

164420

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NAZAL POLİPOZİS HASTALARINDA
KİSTİK FİBROSİS GEN MUTASYONLARININ
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR.YUSUF KIZIL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. SABRİ USLU

ANKARA-2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr. Erdoğan İnal'a, Prof. Dr. Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Fikret İleri'ye, Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Doç. Dr. Sabri Uslu'ya, Doç. Dr. Kemal Uygur'a, Doç. Dr. Yıldırım Bayazit'e, Yard. Doç. Dr. Metin Yılmaz'a, Yard. Doç. Dr. Alper Ceylan'a ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin genetik çalışma kısmında büyük yardımları olan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Mehmet Ali Ergün'e teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar	v
I) GİRİŞ	1
II) GENEL BİLGİLER	2
a) Nazal polipozis	2
i) Tarihçe	2
ii) Epidemiyoloji	3
iii) Etiyoloji	4
(1) Genetik	4
(2) Alerji	5
(3) Enfeksiyonlar	5
(a) Virüs enfeksiyonları	5
(b) Bakteri enfeksiyonları	6
(c) Mantar enfeksiyonları	6
(4) İlişkili hastalıklar	7
(a) Samter triadı	7
(b) Kistik fibrizis	8
(c) Primer siliyer diskinezi sendromu	9
(d) Churg-Strauss Sendromu	9
(e) Young sendromu	9
(f) Allerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu (NARES)	10
iv) Histopatolojisi	10
(1) Ödematöz, eozinofilik polip	12
(2) Diğer polip tipleri	12
v) Patogenez	13
(1) Kimyasal medyatörler	13
(a) Sitokinler	14
(i) İnterlökinler	14
(ii) GM-CSF	15

(b) Kemokinler	15
(i) RANTES	15
(ii) Eotaksin	15
(c) Hücre adezyon molekülleri	16
(d) Büyüme faktörleri	16
(i) IGF-1, bFGF	16
(ii) Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	16
vi) Tanı	17
(1) Muayene	17
(2) Görüntüleme yöntemleri	17
vii) Evreleme	18
(1) Endoskopik muayene ile evreleme	18
(2) Bilgisayarlı tomografi ile evreleme	19
viii) Tedavi	20
(1) İlaç tedavisi	20
(a) Kortikosteroid tedavisi	20
(i) Topikal kortikosteroidler	20
(ii) Sistemik steroidler	21
(b) Antimikrobiyal tedavi	22
(i) Antibiyotikler	22
(ii) Makrolidlerle antienflamatuvar tedavi	23
(iii) Antifungal tedavi	24
(c) Diğer ilaçlar	24
(2) Cerrahi tedavi	24
(a) Basit polipektomi	24
(b) Transnazal etmoidektomi	25
(c) Eksternal etmoidektomi	25
(d) Cerrahi tedavi komplikasyonları	25
(b) Kistik fibrosis	26
i) Tarihçe	26
ii) Epidemiyoloji	26

iii) Etiyoloji ve genetik	26
iv) Tarama	28
(1) Tarama yöntemleri	28
(2) KF taramasının yararları	29
v) Tanı	30
vi) Klinik özellikler	31
(1) Otolarengolojik özellikler	31
(a) Sinüslerde anatomik değişiklikler	31
(b) Kronik sinüzit	32
(c) Nazal polipozis	32
(2) Diğer sistem tutulumları	33
(a) Akciğer hastalıkları	33
(b) Gastrointestinal sistem	33
(c) Genitoüriner sistem	33
vii) Tedavi	34
(1) Otolarengolojik hastalığın tedavisi	34
(2) Akciğer hastalıklarının tedavisi	35
(3) Gastrointestinal bozukluğun tedavisi	36
(4) Genitoüriner sistem hastalığının tedavisi	36
viii) Prognoz	36
III) GEREÇ ve YÖNTEMLER	38
IV) BULGULAR	44
a) Hasta grubu	44
b) Kontrol grubu	48
V) TARTIŞMA VE SONUÇ	51
VI) ÖZET	55
VII) KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

AAS = Allerjik aspergillus sinüziti

AFS = Allerjik fungal sinüzit

ASA = Asetil salisilik asit

bFGF = Bazik fibroblast büyüme faktörü

BT = Bilgisayarlı tomografi

CFTR= Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CSS = Churg-Strauss sendromu

DNA= Deoksiribonükleik Asit

EFRS = Eozinofilik fungal rinosinüzit

GM-CSF = Garnülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

HLA= İnsan Lökosit Antijeni

ICAM-1 = İnterselüler adezyon molekülü-1

IF- γ = Interferon- γ

IGF-1 = İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL = İnterlökin

IRT= İmmünoreaktif tripsinojen

KF = Kistik fibrozis

KS = Kortikosteroid

MCP= Majör Katyonik Protein

MRG = Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRNA= Mesajcı Ribonükleik Asit

NARES = Allerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu

NP = Nazal polipozis

OMK = Osteameatal Kompleks

PSD = Pirimer Siliyer Diskinezi

PZR= Polimeraz Zincir Reaksiyonu

rhDNase= Rekombinan İnsan DNaz'ı

TGF = Transforme edici büyüme faktörleri

USG = Ultrasonografi

VAS = Görsel analog skor

VCAM-1 = Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF = Vasküler endotelyal büyüme faktörü



I- GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal Polipozis (NP), kulak burun boğaz kliniğinde en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Bu hastalık üzerine yapılan çalışmaların yoğunluğuna rağmen etiyolojisinin ortaya konulamamış olması tedavinin optimal düzeyde yapılmasını engellemektedir. Günümüzde uygulanan tedaviler etiyolojiye yönelik olmayıp, mevcut patolojinin ortadan kaldırılması semptomatik tedavi sağlamakta, dolayısıyla hastalık nüksüyle sıkça karşılaşmaktadır. NP farklı hastalıklarla birlikte görülebilir. Sık görülen bir genetik hastalık olan Kistik fibrosis (KF) kronik sinüzit ve NP'le birlikte çok yaygın olarak görülebilmektedir. Son yirmi yıl içinde genetik biliminin gelişmesine paralel olarak KF hakkındaki bilgilerimiz artmıştır.

KF gen mutasyonlarının NP gelişiminde etkili olabileceği; bu durumun KF hastalığının atipik bir formunu oluşturabileceği düşünülerek planlanmıştır. Bu amaçla yaygın veya sık nüks eden NP'li hastalarda klinik değerlendirmenin yanı sıra KF gen mutasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

II - GENEL BİLGİLER

a) Nazal polipozis

i) Tarihçe

NP tarihçesi günümüzden 4000 yıl öncesine, Antik Mısır'a kadar dayanmaktadır. Bunun ötesinde belirgin ilerlemeler Antik Yunan ve Rönesans Avrupası'nda yapılmıştır. Bilinen ilk tıp adamı, Kral Sahura'nın saray doktoru olan Mısır rinolojisti Ni-Ankh Sekhmet'tir. Kralın mezarında karısıyla birlikte kralın yanında resmedilen bu kişinin kralın burun deliklerini iyileştirdiği belirtilmiştir.²⁰ Mısırlıların nazal polipleri bildikleri ve bunları burundan gelen üzümler olarak tanımladıkları gösterilmiştir. Tedavide alkol içeren ilaçlar ve cerrahi kullanılmıştır.

Hippocrates (MÖ 460–370) hastalığı vücuttaki 4 huyun arasındaki dengenin bozulmasına bağlamıştır.²⁰ Poliplerin temizlenmesi için bir teknik geliştirmiş, bu teknik en son 1888 yılında yayınlanan Vantolini'nin kitabında bulunmak üzere tıp kitaplarında yer almıştır.¹⁷² Bu yöntem belli büyüklükte kesilmiş süngere 3–4 ipin uçları bağlandıktan sonra bu sünger burundan geçirerek poliplerin çıkartılması sağlanmaktaydı. Ayrıca tüp içerisinden geçirdiği sıcak bir demir ile koterizasyon da yapmıştır.¹⁷² Eginalı Paulus (MÖ 625–690), nazal poliplerin kökeninin etmoid hücreler olduğuna inanmıştır. Poliplerin çıkarılması için ağız ve damak yaklaşımıyla etmoid hücrelere doğru uygulanan bir yöntem önermiştir.¹⁷²

İbn-i Sina (MS 980–1037) polipleri 'burundaki kümeler' veya 'hemoroidler' olarak tanımlamıştır. Ebu Kasım (MS 1013–1106) cerrahide koter kullanmış, nazal polibi bir çengel ile öne çekerek pedikülünü makas ile kesmiş; ardından nazal kaviteyi sirke ile yıkamıştır.¹²⁴

Rönesansta Forestus, (MS 1522–1597) 4 huy teorisinin artık geçerli olmadığını gösteren bir vaka sunumu yayınlamıştır. Bir bayan hastada başında taşıdığı yüklerin mukozayı

aşağıya doğru itmesi nedeniyle oluşan ve burun deliklerini tıkayan büyük polipler belirlenmiştir. Poliplerin ligasyonu ile tedavi edilen hastada poliplerin, hastanın aynı işe devam etmesi nedeniyle tekrarladığı belirtilmiştir.²⁰

Fallopious (MS 1523–1562) anterior poliplerin üzerinde 2–3 gün kalacak şekilde iplikler kullanmış, bu süre sonunda kitle küçülerek dışarıya düşmüştür. Posterior polipleri hemoroidler olarak düşünmüş, bulduğu snare (kapan) metodu bu alanda Hippocrates'den sonra en büyük gelişimdir. Aynı aletleri rektal polipler için de kullanmıştır.¹⁷²

