Anatolia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 414-17.
23. Stammberger H. Rhinoscopic surgery. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editors. Providence, RI: OceanSide Publications 1997; 165-76.

24. Messerklinger W. Diagnosis and endoscopic surgery of the nose and its adjoining structures. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1980; 34(2): 170-6.
25. Weir N. History of medicine: Otorhinolaryngology. *Postgrad Med J* 2000; 76: 65-69.
26. Uzun KH. Nazal Poliplerin Anatomik Orjini. In: İleri F, editör. *Nazal Polipler*. Deomed Medikal Yayıncılık, 2007; 11-17.
27. Raja RS, Harshita P. Pathology of Nasal polyps. In: Önerci M, Berrylin JF, editors. *Nasal Polyposis. Pathogenesis, Medical and Surgical Treatment*. Springer, 2010; 17-26.
28. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Scott-Brown's Otolaryngology Hodder A, editor. 6'th ed. Butterworths, London 1987; 4: 142-53.
29. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *New England Journal of Medicine* 1994; 330(1): 25-30.
30. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hittch DA, et al. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization. *The Journal of otolaryngology* 1991; 20(6): 404-407.
31. Bernstein JM, Kansal R. Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2005; 13(1): 39-44.

32. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15:167-193.
33. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 414-417.
34. 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*. 1999; 37:1771-1776.
35. Wang X, Jing D, Zhao C. Bacterial biofilms are associated with inflammatory cells infiltration and the innate immunity in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Inflammation* 2014; 37(3): 871-879.
36. Mitchell TG. Overview of basic medical mycology. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33(2): 237-249.
37. Schell WA. Unusual fungal pathogens in fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clinics of North America* 2000; 33(2): 367-373.
38. Downs SH, Mitkakis TZ, Marks GB. Clinical importance of *Alternaria* exposure in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164(3): 455-459.
39. Asero R, Botazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 186-8.

40. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic fungal sinusitis. *The Laryngoscope* 1998; 108(10): 1485-1496.
41. Mabry R, Manning S. Radioallergosorbent microscreen and total immunoglobulin E in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 1995; 113(6): 721-723.
42. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years experience. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1998; 119(6): 648-651.
43. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. "The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 74. No. 9. Elsevier, 1999; 74(9): 877-884).
44. Cingi C, Altuntaş E. Nazal polip etiyolojisi. In: *Nazal Polipler*, 1.Baskı. İleri F, editör. Deomed medikal yayıncılık, 2007; 25-35.
45. Miman MC. Alerji ve nazal polipozis. In: *Nazal Polipler*, 1.Baskı. İleri F, editör. Deomed medikal yayıncılık, 2007; 57-61.
46. Moloney JR, Oliver RTD. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 1980; 5: 183–189.
47. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofman T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000; 257(3): 137-9.

48. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Diseases of the sinuses: diagnosis and management. PMPH-USA, 2001.
49. Kaytaz A. Astım, aspirin intoleransı ve nazal polipozis. In: Nazal Polipler.1.Baskı. İleri F, editör Deomed. T.K.B.B.V. 2007: 61-68.
50. Widal MF, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med 1922; 30: 189–193.
51. Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 200; 115(6):1189-96.
52. Kowalski ML, Grzegorzcyk J, Pawlizak R, Kornatowski T, Wagrowska DM, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. Allergy 2002; 57(6): 493-500.
53. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073–80.
54. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. AJDC 1982; 136: 1067–70.

55. Deane PMG, Schwartz RH. Nasal polyps in cystic fibrosis. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editors. OceanSide Publications. 1997; 137–46.

56. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbaue B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 2002; 13: 109.

57. Hui Y, Gaffney R, Crysdale W. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 191–6.

58. Cutting GR. Rinosinüzitlerin genetiği In: Sinüs Hastalıkları. 1. baskı. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich J, editors. Özkarakaş H, Yıldırım N, çev.ed. Nobel Tıp Kitapevleri 2003; 29-34.