Başlangıçta operasyonlar hemen her zaman ağırlı oluşu ve cerrahın görsel kontrolü altında olmadığından tehlike potansiyelinin bulunması nedeniyle tatminkar değildi. 1884 yılında Carl Koller, kokainin cerrahideki olanaklarını keşfedene kadar bu durumda herhangi bir değişiklik olmadı.¹⁷² Nazal polipektomi 19. yüzyılın sonuna kadar rutin, minör bir ameliyat haline gelemedi.²⁰ 1901 yılında Hirschman burun ve nazaofarenksi daha iyi görebilmek için 4 mm sistoskop kullanmıştır.⁶³ 1960'ların sonunda ve 1970'lerin başında Avusturya Graz'dan Messerklinger sistemik endoskopik inceleme tekniğini geliştirmiştir.¹⁵⁶

ii) Epidemiyoloji

Nazal polipozisin toplumdaki prevelansı % 0,2–4,3 arasındadır.¹⁰ İnsidansı yaşla birlikte artar ve erkeklerde daha sık görülür. Otopsi spesimenleri incelendiğinde prevelans çok artmaktadır (% 26–42). Astımlı hastalardaki prevelansı % 6,7–13 arasındadır.¹⁰ ASA veya Samter triadı (nazal polipler, astım ve aspirin sensitivitesi) olan hastalardaki nazal polip insidansı ise % 36–95 arasında değişmektedir. Çocuklarda NP çok nadirdir ve insidansı % 0,1 olarak rapor edilmiştir.¹¹³

KF ile NP ilişkisi çok iyi bilinmektedir. KF hastalarında nazal polip insidansı ise %10–37 arasındadır.¹⁰ Farklı gruplardaki NP prevelansı Tablo I'de belirtilmiştir.¹⁴⁸

Tablo I. Farklı gruplarda NP prevelansı ¹⁴⁸

Hastalık	Prevelans
Aspirin intoleransı	% 36–72
Yetişkinlerde astım	% 7
IgE aracılı	% 5
IgE aracısız	% 13
Yetişkinlerde kronik sinüzit	% 2
IgE aracılı	% 1
IgE aracısız	% 5
Çocuklarda astım/ sinüzit	% 0,1
Kistik fibrosis	
Çocuklar	% 10
Yetişkinler	% 50
Allerjik fungal sinüzit	% 66–100
Primer siliyer diskinezi	% 40

iii) Etiyoloji

Birçok hastalıkla ilişkilendirilse de nazal poliplerin nedeni henüz bilinmemektedir. Ancak sinonazal mukozadaki kronik enflamatuvar sürecin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Viral üst solunum yolu enfeksiyonları, allerjik rinit ve mukozanın çeşitli işlevsel bozuklukları gibi çeşitli enflamatuvar faktörlerin sinüzite yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir.⁵⁵

(1) Genetik

1992 yılında Drake-Lee tarafından monozigot ikizlerde NP rapor edilmiştir.⁴³ Ayrıca NP olgularının ailelerinde yüksek oranlarda nazal polipozis (%52,6) ve astım (% 43,6) bildirilmiştir.¹³⁷ HLA-A1/B8 ile yoğun polipozis ve astım arasındaki ilişki ve HLA-A74 ile nazal polipozis arasındaki ilişki tanımlanmıştır.^{96,107} Vaka kontrollü bir çalışmada nazal polipozis gelişimine yatkınlık artışı ile HLA-DR7-DQA1*201 ve -DQB1*202 haplotiplerinin ilişkisi ortaya konulmuştur.¹⁰⁶

(2) Alerji

Eozinofillerin polip dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunması nedeniyle 1930'lu yıllarda tüm polipler alerji ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁹

NP ile alerji ilişkisini kurmak üzere birçok girişim yapılmış olsa da 1970 ve 1980'lerde birçok klinisyen tarafından alerji bağlantısının gösterilememesi nedeniyle bu kavram kabul görmemiştir. Birçok yayında, alerji insidansının ve pozitif deri testinin NP hastalarında daha yüksek olmadığı gösterilmiştir.^{22,113,127}

Poliplerin nazal kavitede kaynaklandıkları bölge hastaların büyük çoğunluğunda osteomeatal kompleks bölgesidir.⁸⁹ Ancak aspirin hassasiyeti olan astım hastalarında nazal kavite içinde yaygın olarak görülebilirler.¹⁵⁵

(3) Enfeksiyonlar

(a) Virüs enfeksiyonları

Weille, poliplerin viral enfeksiyonlar sonucu oluştuğunu otaya atmıştır.¹⁷⁷ Kozak, NP'de viral etiyoloji ile ilgili bir hipotez geliştirmiştir.⁸² Bu hipotezdeki basamaklar viral enfeksiyon, enflamatuvar yanıt, virüsün kalıcı olması, kalıcı antijenik uyarım ve sonunda NP oluşumudur. Virüslerin rolü, nazal poliplerde bazı enfeksiyöz ajanlar için DNA hibridizasyon testleri çalışarak araştırılmış fakat test sonuçları negatif olarak bulunmuştur. Virüslerin dokuda bulunmamasını viral tutulumun nazal poliplerin oluşumunda erken bir dönemde gerçekleşmesine bağlamışlar, bu durumun hipotezlerini desteklediği sonucuna varmışlardır.

(b) Bakteri enfeksiyonları

Kronik sinüzit NP hastalarında yaygın bir hastalık olduğundan pürülan enfeksiyon NP etiyolojisinde önemli bir etken olabilir. Tavşanlarda pnömokoklar ile

enfeksiyon oluşturulduğunda sinus mukozasında poliplerin geliştiği gösterilmiştir. Enfeksiyon bulunmayan karşı maksiller sinüslerde polip oluşumu gözlenmemiştir.¹¹⁸

(c) Mantar enfeksiyonları

Allerjik fungal sinüzit (AFS), son zamanlarda gündemde olan bir tanıdır. 1971'de allerjik bronkopulmoner aspergillozu olan hastaların %10'unda bronşlardan gelen tıkaçlara benzer nazal tıkaçların oluştuğu gözlenmiştir. Bu çalışmada direkt grafide % 41,4 oranında (46/111) maksiller sinüzit saptanmıştır. Nazal tıkaçların ve sinüs lavajlarının kültüründe *Aspergillus fumigatus* üremiştir.¹⁰⁰

Kartzenstein ve ark. allerjik aspergillus sinüziti (AAS) olarak tanımladıkları 7 sinüzit vakası yayınlamışlardır.⁷⁷ Hastaların sinüslerinde beyaz, mukoid materyal ve film tabakası mevcuttur. Mikroskopik incelemede eozinofiller, Charcot-Leiden kristalleri, epitel hücreleri ile aspergillus türlerine benzeyen fungal hifler saptanmıştır. Yazar bu bulgular sonucunda AAS ve allerjik bronkopulmoner aspergillozun, solunum sisteminde aspergillus hipersensitivitesinin farklı sunumlarını temsil ettiğini öne sürmüştür.

Aspergillus'dan farklı türlerin de belirlenmesinden sonra allerjik fungal sinüzit terimi kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın daha iyi anlaşılması nedeniyle son yıllarda bu konudaki yayınların sayısı artmıştır. AFS tanı kriterleri şunlardır.¹⁴³

- a) Cerrahi yolla elde edilmiş karakteristik allerjik müsin histopatolojik olarak ya da cerrahi sırasında gross olarak görülmelidir.
- b) Allerjik müsinin mantar boyamasında hifler görülmeli ya da uygun şartlarda alınan cerrahi sinüs kültürü pozitif olmalıdır.
- c) Histopatolojik inceleme bulguları mukozada fungal invazyon, mukoza nekrozu, granülomalar ve dev hücreler içermemelidir.

d) Diğer fungal rinosinüzit tanısı ekarte edilmelidir.

Bir başka çalışmada, polip bulunan veya bulunmayan 210 kronik sinüzit hastanın nazal sekresyonlarının fungal kültürü 202 hastada (% 96) pozitif, kontrol hastalarının ise %100'ünde pozitif olarak bulunmuş.¹²⁹ Hastalarda fungal alerjenlere karşı Ig-E aracılı hipersensitivite bulunmadığından AFS yerine eozinofilik fungal rinosinüzit teriminin kullanımını önermişlerdir.

(4) İlişkili hastalıklar

NP ile ilişkili hastalıklar Samter triadı, KF, Churg-Strauss sendromu, primer silier diskinezi sendromu, Young sendromu ve eozinofilik allerjik olmayan rinit sendromu (NARES)'dur.

(a) Samter triadı

Samter triadı veya ASA triadı, NP, astım ve ASA intöleransının oluşturduğu bir sendromdur ve ilk olarak Widal ve ark. tarafından 1922 yılında tanımlanmıştır.¹⁷⁹ Daha sonra Samter ve Beers tarafından ilişki açıklığa kavuşturulmuştur. Aspirin sensitivitesinin altında yatan en makul temel mekanizma siklooksijenazın aspirin ve diğer inhibitörlerce inhibisyonu sonucu araşidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yoluna yönlenmesi; prostoglandin E₂'nin azalarak Lökotrienlerin üretiminin artmasıdır. Çünkü prostoglandin E₂'nin (PGE₂) enflamatuar hücrelere ve yollara inhibitör etkisi mevcuttur.¹⁶³ Hastalar havayolunun tüm mukozal yüzeylerinde reaktivite göstermektedir. Sinüs hastalığı genellikle yoğundur fakat agresif ilaç tedavisi ve cerrahi ile tedavi edilebilir. Bu triad NP hastalarının % 8-39'unda mevcuttur.^{42,98,141}

(b) Kistik fibrozis

KF beyaz ırkta en sık görülen kalıtsal hastalıktır ve 7. kromozomdaki CFTR genindeki otozomal resesif bir defekte bağlı olarak gelişir. Bu güne kadar 2000'den fazla mutasyon tanımlanmış olsa da en sık görüleni F508 mutasyonudur. Mutasyonların frekansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. F508 mutasyonu Kuzey Amerika, İsviçre ve Hollanda'da % 65–80 iken İspanya ve İtalya'da % 51–58; siyah Amerikalılarda % 37 oranında görülmektedir.³⁷

CTFR genindeki bozukluk, solunum epiteli ve salgı bezi hücrelerinin membranındaki klorür taşınmasının bozulmasına yol açar.³⁷ Tipik klinik özellikler hastaların terinde anormal olarak artmış klorür seviyesi, akciğer ve paranazal sinüs enfeksiyonları, NP, pankreas yetmezliği, erkek infertilitesi ve azalmış dişi fertilitesidir.¹

Çocuklardaki KF'de NP % 10 oranında,⁹⁸ yetişkinlerde ise % 20–48 oranında rapor edilmiştir.^{1,38}

Son yıllarda bazı yayınlarda kronik enfeksiyonu olan hastalarda KF mutasyonu prevelansının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Raman ve ark. kronik sinüzit hastalarında KF mutasyonu taşıyıcılığının normal popülasyondan daha fazla olduğunu göstermişlerdir.¹³² Ayrıca alkolik olmayan pankreatitte KF mutasyonları popülasyon ortalamasından yüksek bulunmuştur.¹⁴⁹

(c) Primer siliyer diskinezi sendromu

Otozomal resesif bir bozukluk olan pirimer siliyer diskinezi (PSD) sendromu 3000–5000 kişide bir görülmektedir.¹³⁶ PSD sendromuna sahip hastalarda hayatlarının ilk gününden itibaren nazal sekresyonlar bulunur ve bu hastaların %40'ında kronik sinüzit ve NP'e sebep olur. Çocukların yaklaşık %100'ünde kronik ya da rekürren kulak problemleri

mevcuttur.¹²⁶ Bu durumlar, mikrotübül yapısındaki dynein eksikliğine bağlı sillerin işlev bozukluğu sonucu görülmektedir.²⁵ Hastalığın tüm belirtilerinin görüldüğü durum Kartagener sendromu olarak bilinir ve kronik sinüzit, bronşiektazi ile birlikte olan kronik bronşit ve situs inversus ile karakterizedir.¹²⁶ Erkek infertilitesi tipiktir fakat tüm hastalarda görülmeyebilir.¹¹⁰

(d) Churg-Strauss sendromu

Churg-Strauss sendromu (CSS), bir granülomatoz vaskülit olarak sınıflanmaktadır. Atopi hikayesi, astım ve eozinofili ile birlikte sistemik nekrotizan vaskülitin bulunmasıyla karakterizedir.²⁸ Bir çalışmada CSS hastalarının %69'unun başvuruda nazal şikayetlerinin bulunduğunu; %34'ünde ise NP görüldüğü belirtilmiştir.¹²¹ Poliplerin histolojik incelemesinde görülen eozinofilik eksuda ile ilişkili nekroz, kollajende şiddetli fibrinoid değişiklikler ve epitelioid hücreler ve dev hücrelerin toplandığı granülom oluşumu allerjik granülom olarak adlandırılmıştır.³³

(e) Young Sendromu

Young tarafından 1970 yılında tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, azospermi ve NP ile karakterize bir sendrom tanımlanmıştır.¹⁸³ Solunum yolu hastalığı, bronşiektazi ile ilişkili olabilen şiddetli kronik sinüziti kapsamaktadır. Hastalarda ter klorür testi ve pankreas fonksiyonları normal olduğundan KF dışlanmaktadır. Silia ultrastrüktürü normaldir.⁴⁹ Azospermi epididimis tıkanıklığına bağlıdır ve vas deferens bozukluğuyla ilişkili KF'den ayırt edilemez. Hastalarda spermatogenez normaldir. Young sendromu prevalansı KF ve Kartagener sendromundan belirgin olarak yüksektir. Erkek infertilitesinin %7,4'ünün nedenidir.¹⁴⁷

(f) Allerjik olmayan eozinofilik rinit sendromu (NARES)

NARES kavramı 1979 yılında Mullarkey ve Jakobs tarafından ortaya atılmıştır.^{71,109} Burada kronik sinüzitle ilişkili enflamatuvar süreçte ana rol eozinofillere verilmiştir. NARES hastalarında alleji belirtilerine ilişkin hikaye yoktur ve deri testleri ile serum IgE seviyeleri normaldir. Fakat nazal sekresyonlarda oldukça fazla sayıda eozinofil bulunur. NP hastalarının büyük çoğunluğu bu kriterleri karşılar. Bir başka çalışmada NARES hastalarının %29'unda NP saptanmıştır.¹⁰⁸

iv) Histopatoloji

Polipler, yalancı çok katlı, silli, silindirik epitelle kaplıdır; epitel bazal membranı kalınlaşmıştır ve az miktarda kan damarı ile sinir sonlanması içerir.⁴⁹ Histolojik görünümün karakteristiği büyük miktardaki hücre dışı ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. İnflamatuvar hücreler mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşur fakat eozinofiller baskındır.¹⁵⁶ NP'de masif doku ödeminin nedeni, kan damarlarının endotel bileşkelerinden plazma kaçıdır.²³ Eozinofiller NP oluşumunda ve büyümesinde en önemli rolü oynarlar. NP'de doku eozinofilisinin oluşumunu açıklayan iki önemli hipotez mevcuttur. Bunlar mikroçevre teorisi ve otokrin teoridir.⁷⁴

(i) Mikroçevre teorisi: Bu teoride, dokunun mikroçevresinin, inflamatuvar hücrelerinin işlevlerini düzenleyen ve başlatan bölümler olduğunu öne sürülmektedir. Epitelyum hücreleri ve fibroblastlar enflame dokularda aktif hale gelmektedir ve NP'in özelliği olan kalıcı enflamasyonun nedenidir. Granülositlerin çoğalması, aktivasyonu ve sağ kalımı ile hemopoetik hücrelerin farklılaşmasında merkezi rolü olan GM-CSF NP dokusundan alınan epitel hücresi ve fibroblast kültürlerinde normal dokulardan alınan hücre kültürlerine oranla artmış seviyelerde bulunmuştur.⁷⁴

(ii) Otokrin teori: Bu teori eozinofilinin nedenini eozinofillerin otokrin yolla yine kendilerini aktiveştirmesine bağlamaktadır. Birçok önemli enflamutuar ve düzenleyici sitokinler gibi, özellikle IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofiller tarafından üretilmektedir. Bu sitokinler eozinofillerin yaşam süresini uzatmakta, aynı zamanda eozinofillerin belirli dokulara göçünde rol oynamaktadır. GM-CSF'nin eozinofillerde sunulması bu hücrelerin dokuya göçü ve etkinliğinin sağlanmasında ve sürdürülmesinde otokrin bir yol sağlar.⁷⁴

Polip epitelinde, çok sayıda mukozal tipte mast hücresi bulunur.⁴¹ Polip mast hücrelerinde, çevredeki mukozadan ve alerjide görülen mukozadan farklı olarak yoğun degranülasyon görülür. Poliplerde histamin konsantrasyonu da belirgin olarak yüksektir ve 4000 ng/ml seviyesini geçmektedir.⁴⁰

Polip yüzeyindeki bezler de normal mukozadan farklılık gösterir. Birkaç adet yeni oluşmuş bez mevcuttur fakat bunlar inervasyon olmaması nedeniyle düzenli bir sekresyon yapamayan anormal bezlerdir ve kistik dejenerasyon gösterirler. Poliplerdeki goblet hücresi yoğunluğu nazal mukozaya oranla belirgin derecede azalmıştır.⁸⁷ Fakat polip dokusunun tek bir slaytta incelenmesi goblet hücrelerinin artmış olduğu izlenimini verebilir, bunun nedeni goblet hücrelerinin düzensiz dağılımıdır.