59. Yalçın Ş, Keleş E. Nazal polipoziste tanı ve ayırıcı tanı In: Nazal Polipler. 1.Baskı. İleri F, editör Deomed. T.K.B.B.V. 2007; 41-56.

60. Olsen KD, Neel HB III, DeRemee RA, Weiland LH. Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 85–9.

61. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Surgery of the paranasal sinuses. Blitzler A, Lawson W, Friedman WH, editors. Philadelphia. WB Saunders, 1991; 41–9.

62. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 231–6.

63. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 262-267.
64. Van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Wystke F. Inflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009; 29: 621-9.
65. Coste A, Brugel L, Maitre B, Boussat S, Papon J, Wingertmann L, et al. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J* 2000; 5: 367-372.
66. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvulier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000; 14: 279-90.
67. Patau J, Gevaert P, van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. SA enterotoxin B, protein A, lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 110-15.
68. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in non-allergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF - α . *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 443-450.
69. Liu CM, Hong CY, Shun CT, Wang CC, Wang JS, Lin SK. Matrix metalloproteinase - 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 gene expressions and their differential regulation by proinflammatory cytokines and

prostaglandin in nasal polyp fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryn* 2001; 110(12): 1129-1136.

70. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophyl dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000; 55:79-83.

71. Eisma RJ, Allen JS, Lafreniere D, et al. Eosinophil expression of transforming growth factor-beta and its receptors in nasal polyposis: Role of the cytokines in this process. *Am J Otolaryngol*, 1997; 18: 405.

72. Mullol J, Xaubet A, Gaya A. Cytokine gene expression and release from epithelial cells: a comparision study between healty nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 607-15.

73. Fan GK, Wang H, Takenaka H. Eosinophil infiltration and activation in nasal polyposis. *Acta Oto Laryngol* 2007; 127: 521-526.

74. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson Cr, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(2): 362-369.

75. Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, et al. Endothelial and epithelial expression of eotaxin-2 (CCL24) in nasal polyps. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140(3): 205-14.

76. Kitapci F, Muluk NB, Atasoy P, Koc C. Role of mast and goblet cells in the pathogenesis of nasal polyps. *J Otolaryngol* 2006; 35(2): 122-32.

77. Petecchia L, Serpero L, Silvestri M, Sabatini F, Scarso L, Rossi GA. The histamine-induced enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by nasal polyp derived fibroblasts is inhibited by levocetirizine. *Am J Rhinol* 2006; 20(5): 445-9.

78. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 2003; 117(1): 1–9.

79. Keseroğlu K, Banoğlu E, Kizil Y, Aydil U, Gönül II, Yilmaz M, et al. Serum interleukin-16 levels in patients with nasal polyposis. *The Laryngoscope* 2012; 122(5): 961-964.

80. Takeno S et al. Nuclear Factor- Kappa B Activation in the Nasal Polyp Epithelium: Relationship to Local Cytokine Gene Expression. *The Laryngoscope* 2002; 112(1): 53-58.

81. Simmen D, Jones NS. *Manual of Endoscopic Sinus Surgery: And Its Extended Applications*. Thieme, 2011.

82. Zinreich S. Paranasal sinus imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103(5/2): 863–868.

83. Dixon AE, Sugar EA, Zinreich SJ et al. Criteria to screen for chronic sinonasal disease. *Chest* 2009; 136(5): 1324–1332.

84. V Lund. Where are we in the medical treatment of nasal polyps. In: *Nasal Polyposis Pathogenesis, Medical and Surgical Treatment*. Ferguson BJ. Onerci TM, editors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.

85. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006; 135(5): 31-80.
86. Hadley JA, Schaefer SD. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1997; 117(3) suppl: 8-11.
87. Lund VJ, Mackay I: Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31:1834.
88. Howard BE, Lal D. Oral steroid therapy in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports* 2013; 13(2): 236-243.
89. Eskiizmir G, Ünlü HH. Nazal polipoziste medikal tedavinin rolü. In: *Nazal Polipler*. İleri F, editor. TKBBV-Deomed 2007; 121-131.
90. Mygind N, Lund VJ. Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin Immunother* 1996; 5: 122–136.
91. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(12 I):941–945.
92. Mostafa BE, Abdel HH, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67(3): 148.

93. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by frusemide. *Thorax* 1997; 52(10): 861–865.
94. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(6): 656–659.
95. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(8): 767–771.
96. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Trotoux J. Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodensitometric images of nasosinusual polyposis? *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993; 110(5): 277–280.
97. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinol Suppl* 1992; 14: 77–81.
98. Nadel DM, Lanza DC, Kennedy DW. Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12(4): 233–241.
99. MacLeod CM, Hamid QA, Cameron L, Tremblay C, Brisco W. Anti-inflammatory activity of clarithromycin in adults with chronically inflamed sinus mucosa. *Adv Ther* 2001; 18(2): 75–82.

100. Wang T, Su J, Feng Y. The effectiveness topical amphotericin B in the management of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2014; 1-7.

101. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(1): 62–66.

102. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2011; 19(3): 210-217.

103. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Paper on rhinosinusitis and nasal polyps* 2007; 20(1): 136.

104. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *American journal of rhinology* 2007; 21(4): 428-432.

105. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills, et al. American academy of allergy, asthma & immunology/american college of allergy, asthma & immunology omalizumab-associated anaphylaxis joint task force follow-up report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128(1): 210-212.

106. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *American journal of rhinology* 2007; 21(4): 428-432.
107. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie* 2005; 127(3): 131-140.
108. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2004; 130(8): 975-978.
109. Wang P-C, Chu C-C, Liang S-C, Tai C-J. Outcome predictors for endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2002; 126(2): 154-159.
110. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope* 1999; 109(1): 27-29.
111. Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the unfolded protein response. *Cell Death Differ* 2006; 13: 374–84.
112. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 326-332.

113. Macias AT, Williamson DS, Allen N, Borgognoni J, Clay A, Daniels Z, Massey AJ. Adenosine-derived inhibitors of 78 kDa glucose regulated protein (Grp78) ATPase: insights into isoform selectivity. *Journal of medicinal chemistry* 2011; 54(12): 4034-4041.

114. Brostrom MA, Prostko CR, Gmitter D, Brostrom CO, Independent signaling of grp78 gene transcription and phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 α by the stressed endoplasmic reticulum. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270(8): 4127-4132.

115. Shen X, Zhang K, Kaufman RJ, The unfolded protein response-a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. *Journal of chemical neuroanatomy* 2004; 28(1): 79-92.

116. Nonato, M. Cristina, Joanne Widom, and Jon Clardy. Crystal structure of the N-terminal segment of human eukaryotic translation initiation factor 2 α . *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(19): 17057-17061.

117. Takuhiro I, Marintchev A, Wagner G. Solution structure of human initiation factor eIF2 α reveals homology to the elongation factor eEF1B. *Structure* 2004; 12(9): 1693-1704.

118. Mollica MP, Lionetti L, Putti R, Cavaliere G, Gaita M, Barletta A, From chronic overfeeding to hepatic injury: role of endoplasmic reticulum stress and inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2011; 21(3): 222-230.

119. Rutkowski DT, Hegde RS, Regulation of basal cellular physiology by the homeostatic unfolded protein response. *The Journal of cell biology* 2010; 189(5): 783-794.
120. Barone MV, Crozat A, Tabaei A, Philipson L, Ron D. CHOP (GADD153) and its oncogenic variant, TLS-CHOP, have opposing effects on the induction of G1/S arrest. *Genes Dev.* 1994; 8(4): 453-64.
121. Wang XZ, Harding HP, Zhang Y, Jolicoeur EM, Kuroda M, Ron D. Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses, *EMBO J* 1998; 17(19): 5708-17.
122. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, Yuan J. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 2000; 403(6765): 98-103.
123. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports* 2001; 1(3): 262-267.
124. Uneri C, Ozturk O, Polat S, Yuksel M, Haklar G. Determination of reactive oxygen species in nasal polyps. *Rhinology* 2005; 43(3): 185.
125. Breckendridge DG, Germain M, Mathai JP, Nguyen M, Shore GC, Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene* 2003; 22(53): 8608-8618.
126. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140(6): 900-917.