Polipler aynı zamanda eozinofili ile karakterizedir. Eozinofiller aktive haldedirler ve tüm hücrelerin %20'sini oluştururlar.¹⁶⁰ Doku eozinofilisi olguların % 80-90'ında bulunur.²⁹ Kortikosteroidlerin sadece eozinofillerin baskın olduğu enflamasyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Intranazal flunisolidin, sinüzite bağlı olarak görülen konka genişlemesinin neden olduğu burun tıkanıklığında sınırlı bir etkisi olmaktadır. Benzer şekilde,

kortikosteroidler nezle gibi nötrofillerin baskın olduğu inflamasyon durumlarında da etkisizdir.¹⁰²

Polipleri sınıflamanın bir yolu da histolojik olarak gruplara ayırmaktır. Bu bazen neoplastik hastalıkların ayırıcı tanısında gerekli olmaktadır.⁶¹ Histolojik olarak polip grupları şunlardır:

(1) Ödematöz, eosinofilik polip

Baskın histolojik bulgular ödem ve eozinofilik tipte enflamasyondur ve sinonazal poliplerin % 86'sında görülür.⁵⁰ Bu tip poliplerin histolojisinde ayırdedici özellikler ödemli stroma, sık seromuköz bezler, bol miktarda eozinofil ve mast hücresi ile kalınlaşmış bir bazal membranın bulunmasıdır.⁶¹

(2) Diğer polip tipleri

Kronik inflamatuvar poliplerde en belirgin bulgular stromal ödemin ve goblet hücresi hiperplazisinin bulunmamasıdır. Goblet hücreleri mevcuttur fakat epitelde goblet hücresi hiperplazisi görülmez. Epitel sıklıkla yassı ve kübik metaplazi gösterir.⁶¹ Bu fibro-inflamatuvar nötrofil tipli polipler sinonazal poliplerin %10'undan azını oluştururlar ve KF, primer silier diskinezi sendromu ve Young sendromu gibi hastalıklarda görülürler.^{35,147}

Üçüncü polip tipi serömusinöz bezlerin hiperplazisinin görüldüğü poliplerdir.⁶¹ Bu polip tipi adenoma ile karıştırılabilir.⁵⁰ Nadir olarak görülür ve sinonazal poliplerin %5'ini oluşturur.³⁵

Dördüncü polip tipi stromada atipinin olduğu poliplerdir. Çok nadir olarak görülür ve farklı histolojik özellikleri mevcuttur. Bu polipleri neoplaziden ayıran en önemli özellik mitozun bulunmamasıdır.⁶¹

v) Patogenezi

NP, paranasal sinüs mukozasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Fakat patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda pek çok teori ortaya atılmıştır. Bernstein ve ark nazal mukozadaki sodyum klorür kanallarının biyoelektrik aktivitesinde değişiklikler bulmuşlardır.^{16,17} Histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemler kullanarak polip ve konka mukozasını karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda inflamatuvar medyatörlerin salınımının poliplerde sodyum emiliminin ve klorür geçirgenliğinin konka epitelinden daha fazla olmasına neden olabileceğini belirtmişlerdir. Sodyum emiliminin artışı suyun hücre içine ve hücreler arası sıvıya hareketine neden olur. Sonuçta oluşan ödem polibin genişlemesine ve büyümesine neden olur.¹⁶

(1) Kimyasal medyatörler

Son yıllarda polip gelişiminde ve büyümesinde etkin rol oynayan kimyasal medyatörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalarda nazal poliplerde gösterilmiş kimyasal medyatörler Tablo II'de belirtilmiştir.

Tablo II. Nazal poliplerde gösterilmiş sitokinler, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri¹⁰

Histamin
IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8
Interferon- γ (IF- γ)
RANTES
Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)
Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF)
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)
Transforme edici büyüme faktörleri α -1 ve α -2 (TGF α -1 ve α -2)
Keratinosit kaynaklı büyüme faktörü
Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)
İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)
p-selektin
e-selektin

(a) Sitokinler

(i) **İnterlökinler (IL):** İnterlökinler birçok enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan hücreler tarafından salınan bir medyatör ailesidir. IL-1 NP'lerde düzenli olarak görülmektedir. Öncelikle monositler ve daha az olarak polimorfonükleer hücrelerde bulunur.⁹³ IL-2'nin NP'de rolü olabileceğini gösteren bulgu, NP mast hücrelerinde IL-2 reseptörünün bulunmasıdır.⁸⁶ IL-3, ya hiç gösterilememiştir ya da bazı yayınlarda aralıklı olarak düşük konsantrasyonlarda gösterilebilmiştir. Fakat diğer bazı yayınlarda IL-3 polip stromasında

düzenli olarak bulunmuştur.⁵⁸ IL-4 nazal poliplerdeki eozinofillerde belirlenmiştir. IL-5 eozinofilide anahtar rol oynar ve eozinofiller IL-5'e özel reseptörler taşıyan tek insan lökositleridir.¹⁰⁵ Allerjik olmayan NP hastalarındaki sekresyonlarda IL-5 seviyesi allerjik hastalardaki seviyelere erişmekte ve bu seviyeler kontrollerden anlamlı olarak yüksek olmaktadır. IL-8 polip mukozasında bulunmakla birlikte normal nazal mukozada da bulunmaktadır.¹⁵² Bazı durumlarda in vitro epitel hücrelerinden IL-6 salınımı olabilmektedir, fakat NP hastalarında IL-6 ve IL-10 konsantrasyonları kontrollerden farklı değildir.⁷

(ii) Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF): GM-CSF üretimi NP epitel hücrelerinde, fibroblastlarda ve eozinofillerde gösterilmiştir. NP epitel hücrelerinin kültür ortamında monosit farklılaşmasının uyarıldığı ve bu uyarılmanın allerjik hastalardan ve normal kişilerden alınan epitelyum hücrelerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, GM-CSF NP ve allerjik mukoza epitel hücrelerinde anlamlı olarak yüksek miktarda üretilmektedir.¹²⁰ Fibroblast kültür ortamı çalışmasında NP kökenli fibroblastların in vitro GM-, G- ve M-CSF üretme yeteneklerinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca GM-CSF ve bunun üretiminden sorumlu geni normal fibroblastlara göre daha fazla miktarda içerdikleri ve bu GM-CSF'nin nötrofil başkalaşımını uyardığı gösterilmiştir.¹⁷¹

(b) Kemokinler:

(i) RANTES: Polip stromasındaki RANTES konsantrasyonu ile ilgili bulgular çelişkilidir. Bu sitokinin eozinofiller üzerinde güçlü kemotaktik ve aktive edici etkisi vardır.² Çeşitli çalışmalarda polip stromasında RANTES mRNA veya protein miktarında artış bulunmuş; bazılarında ise artış görülmemiştir.^{3,7,13}

(ii) Eotaksin: Jahnsen ve ark. eotaksin, eotaksin-2 ve MCP-4 mRNA miktarının aynı hastaların nazal poliplerinde konka mukozasına oranla belirgin olarak arttığını

göstermişlerdir.⁷³ Ayrıca eotaxin-2 ekspresyonunun araştırılan 3 kemokin içinde en belirgin olarak bulunan olduğu belirtilmiş. Eotaksin IL-5 ile birlikte hareket ederek NP dokusunda eozinofillerin toplanmasında ve aktivasyonunda anahtar rol oynar. Doku eozinofilisi ile nazal ECP seviyeleri eotaksin mRNA ile anlamlı bir biçimde korele olurken bu durum RANTES mRNA ekspresyonunda görülmez.¹⁵¹

(c) Hücre adhezyon molekülleri

Symon ve ark. yaptıkları çalışmada ICAM-1, E-selectin ve P-selectinin polip epitelinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada p-selektinin eozinofillerin yapışması ve infiltrasyonu için en önemli molekül olduğu belirtilmiştir.¹⁶² VCAM-1 de eozinofillerin endotele yapışması için önemli bir endotel yüzey molekülüdür. NP'de VCAM-1 molekülü seviyesinde belirgin artış saptanmıştır.^{59,72}

(d) Büyüme faktörleri

(i) IGF-1, bFGF: Petruson ve ark. 15 NP hastasının IGF-1 immünreaktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır.¹²⁸ Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) angiogenez, yara iyileşmesi, epitel membranı kalınlaşması, fibrosis ve glandüler hiperplazi için güçlü uyarıcı etkisi olan bir büyüme faktörüdür.¹³¹ Pyykkö ve ark. yaptıkları çalışmada polip, tükürük ve rinore materyali ELISA yöntemiyle incelenmiş bFGF, polip dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunurken diğer sıvılarda saptanmamıştır.¹³¹

(ii) Vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF): Vasküler geçirgenlik faktörü (VPF)/VEGF kodlayan genler ile bunların reseptörlerini kodlayan genler angiogenez ve vasküler geçirgenlik açısından yoğun olarak incelenmiştir.⁴⁸ VPF/VEGF vasküler aşırı geçirgenliğin uyarılması açısından histaminden daha potenttir.¹⁴⁵ Ito ve ark. çalışmasında VPF/VEGF sentezinde plazma hücrelerinin aktif olduğunu gösterilmiştir.⁷⁰

Nazal poliplerde olmamakla birlikte bazı çalışmalarda VPF/VEGF mast hücrelerinde bulunmuştur.^{19,53} Bu çalışmalarda, VPF/VEGF'ün NP patogenezinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür.

vi) Tanı

(1) Muayene: Hastada burun tıkanıklığına yol açan masif poliplerin tanısı hiç de zor değildir. Sadece anterior rinoskopi polipleri kolaylıkla gösterebilir. Antrokoanal polipler posterior rinoskopi ile görülür. Orta meaya sınırlı daha küçük poliplerin belirlenmesi daha güçtür. Bu tür polipler sıklıkla endoskopik yolla güvenilir bir biçimde tespit edilebilir.

(2) Görüntüleme Yöntemleri: Paranasal sinüslerdeki polipoid oluşumlar direk grafiler, ultrasonografi (USG), sinüslerin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntülenebilir.

Direk grafilerde en sık bulgu tüm sinüslerde havalanma kaybı ve matlaşmadır.¹⁸⁶ Opak bir sinüsün içeriğini radyografik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Sinüs içindeki sıvı, polipoid mukoza, retansiyon kisti ve tümör aynı görünüme sahiptir.

A-modlu ultrasonografi basit, invazif olmayan, iyonizasyon yapmayan bir yöntemdir ve maksiller sinüs ile frontal sinüsteki sıvı veya mukozal kalınlaşmanın belirlenmesinde kullanılır. Akut sinüzitte sıvı retansiyonunun gösterilmesinde yararlı iken, kronik sinüzitte sıvı retansiyonunun, akut sinüzitte ise mukozal kalınlaşma ile polipoid değişikliklerin gösterilmesinde yararı tartışmalıdır.¹⁸⁵

B-modlu ultrasonografi (B-USG) incelenen yapılar hakkında 2 boyutlu bilgiler verir. Bu konuyla ilgili yayınlar sınırlıdır. BT bulguları ile B-USG bulgularının karşılaştırmasında BT'de patolojik bulgusu olan olguların % 72,8'i B-USG ile belirlenebildiği

bildirilmiştir.¹⁶⁷ Sınırlı polipler ile orta dereceli yaygın mukozal kalınlaşma çıkartıldığında bu oran maksiller sinüs için % 97,4'e çıkmaktadır.¹³⁰

Paranasal sinüs BT görüntüleme, şu anda paranasal sinüslerin ve komşu yapıların değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Kemik dokusu, yumuşak dokular ve havayı optimal olarak görüntülemesi anatominin ve paranasal sinüsler ve çevre dokulardaki hastalığın yaygınlığının doğru olarak değerlendirilmesine olanak sağlar.^{92,98}

Paranasal sinüs MRG'sinin pahalı olması nedeniyle değerlendirmede öncelikli yeri yoktur. MRG'nin BT'ye göre avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün çok daha iyi olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle bakteriyel ve fungal sinüzit ayırımı ile enflamasyon ve tümör ayırımında BT'ye üstünlük sağlar.¹⁸⁵

vii) Evreleme

(1) Endoskopik muayene ile evreleme

Lildholdt ve ark. önerdiği sistemde evreleme belirli anatomik noktalara göre 4 basamak halinde yapılır.⁹²

0 = polip yok

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

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

3 = ileri derece polipozis (Alt konkanın alt sınırının aşağısına uzanan büyük polipler)

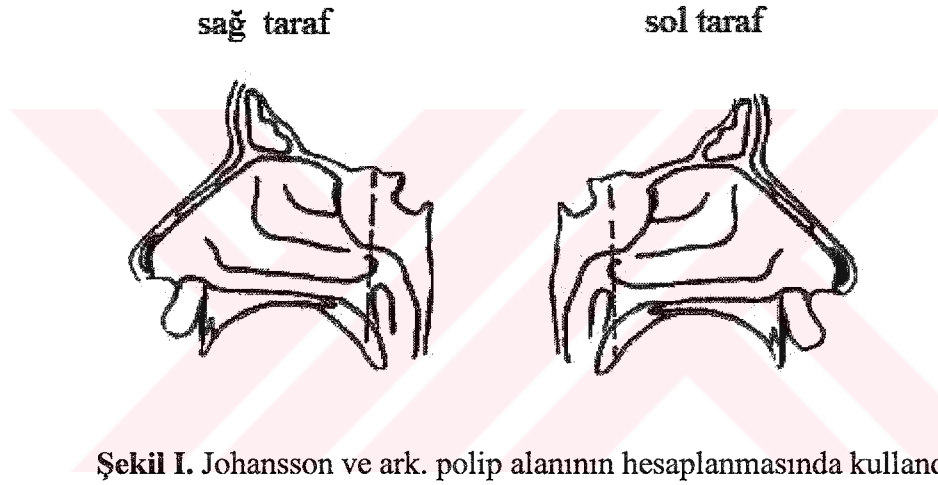
Lund ve Mackay tarafından önerilen yöntemde polip büyüklükleri üç basamakta değerlendirilir.⁹⁵

0 = polip yok

1 = polipler orta meaya sınırlı

2 = polipler orta meanın dışına uzanmakta

Johansson ve ark. tarafından önerilen yöntemde poliplerin yerleşim yerleri ve uzanım bölgeleri lateral nazal duvarın görüntüsü (Şekil I) üzerine bilgisayar ortamında çizilmekte, poliplerin kapladığı alanın tüm lateral duvar alanına oranı bilgisayar tarafından hesaplanmaktadır.⁷⁵ (Bu programa “ <http://www.artech.se/bende/li/> ” adresinden ücretsiz olarak ulaşılabilir)



Şekil I. Johansson ve ark. polip alanının hesaplanmasında kullandıkları lateral nazal duvar çizimi⁷⁵

(2) Bilgisayarlı tomografi ile evreleme

Lund ve Makay tarafından önerilen ve en çok tercih edilen BT evreleme sisteminde puanlama 0 ile 12 arasında değişmekte; hesaplamada her sinüs için ve osteomeatal kompleks için verilen puanlar toplanarak sağ ve sol için toplam puan hesaplanmaktadır (Tablo II).⁹⁷

Tablo II. Lund ve Makay tarafından önerilen BT skortlama sistemi ⁹⁷

Paranasal Sinüs	Sağ	Sol
Maksiller sinüs		
Anterior Etmoid hücreler		
Posterior Etmoid hücreler		
Sfenoid sinüs		
Frontal sinüs		
OMK(Sadece 0 veya 2 Puan)		
Toplam puan		

0 PUAN= mukozal kalınlaşma yok

1 PUAN= mukozal kalınlaşma

2 PUAN= sinüste opaklaşma

Her bölge için 0, 1 veya 2 puan

viii) Tedavi:

Nazal polipozis tedavisinin amacı polipleri yok etmek veya boyutlarını küçültmek, burun solunumunu tekrar oluşturmak, rinit belirtilerini azaltmak, koku duyusunu tekrar oluşturmak ve nüksleri önlemektir.¹¹²

Nazal polipozis tedavisinin seçenekleri arasında gözlem, ilaç tedavisi, sadece cerrahi veya cerrahi ile birlikte ilaç tedavisi bulunmaktadır. Fakat hiçbir seçenek ideal çözümü sunmamaktadır.

(1) İlaç tedavisi

Cerrahi temel tedavi seçeneği olagelmıştır fakat son 20 yılda topikal kortikosteroidler tedavide cerrahinin yerini almaya başlamıştır.

(a) Kortikosteroid tedavisi

(i) Topikal kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidler cerrahi dışı tedavinin temelini oluşturlar. NP ile ilişkili semptomlar olan burun tıkanıklığı, hapşıрма ve burun akıntısı üzerine olumlu etkisi mevcutken koku bozukluğuna etkisi çok sınırlı olmaktadır.¹¹¹

Topikal steroidlerin kullanımını destekleyen plasebo kontrollü, randomize çalışmalar mevcuttur.^{24,138} Kortikosteroidlerin etkinliği özellikle eozinofilik poliplerde gösterilmiş olsa da KF'e ikincil nazal poliplere karşı da etkindirler.^{57,92}

Nazal kortikosteroidler, sprej, damla veya inhaler toz formunda kullanılabilir. Sprej formunda uygulama sonrası ilacın küçük bir bölümü doğrudan hedef bölge olan orta meaya ulaşmaktadır. Teorik olarak damla ve toz formları orta meatus bölgesinde daha yüksek bir konsantrasyon oluşturabilir fakat herhangi bir uygulama şeklinin diğerine üstünlüğünü gösteren klinik çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde intranazal uygulamada kullanılan kortikosteroid formlarının arasında belirgin farklılığı gösterilmemiştir. Yan etkiler çok azdır ve en sık görüleni burun kanamasıdır.⁶⁴

Küçük ve orta büyüklükteki poliplerin (Grade 1 ve 2) başlangıç tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılabilir ve damla formundaki uygulamaların daha etkili olduğu düşünülmektedir.⁹ Ayrıca topikal steroidler, postoperatif nüksleri önlemekte ve tekrar cerrahi ihtiyacını azaltmaktadır.^{60,91}

(ii) Sistemik kortikosteroidler: Oral yolla veya parenteral depo formunda uygulamalar yapılabilir. Oral yolla uygulama tercih edilmektedir çünkü yan etki ile karşılaşıldığında ilaç kullanımı hemen kesilebilmektedir.

Oral kortikosteroidlerin kullanımı güçlü polip baskılayıcı etkisi nedeniyle bazen 'medikal polipektomi' olarak da adlandırılmaktadır.¹⁷⁰ Hem eozinofillerin baskın

olduğu poliplerde hem de eozinofillerin baskın olmadığı poliplerde enflamasyonu azaltarak bu etkiyi gösterirler.¹⁸ Özellikle koku duyusunun tekrar kazanılmasında etkindirler.¹⁸ Preoperatif steroid tedavisi polip büyüklüğünün ve cerrahi kanamanın azaltılmasında, postoperatif tedavi ise nüks hastalığın tedavisinde etkilidir.¹⁸ Nores ve ark. 152 hastada yaptıkları çalışmada 1 yılın sonunda tedavi edilen hastaların %68,5 inde başarı sağlamışlar; kalan %31,5 hastaya cerrahi uygulamışlardır.¹¹⁷ Bunun yanında, başarılı oral tedavi sonrasında 5 ay içinde nüks etme eğiliminin oldukça fazla olduğu belirtilmektedir.¹²⁵

(b) Antimikrobiyal tedavi

(i) Antibiyotikler: Enfeksiyon ile nazal polip veya nazal mukozanın bakterilere ve mantarlara immün reaksiyonları ile ilişkisi hakkındaki bilgiler artmış olmasına rağmen antimikrobiyal ilaçlar ile ilgili kontrollü tedavi çalışmaları bulunmamaktadır. Bunun yanında vaka sunumları ve küçük tedavi serileri yayınlanmıştır. Graham ve ark. tobramisin ile tekrarlayan antral lavajların nazal polip bulunan KF hastalarında yararlı olduğunu belirtmiştir.⁵² KF hastalarında agresif antimikrobiyal tedavi kronik sinüzit ve NP için cerrahi ihtiyacını azaltmaktadır.⁶²

Kanıtı dayalı bilgi bulunmadığından dolayı orta meada pürülan akıntı bulunması veya antral yıkamanın pozitif olması gibi enfeksiyon halinin belirgin olduğu durumlar dışında antibiyotiklerin önerilmesi yanlıştır. Tedavi, kültür sonuçlarına göre ya da kronik vakalarda penisilinaza dayanıklı antibiyotikler seçilerek yapılır. Son yıllarda lokal steroidlerle sistemik antibiyotiklerin birlikte kullanımının pürülan sinüzitte etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰³ Burada lokal steroidler enfeksiyon sürecini uzatmayıp iyileşmeyi hızlandırdığı belirtilmektedir. Yaygın NP olan hastalarda stafilokokal enterotoksine karşı

spesifik IgE antikorları bulunmuştur.⁸ Bu durumun antibiyotik kullanımını ne yönde etkileyeceği henüz belirgin değildir.