127. Wang S, Kaufman RJ 2012. “The impact of the unfolded protein response on human disease”, *The Journal of cell biology*, 197(7), 857-867.
128. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 2002; 122(2):179-182.
129. Johansson L, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2003; 112(7): 625-629.
130. Klossek JM, Neukrich F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005; 60(2): 233-7.
131. Knud L, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta oto-laryngologica* 2002; 122(2): 179-182.
132. De Castro MCM, Assunção E, De Castro MM, Araújo RN, Guimarães RE, Nunes FB. Effect of mitomycin C in eosinophilic nasal polyposis, in vivo: concentration of IL5 and GM-CSF, RT-PCR. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2006; 72(1), 38-42.
133. Awad OG, et al. Sinonasal Outcomes After Endoscopic Sinus Surgery in Asthmatic Patients With Nasal Polyps: A Difference Between Aspirin-Tolerant and Aspirin-Induced Asthma? *The Laryngoscope* 2008; 118(7): 1282-1286.

134. Hopkins Claire, et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?." *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137(4): 555-561.

135. Murthy P, Banerjee S. Predictive Factors for a Good Outcome Following Endoscopic Sinus Surgery. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2013; 65(2): 276-282.

136. Blomqvist EH, et al. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *Journal of allergy and clinical immunology* 2001; 107(2): 224-228.

137. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology* 2002; 40(4):173-8.

138. Park HS, Kim HY, Nahm DH, Park K, Suh KS, Yim H. The presence of atopy does not determine the type of cellular infiltrate in nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 373–7.

139. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1145–52.

140. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110: 1056–62.
141. Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J. Korean Med. Sci.* 2000; 15: 255-9.
142. Mygind N, Naclerio RM, editors. Allergic and non-allergic Rhinitis: clinical aspects. Munksgaard, 1993.
143. Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(12):1966-72.
144. Kowalski M. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000; 55(Suppl. 2): 84–86.
145. Voegels LR, Padua FGM. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005; 132(4): 613-619.
146. Düzgün A, Alaçam H, Okuyucu A. Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012; 29(2).
147. Kim YM, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B-induced endoplasmic reticulum stress response is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical biochemistry* 2014; 47(1): 96-103.

148. Jeanson L, et al. Oxidative stress induces unfolding protein response and inflammation in nasal polyposis. *Allergy* 2012; 67(3): 403-412.
149. Satoshi S, et al. Expression and localization of aquaporin 1, 2, 3, 4, and 5 in human nasal mucosa. *American journal of rhinology & allergy* 2012; 26(3): 167-171.
150. Hendershot LM. The ER chaperone BiP is a master regulator of ER function. *Mt. Sinai J. Med.* 2004; 71: 289-297.
151. Lee AS, The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods* 2005; 35(4): 373-381.
152. Oakes SA, Opferman JT, Pozzan T, Korsmeyer SJ, Scorrano L, Regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺ dynamics by proapoptotic BCL-2 family members. *Biochemical pharmacology* 2003; 66(8): 1335-1340.
153. Little E, Ramakrishnan M, Roy B, Gazit G, Lee AS. The glucose-regulated proteins (GRP78 and GRP94): Functions, gene regulation, and applications. *Crit. Rev. Eukar. Gene* 1994; 4: 1-18.
154. Wang XZ, Lawson B, Brewer JW, Zinszner H, Sanjay A, Mi LJ, Boorstein R, Kreibich G, Hendershot LM, Ron D. Signals from the stressed endoplasmic reticulum induce C/EBP-homologous protein (CHOP/GADD153). *Mol Cell Biol* 1996; 16(8): 4273-80.