(ii) Makrolidlerle antienflamatuar tedavi: Geçtiğimiz on yıl içinde makrolidler antibiyotiklere ve bunların immün sistem üzerine etkileri üzerine ilgi atmıştır. Japonya'dan yayınlanan çalışmalarda uzun süreli düşük doz tedavi ile cerrahi tedaviye ve kortikosteroid tedavisine dirençli vakalar da dahil olmak üzere kronik sinüzite pozitif etki gösterilmiştir. Bu nedenle makrolid etkinliğinin antimikrobiyal özelliği sonucunda değil antienflamatuar özellikleri aracılığıyla olduğu düşünülmüştür. Bu etkinliğin enflamatuar hücrelerin toplanmasında rol oynayan adezyon moleküllerinin inhibisyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Makrolidler ayrıca hayvan modellerinde mukosiliyer transportu artırmaktadır.¹¹⁴ Diğer bir etki, nötrofil apoptozunun hızlandırılması, dolayısıyla bu hücrelerden salınan zararlı maddelerin azaltılmasıdır.⁶⁸ NP biyopsi kültürlerine in vitro eklenen roksitromisin fibroblastların çoğalmasını baskılamaktadır. Bir ay boyunca 300 mg/gün roksitromisin tedavisi alan hastalardan alınan NP biyopsilerinde tedavi almayan hastalara göre fibroblastların çoğalmasının baskılanmış olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶

NP'le ilgili bir çalışmada 20 kişilik kronik sinüzitle ilişkili NP grubuna 150 mg roksitromisin 8 hafta süreyle verilmiş, rinoskopi ile incelemede poliplerde %52 oranında küçülme gözlenmiştir. Azelastin eklendiğinde, başka 20 hastada, %68 oranında küçülme gözlenmiştir. Eozinofil enflamasyonu ya da atopi roksitromisin veya kombinasyon tedavisinden etkilenmemiştir.⁶⁷ Bir başka çalışmada NP ve KS bulunan 20 hasta 400 mg/gün klaritromisin ile 8–12 hafta tedavi edilmiş, hastaların %40'ında polip boyutunda belirgin küçülme belirlenmiştir.¹⁸² Ayrıca, tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi öncesi nazal lavaj

IL-8 seviyesinin yanıt vermeyen hastalardan yüksek olduğu belirlenmiş; bu seviyenin yanıt verenlerde tedavi sonrası düştüğü görülmüştür.

(iii) Antifungal tedavi: Son yıllarda NP ve kronik sinüzitin epitelyum üzerine yerleşen ve sekresyonlarda da görülen mantara karşı bir immün reaksiyon olduğunu belirten bir teori ortaya atılmıştır. Eozinofilik fungal rinosinüzit (EFRS) terimi bu durumu açıklamak ve allerjik fungal rinosinüzitle (AFRS) aynı durum olmadığını belirtmek için kullanılmaktadır. AFRS’de genellikle bir ya da birkaç sinüs tutulmaktadır. EFRS hastalarında antifungal tedavi ile ilgili bir yayında, ortalama 11 ay süreyle uygulanan nazal amfoterisin irgasyonu hastalarda yüksek başarı oranı elde edilmiştir.¹⁵⁰ AFRS’de antifungal tedavinin kullanım yeri yoktur ve klasik olarak sadece sinüslerin invaziv fungal hastalıklarında kullanılmaktadır.

(c) Diğer ilaç tedavileri

Intranazal lizin aspirin,¹⁴⁰ İnterferon- α 2a,⁶⁵ lökotrien reseptör antagonistleri,⁸⁴ kapsiasin¹¹ ve flosemid¹⁴ tedavide denenmiş diğer seçeneklerdir. Çalışmalarda çeşitli oranlarda başarı bildirilmiş olsa da kortikosteroidlere geçerli bir alternatif olabilmeleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu anda bu ilaçların hiçbirisinin rutin klinik kullanımı bulunmamaktadır.

(2) Cerrahi tedavi

Cerrahide, sadece nazal kavitedeki polipler çıkartılabileceği gibi (basit polipektomi) paranazal sinüsleri de içine alan daha geniş cerrahi teknikler (transnazal etmoidektomi ve eksternal etmoidektomi) de uygulanabilir.

a. Basit polipektomi: Sık nüks görülen vakalarda etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu yöntemde polipler forseps kullanılarak avulsiyon yöntemiyle

çıkarılabildikleri gibi kesici snare yardımıyla da çıkartılabilir. Larsen ve Tos bu yöntemle tedavi ettikleri 243 vakayı 38–145 ay arasında, uzun süre takip etmişler. Hastaların %70’inde semptomlarda iyileşme gözlemişler ve hastaların %80’inde 2 ya da daha az polipektomi uygulamışlardır.⁸⁸

b. Transnazal etmoidektomi: Endoskopik cerrahi ile mükemmel subjektif sonuçlar bildirilmiştir. Düzelme oranları, kısa ve uzun dönemde yaklaşık %90’dır.^{146,157,176} Sonuçların çoğu çeşitli nazal semptomlarda düzelme olarak belirtildiğinden ve kür tanımı bulunmadığından bu sonuçların değerlendirilmesi genellikle güçtür.⁹⁴

Cerrahi genellikle yeterli tıbbi tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tercih edilmektedir. Başarılı cerrahi tedavi için bazı hastalarda, özellikle yaygın polipozis hastalarında (Grade 3), cerrahi öncesi paranazal BT gereklidir. Tek taraflı NP’de biyopsi ve her türlü cerrahi tedavi öncesinde paranazal sinüs BT incelemesinin yapılması bir zorunluluktur.

Literatürde minimal ile radikal cerrahi arası farklı endoskopik cerrahi teknikleri içeren yayınlar bulunmaktadır.¹⁵⁷ Sonuçlar ve nüks oranları cerrahinin derecesiyle orantılı olup radikal cerrahide sonuçlar daha iyi, nüks oranı ise düşüktür.⁶⁴

c. Eksternal etmoidektomi: Günümüzde yerini endonazal yöntemlere bırakmış olsa da bazı NP vakalarında ve özellikle tümör vakalarında bu yöntemin geçerliliği halen sürmektedir.⁶⁴

d. Cerrahi tedavi komplikasyonları: En sık cerrahi komplikasyonları, kanama ve postperatif sineşidir. Serebrospinal sıvı kaçaqları nadir olmasına rağmen polipozis hastalarında risk daha fazladır ve bu hastalarda en sık görülen ciddi komplikasyondur.⁶⁴

Lakrimal kanal ve orbita yaralanmaları da rapor edilmiştir.⁹⁹ Ayrıca sinüs ostiumlarının cerrahi girişime ikincil tıkanmasıyla mukosel oluşabilmektedir.⁴

b) Kistik fibrosis

i) Tarihçe

“Kistik fibrosis” terimi ilk kez 1938 yılında Anderson tarafından, etkilenmiş kişilerin pankreaslarının histopatolojik incelemesindeki bulgular sonucunda kullanılmıştır.⁵ Daha sonra primer fizyolojik bozukluğun koyu, berrak mukusun pulmoner ve gastrointestinal sistemde temizlenememesinin olduğu belirtilmiştir.⁴⁶ Hastalığın çekinik kalıtım paterninin tanınması 1940'lara dayanır.⁶ 1985 yılında Tsui ve ark. KF geninin 7. kromozomda bulunduğunu belirtmişlerdir.¹⁶⁹ Fakat genin klonlanması ancak 1989 yılı sonunda gerçekleşmiştir.^{78,134,135}

ii) Epidemiyoloji

Kistik Fibrosis beyazlarda en sık görülen ölümcül otozomal resesif hastalıktır.¹⁵⁹ Beyazlarda her 2500–3000 canlı doğumdan birisinde görülür ve taşıyıcılık oranı 1/20 ile 1/40 arasında değişir.²⁷ Yaygınlığı etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir. Asyalılarda oldukça nadir görülür ve Hawaii'de yaşayan Uzakdoğulular'daki insidansı 90000'de 1 olarak rapor edilmiştir.¹² Amerika zencilerindeki insidans ise 17000'de birdir.⁸³

iii) Etiyoloji ve genetik

Hastalık, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) geni'ndeki mutasyon sonucunda oluşur. Bu gen siklik adenosin monofosfat-kontrollü klorür kanalı olarak işlev gören bir proteini kodlar.^{78,134,181} CFTR geni kromozom 7q31.2 bölgesinde bulunur. Bu bölgede 27 ekzon vardır ve genom zinciri 230 Kb uzunluğundadır.¹⁶⁴ CFTR geninde 900'den fazla mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen 5 tanesi %1 üzerinde yaygınlığa sahiptir.²⁷