155. Sok J, Wang XZ, Batchvarova N, Kuroda M, Harding H, Ron D. CHOP-Dependent stress-inducible expression of a novel form of carbonic anhydrase VI. *Mol Cell Biol* 1999; 19(1): 495-504.

156. Antonsson B, Conti F, Ciavatta A, Montessuit S, Lewis S, Martinou I, et al. Inhibition of Bax channel-forming activity by Bcl-2. *Science* 1997; 277(5324): 370-2.

157. Schroder M, Kaufman RJ, Divergent roles of IRE1alpha and PERK in the unfolded protein response. *Current molecular medicine* 2006; 6(1): 5-36.

158. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 2007; 62(4): 348-358.

9. EKLER

ÖZGEÇMİŞ

Adı : FARUK KADRI

Soyadı : BAKKAL

Doğum Yeri ve Tarihi : AYDIN, 26.06.1984

Eğitimi

2009-2015: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Araştırma Görevlisi.

2003-2009: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi.

2001-2002: Şanlıurfa Murat Lisesi.

1995-2001: Şanlıurfa Anadolul Lisesi.

1993-1995: Şanlıurfa Profilo İÖÖ.

1990-1993: İlköğretim, Almanya.

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Kuruluşlar

Türk Tabipler Birliği, Ankara Tabip Odası.

Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği.

Kafa Tabanı Derneği.

Bilimsel Etkinlikler

1. 9. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 8-10 Nisan 2010, ANKARA.

2. 10. Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, 30 Kasım-8 Aralık 2011, Gazi Üniversitesi, ANKARA.
3. 8. Türk Rinoloji Kongresi, 24-26 Mayıs 2012, ANTALYA.
4. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş boyun cerrahisi Kongresi 10-14 Ekim 2012, ANTALYA.
5. Clinical observership in Head & Neck Oncology & Surgery of the Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Jan 01- March 31, 2013 AMSTERDAM.
6. Workshop on prosthetic postlaryngectomy vocal, pulmonary and olfactory rehabilitation including hands-on, surgery and patient demonstrations. February 21-22, 2013 AMSTERDAM.
7. 9. Türk Rinoloji Kongresi, 23-26 Mayıs 2013, ANTALYA.
8. 11. Türk Rinoloji Kongresi, 16-19 Nisan 2015, ANTALYA.

Yayınlar

1. Tutar H, Bakkal FK, Aydil U, Ceylan A, Kızıl Y, Yılmaz M, Köybaşıoğlu A. Tiroid Cerrahisi Deneyimlerimiz. Gazi Medical Journal 2013; 24(4): 120-122.
2. Tutar H, Göksu N, Aydil U, Tutar BV, Kızıl Y, Bakkal FK, Bayazit YA. An analysis of petrous bone cholesteatomas treated with translabyrinthine transotic petrosectomy. Acta oto-laryngologica 2013; 133(10): 1053-1057.
3. Aydil U, Kızıl Y, Bakkal FK, Köybaşıoğlu A, Uslu S. Neoplasms of the Hard Palate. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014; 72(3): 619-626.
4. Tutar H, Aydil U, Ekinci Ö, Bakkal FK, Tutar VB, Kızıl Y, Ugur MB. The basaloid variant of squamous cell carcinoma of the larynx. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2014; 80(3): 245-250.

5. Aydoğan BB, Aygencel G, Bakkal FK, Ceylan A, Dizbay M.. Çoklu Organ Yetmezliği İle Başvuran Bir Derin Boyun Enfeksiyonu Olgusu. Gazi Medical Journal 2014; 25(1): 37-39.
6. Bakkal FK, Başman A, Kızıl Y, Ekinci Ö, Gümüşok M, Zorlu ME, Aydil U. Mucosal Melanoma of the Head and Neck. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 2015; 3(119): 166.
7. Düzlü M, Karamert R, Bakkal FK, Cevizci R, Tutar H, Zorlu ME, Dilci A. The Demographics and Histopathological Features of Oral Cavity Malignancies Managed in Our Clinic. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 2015; 3(119): 204.