Δ F508 mutasyonu insidansı dünya çapında büyük varyasyon gösterir ve etnik yapı ve coğrafi bölgeye göre %17,9-%87 arasında değişir.^{104,144} KF genindeki mutasyon 3 baz silinmesi sonucu 508 pozisyonundaki fenilalanin aminoasitinin kaybıyla sonuçlanmaktadır. Δ F508'deki Δ silinmeyi (deletion), F ise fenilalanin aminoasitini belirtmektedir.¹² %1–3 arasında yaygınlığa sahip mutasyonlar G542X, G551D, R553X, W1282X ve N1303K mutasyonlarıdır.¹² Mutasyonların sıklığı toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Çeşitli Avrupa topluluklarındaki 200'den fazla mutasyonun coğrafi dağılımının incelenmesinde en fazla mutasyon heterojenitesinin Akdeniz bölgesinde olduğunu göstermiştir.⁴⁵ Güney Fransa'da 40; İspanya'da 75 mutasyon KF kromozomlarının ancak %90'ını göstermektedir.^{26,29}

Türkiye'de CFTR geninde çok sayıda farklı mutasyonlar saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, mutasyon spektrumu özellikle sık görülen mutasyonlar söz konusu olduğunda Akdeniz halkları ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.⁸⁰ Temel farklar 1677delTA mutasyonunun Türkler'de daha yaygın görülmesi ve Avrupalılarda 5. sıklıkta görülen G551D mutasyonunu hiç görülmemesidir. Bu çalışmada, 36 mutasyonun tüm KF kromozomlarının %75'ini oluşturduğu görülmüş, bu sayının KF için en yüksek heterojeniteyi oluşturduğu belirtilmiştir. Onay ve ark yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar alınmış, 27 farklı mutasyonun hastalıklı genlerin %60'ını oluşturduğu belirtilmiştir.¹²² Türkiye'den yapılan yayınlarda sık görülen mutasyonlar ve oranları Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV. KF hastalarının Türkiye’de ve bazı Akdeniz ülkelerinde belirlenen mutasyon sıklığı

Mutasyon	Sıklığı (%)				
	Onay ve ark ¹²² (2001), Türkiye	Kılınç ve ark ⁸⁸ (2002) Türkiye	Kanavakis ve ark ⁷⁶ (2003) Yunanistan	Tanackovic ve ark ¹⁶⁵ (2000) Hırvatistan	Guilloud- Bataille ve ark ⁵⁴ (2000) Fransa
ΔF508	25	23,5	53,4	65	67,9
1677delTA	5,3	7,2	0,9	-	-
G542X	4,1	3,6	3,9	5	2,5
2183AA→G	3,5	4,2	1,4	-	-
N1303K	1,8	2,4	2,6	3,3	2,0
2043delG	1,8	-	-	-	-
F1052V	1,2	3,0	0,2	-	-
W1282X	0,6	3,0	0,7	-	0,6
E822X	-	-	1,4	-	-
1717-1G→A	-	0,6	-	-	1,2
R553X	-	-	-	-	0,8
G551D	-	-	0,3	-	0,7
R1162X	-	-	0,1	1,7	0,4

iv) Tarama

(1) Tarama yöntemleri

Crossley ve ark. 1979 yılında yenidoğanların topuk kanında immünoreaktif tripsinojen (IRT) ölçümüne dayanan ve KF açısından riskli hastaların belirlenmesine yarayan

bir teknik geliştirilmiştir.^{31,32} Çoğu tarama programları bu teknik ile sonrasında sık görülen KF gen mutasyonları değerlendiren DNA testi kullanmaktadır. Tarama programına dahil edilecek gen mutasyonlarının seçimi taranacak topluluğun etnik yapısına bağlıdır. Yanlış negatiflik oranı genellikle %5'in altındadır ve özgüllük yüksektir. Bazı programlar KF mutasyonlarının düşük frekansa sahip olduğu bölgelerde ikinci bir IRT ölçümü sonrası DNA testi yapılarak sensitivite artırılmaya çalışılmaktadır.¹⁵⁴ İki IRT ölçümü ile DNA testi içeren bir program sadece iki IRT ölçümü yapılan programdan daha sensitiftir.¹¹⁵

(2) KF taramasının yararları

KF için yenidoğan taramasının yararları şunlardır;¹⁷³

1. Beslenmenin düzeltilmesi ve algısal gelişimin artırılması,
2. KF ile ilişkili akciğer hastalığının erken tanınması ve tedavisi için fırsat elde edilmesi,
3. Ailelere genetik danışmanlık ve duygusal destek verilebilmesi,
4. Tanınamayan KF nedeniyle oluşabilecek protein kalori malnütrisiyonu ve vitamin eksiklikleri gibi ağır komplikasyonlardan kaçınılmasıdır.

Yenidoğan taramasının beslenme üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat en çarpıcı sonuçlar, hayatın ilk aylarında tanı konulan hastaların konvansiyonel yolla tanı konulan hastalara göre uzun dönemde gördükleri yararların gösterilmesi olmuştur.^{47,153} Beslenme yetersizliği ile birlikte görülen vitamin eksiklikleri, örn. E vitamini eksikliği, sonucunda çocuklarda algılama skorları düşük olmaktadır. Tarama yoluyla erken tanı ve tedavi ile nöral gelişim iyileştirilebilir.¹⁷³

Erken yaşta tanı konulması, özellikle tanı anında hastanın asemptomatik olması akciğer fonksiyonlarında kalıcı bir iyilik sağladığı belirtilmiştir.¹⁶⁰ Yenidoğan taraması ile tanı

konulan hastalarla mekonyum ileusu ile başvuran hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada tarama grubunda *Pseudomonas* enfeksiyonu riski ile düşük akciğer fonksiyonu riskinin daha az olduğu gösterilmiştir.⁸⁵

Taramanın üçüncü yararı ailelere genetik danışmanlık verilmesi ve streslerini azaltmak için iletişim kurulmasına izin vermesidir.³⁹ KF çekinik kalıtım paterni gösteriğinden tarama ile homozigot hastaların yanında heterozigot hastalar da belirlenmektedir. Heterozigot hastalarda homozigot KF hastalardaki gibi klinik özellikler bulunmasa da onlara da genetik danışmanlık verilmelidir.¹⁷³

Konvasiyonel yolla tanı konulan hastalarda, protein kalori malnütrisyonunun yanı sıra yağda çözünen vitamin eksikliği (hemolitik anemi, serebral hemoraji ve hemiplejiye neden olur), çinko ve linoleik asit eksikliği (akrodermatit benzeri döküntüye neden olur), selenyum eksikliği (kardiyomiyopatiye neden olur) ve tuz eksikliği (hiponatremi, metabolik asidoz ve konvüzyonlara neden olur) görülmektedir.^{172,173}

v) Tanı

Tarihsel olarak, altın standart tanısal test ter klorid testi (>60 meq/L) olagelmıştır.¹³³ 1989 yılında genin belirlenmesi moleküler tanıya olanak sağlamıştır. İki anormal CFTR allelinin belirlenmesi tanısaldır fakat kromozomlardan her birinde mutasyonların belirlenememesi KF tanısını ekarte ettirmez.¹⁷⁸ Moleküler tanı özellikle ter klorid testinde anormal sonuçları olan hastalarda yararlıdır.

KF tanısında, Southern ve ark. tarafından önerilen nazal potansiyel farkı testinin de kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁸⁴ Bu teknik fenotipik özellikleri açık olmayan veya terleme miktarı yeterli olmayan çocuklarda tanı konulmasına yardımcı olur. Genotiplendirme tüm belirsizlikleri ortadan kaldırmaz çünkü hastaların %2-15'inde belirlenemeyen bir ya da iki

allel vardır. Bu test tanının yanı sıra CFTR fonksiyonlarını kantitatif olarak gösteren bir marker olarak klinik çalışmalarda yarar sağlar.²⁷

vi) Klinik özellikler

(1) Otolarengolojik özellikler

Kistik fibroziste görülen otolarengolojik problemlerin odak noktası sinonazal bölgedir. En sık görülen otolaringolojik problemler kronik sinüzit ve nazal polipozisdir. KF hastalarının yaklaşık %10'u sinonazal belirtilerden yakınmaktadır. Oranın bu kadar düşük olmasının nedeni hastalarda problemin doğumda başlaması nedeniyle şikayetleri karşılaştıracakları bazal iyilik halinin bulunmaması ve semptomlara bu süre içinde alışılmasıdır.¹⁶⁶ Paranasal sinüs tutulumu koyulaşmış sekresyonların ostiumu tıkanmasıyla başlar. Normal mukusun iki katmanı bulunur. Bunlar seröz bir iç katman (sol fazı) ve daha visköz olan dış katman (gel fazı)'dır. Silia hareketleri primer olarak sol fazında gerçekleşir. Silianın hareketi sırasında uçların dış katmana dokunması sonucu gel fazı, sol fazın üzerinde taşınır. Normal mukosilyer klerens bu iki faz arasındaki dengeye bağlıdır.⁶⁶ KF'de belirgin bir dengesizlik mevcuttur. KF'de patolojik süreç mukus viskozitesinin artışı ile başlar, bu durum sinüs ostiumlarının tıkanmasına neden olur. Ostiumların tıkanması normal gaz değişimini bozar ve bunun sonucunda hipoksi ile karbondioksit parsiyel basıncında artış meydana gelir. Bu durum mukozada ödem, silia fonksiyonunda azalma ile bakterial kolonizasyona neden olur.⁶⁶ KF'de sinüslerde en sık rastlanan sinonazal patojenler *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* ve anaeroblardır.