Bildiriler

1. Utku Aydil, Yusuf Kızıl, Faruk Kadri Bakkal, Ahmet Köybaşıoğlu, Sabri Uslu. Sert damağın primer neoplastik lezyonları. 33. Türk Ulusal Otorinolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 26-30 Ekim 2011, Antalya.
2. Tutar H, Aydil U, Bakkal FK, Ceylan A, Kızıl Y, Yılmaz M, Köybaşıoğlu A. Tiroid cerrahisi deneyimlerimiz. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş boyun cerrahisi Kongresi, 10-14 Ekim 2012, Antalya.
3. Faruk Kadri Bakkal, Hakan Tutar, Nebil Göksu, Vildan Tutar, Murat Uçar. Bilateral İç Kulak Anomalisine Eşlik Eden İnternal Jugular Ven Agenezisi Olgusu. 35. Türk Ulusal Otorinolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 02-06 Kasım 2013, Antalya.
4. Burcu Başarık Aydoğan, Gülbin Aygencel, Faruk Kadri Bakkal, Alper Ceylan. Çoklu Organ Yetmezliği ile Gelen Bir Derin Boyun Enfeksiyonu Olgusu. 10. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi - 2. Avrasya Yoğun Bakım Toplantısı, 27-30 Kasım 2013, İstanbul.
5. Faruk Kadri Bakkal, Hakan tutar, Fakih Cihat Eravcı, Mehmet Ekrem Zorlu. Frontal Reses Kaynaklı Koanal Polip. 10. Türk Rinoloji kongresi. 22-25 Mayıs 2014, Antalya.

6. Faruk Kadri Bakkal, Adil Başman, Yusuf Kızıl, Özgür Ekinci, Mustafa Gümüşok, Mehmet Ekrem Zorlu, Utku Aydil. Mucosal melanoma of the head and neck. 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, 25-30 May 2014, İstanbul.
7. Düzlü M, Karamert R, Bakkal FK, Cevizci R, Tutar H, Zorlu ME, Dilci A. The Demographics and Histopathological Features of Oral Cavity Malignancies Managed in Our Clinic. 17th International Congress on Oral Pathology and Medicine, 25-30 May 2014, İstanbul.
8. Faruk Kadri Bakkal, Hakan Tutar, Vildan Tutar, Mehmet Ekrem Zorlu. Açık teknik rinoplastide emilebilir sütün (Vicryl) reaksiyonu olgusu. 11. Türk Rinoloji Kongresi, 16-19 Nisan 2015, Antalya.
9. Faruk Kadri Bakkal, Recep Karamert, Alper Ceylan, Alper Kutalmış Türkcan. Etmoid bulla kaynaklı koanal polip. 11. Türk Rinoloji Kongresi, 16-19 Nisan 2015, Antalya.
10. Mehmet Düzlü, Faruk Kadri Bakkal, Recep Karamert, Fakih Cihat Eravcı. Rinoplastide ender bir komplikasyon: Nazal dorsumda dermatit. 11. Türk Rinoloji Kongresi, 16-19 Nisan 2015, Antalya.

ETİK KURUL ONAY FORMU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nazal polip dokusunda endoplazmik retikulum stres (ER-Stress) proteinlerinin ifadenme düzeylerinin belirlenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Alper CEYLAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	K.B.B. Hast. A.D. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya ritin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
	DİĞER		☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 121	Toplantı tarihi: 23.09.2013
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm.Dr.Cemal GÜVERCİN BAŞKAN YARD.	Tıp Etiği	Y.mah. Prof.Dr. Yunus Muftu AÇS/AP Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	



Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Sefer</i>
Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Mehmet Akif</i>
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Elvan</i>
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Arzu</i>
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Nilüfer</i>
Prof.Dr.Hasan KAFALI ÜYE	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	Fatih Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Cengiz Bekir DEMİREL ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Osman YÜKSEL ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Hakan</i>
Öğr.Gör.Adem GELİR ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	<i>Emine</i>

* :Araştırma ile ilişkili
** :Toplantıda Bulunma