(a) Sinüslerde anatomik değişiklikler

En sık görülen özellikler frontal ve sfenoid sinüsün hipoplazisi veya aplazisidir. İlginç olarak bu sinüsler postnatal dönemde gelişmektedir ve KF bu sinüslerin

gelişimini bir şekilde bozmaktadır. Benzer biçimde, doğumda mevcut olan maksiller ve etmoid sinüslerin sonraki gelişimi de bozulmaktadır.⁵⁶ Kronik enflematuar hastalık ve sinüslerin azalmış ventilasyonunun pnömatizasyonu engellediğini söyleyen hipotez kronik otitis mediada mastoid pnömatizasyonun bozulduğunun gösterilmesi ile desteklenmiştir.³⁶

KF'de görülen diğer anatomik değişiklikler lateral nazal duvarın mediale doğru şiskinlik göstermesi, lamina papiriseanın maksiller sinüs medial duvarından daha medialde olması ve etmoid çatının daha düşük seviyede olmasıdır. Son iki değişiklik endoskopik sinüs cerrahisinde ciddi komplikasyon gelişimi için zemin hazırlamaktadır.⁴⁴

(b) Kronik sinüzit

KF hastalarının yaklaşık %100'ünde 8 aylıkken konvansiyonel grafilerde sinüzit bulguları saptanabilir. Dolayısıyla sinüslerin değerlendirilmesinde seçilecek yöntem paranazal BT görüntülemesi olmalıdır.⁵⁶ Sinüslerin ve osteomeatal kompleksin değerlendirilmesi için koronal kesitler tercih edilir.

(c) Nazal polipozis

KF hastalarında NP prevelansı %6–48 arasında değişir.¹³² Hastaların %4'ünde tanı anında semptomatik nazal polipozis mevcuttur.³⁴ KF ve NP'in, hastalığın klinik spektrumu içinde farklı bir alt grup oluşturduğu belirtilmektedir.¹⁵⁸

Histolojik incelemede, KF bulunan ve bulunmayan hastalardan alınan polip örneklerinin karşılaştırılması sonucu dansitede, bezlerin dağılımında ve yapısında, yüzey epitelinde ve stromada farklılık gözlenmemiştir.¹⁶⁸ KF ile ilişkilendirilen üç histolojik bulgu şunlardır;¹²³

1. Submukozada hiyalenizasyonun bulunmadığı ince, zor görülen yüzey epiteli bazal membranı

2. Eozinofillerin az görülmesi
3. Poliplerin bezlerinde ve kanallarında ve yüzey mukus örtüsünde asit musin baskınlığı (Alcian mavisi-Periyodik asit-Schiff boyası)

Danimarka'da 30 yıl önce yapılan çalışmada KF bulunmayan hastaların polip dokusundaki eozinofil miktarının KF grubuna oranı 22:1 bulunmuştur. Son dönemde yapılan benzer bir çalışmada bu oranın daha düşük olduğu (4:1) görülmüştür.¹¹²

Birçok yazar, KF ve nazal polipozisli hastalarda, ter klorid seviyesinin daha düşük olduğunu, pulmoner hastalığın daha hafif seyrettiğini, tanının daha geç konulduğunu ve sağ kalımın arttığını belirtmiştir.^{15,81,90}

(2) Diğer sistem tutulumları

Ekzokrin bezlerin salgılarının bozulması sonucunda akciğer hastalığı ve akciğer dışı hastalıklar ortaya çıkar.

(a) Akciğer hastalıkları

Mukus tıkaçları ve koyu sekresyonlara ikincil olarak ortaya çıkan akciğer hastalıkları bronşit, pnömoni, akciğer absesi, atelektazi, ampiyem, pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon ve en son olarak da solunum yetmezliktir. Solunum yetmezliği ve eşlik eden kor pulmonale KF hastalarında en sık ölüm nedenidir.¹⁶¹

(b) Gastrointestinal sistem

Pankreas tutulumu diyabet veya pankreatite ikincil pankreas yetmezliğine neden olabilir. Diğer gastrointestinal problemler mekonyum ileusu, rektal prolaps, volvulus, feçes tıkanması, kolelitiazis, biliyer siroz ve portal hipertansiyondur.¹⁶¹

(c) Genitoüriner sistem

KF hastalarında infertilite oldukça sık görülür. Erkek hastaların ancak %2-3'ü fertildir. Hastalarda görülen azosperminin nedeni olarak bilateral vas deferens yokluğu veya

vas deferens yerine değişik kalınlıklarda olabilen düz kas kitlesinin alması gösterilmektedir. Bu hastalarda ayrıca epididimis belirgin olarak küçülmüş veya kısmen gelişmemiş olabilir. Testisler atrofik veya normal büyüklükte olabilir. Spermatogenezin normal veya azalmış olduğu rapor edilmiştir.¹⁶⁶

Kadın hastaların %10'u fertildir. Bu hastalarda fertilitenin azalması menstürasyon düzensizlikleri ve oligomenore ile serviks ağzında koyu bir mukus tıkaçının bulunması nedeniyle oluşmaktadır.¹⁶⁶

vii) Tedavi

(1) Otolarengolojik hastalık tedavisi

Konservatif medikal tedavi KF hastalarındaki sinonazal hastalığın tedavisinde ilk basamağı oluşturur. Nazal steroidler, dekonjestanlar, antihistaminikler ve salin irrigasyonu etkinlikleri tam olarak ortaya konulmamış olsa da rutin olarak kullanılmaktadır.⁵⁶

Salin irrigasyonlarından hipertonic olanlar fizyolojik saline tercih edilir çünkü bunların dekonjestan etkileri de vardır. Ayrıca hipertonic salinin mukosiliyer aktiviteyi izotoniğe göre anlamlı oranda artırdığı belirlenmiştir.

Sinüzitte empirik antibiyotik tedavisinin 3–6 hafta süreyle kullanılması önerilmektedir.¹³³ KF'de uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilmesinin nedeni mukosiliyer aktivitenin tekrar aktif hale getirilmesidir. KF'de iyon transportunun bozulması ve aynı zamanda patojen bakterilerin ürettiği düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin siliyer hareketleri bozması nedeniyle mukosiliyer klerens bozulmuştur.¹³³ Üç aylık antibiyotik tedavisi sonrası siliyer hareketlerin hızlandığı hatta normal hale geldiği görülmüştür.¹³⁹ Antibiyotikler *Pseudomonas* ve *Staphylococcus* gibi KF ile ilişkili organizmalara etkili olacak şekilde

seçilmelidir. Tipik olarak aminoglikozitler ve kinolonlar kullanılmaktadır. Kullanılabilen diğer antibiyotikler ise piperacillin, ceftazidime, cefsulodin, and imipenemdir.¹⁶⁶

Sinonazal hastalığın tedavisi, özellikle NP tedavisi, cerrahiye dayanır. Eskiden sadece şiddetli belirti veren yaygın NP hastalarına cerrahi uygulanmaktaydı. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi kavramının gelişmesiyle öncelikle yetişkinlerde daha sonra da çocuklarda uygulanan cerrahinin sadece morbiditesi azalmamış, ayrıca sinonazal patofizyolojinin de düzeltilmesini sağlamıştır. Tercih edilen cerrahi yöntem intranazal etmoidektomi ile birlikte polipektomi yapılmasıdır.⁵⁶ KF hastalarında görülen NP'nin özelliği nüks oranlarının yüksek olmasıdır.¹⁸ Ayrıca hastaların yaşam kalitelerinde operasyon sonrası belirgin düzelme olmamaktadır. Fakat salin ve nebulize antibiyotik uygulamaları ile idame tedavisi sekresyonların viskozitesinin azaltılması için gereklidir.¹⁸

(2) Akciğer hastalığının tedavisi

Seçenekler arasında sekresyonların temizlenmesi, antibiyotik tedavisi, bronkodilatator tedavi, oksijen verilmesi ve akciğer transplantasyonu mevcuttur.¹⁸⁰

Son yıllarda geliştirilen tedavi yöntemleri ise inhalasyon yolu ile uygulanan tedaviler gündemdedir. Bu tedaviler arasında amilorid, tobramisin ve rekombinan insan DNaz'ı (rhDNase) bulunmaktadır.^{27,180} Amilorid bir sodyum kanal blokörüdür. KF'de etkisini balgamın bileşimini değiştirerek gösterir. Bu tedavinin balgam viskozitesinde ve elastisitesinde olumlu değişiklikler yaptığı gösterilmiştir.¹⁸⁰

Tobramisinin inhalasyon yoluyla kullanımı özellikle 6 yaş üzerindeki çocuklarda güvenli ve etkilidir.¹³⁸ Bu uygulama yoluyla verilen tobramisin konsantrasyonu KF hastalarından izole edilen *P. aeruginosa* türlerinin minimum inhibitör konsantrasyonunun 10 katına çıkmaktadır.¹³⁸

Hastanın dejenere nötrofillerinin nükleuslarından kaynaklanan yüksek konsantrasyondaki DNA, KF'de balgamın viskozitesinin büyük bölümünden sorumludur. rhDNase uygulaması ile balgamdaki DNA ipliklerinin düşük molekül ağırlıklı parçalara ayrılmasını sağlayarak balgam viskozitesini azaltmaktadır.¹⁸⁰

En yeni tedavi seçeneklerinden birisi de havayolu epitelyumine gen tedavisi yapılmasıdır. Bu tedavi hastalığın erken döneminde, geri dönüşümsüz hasarlanma meydana gelmeden önce yapılmalıdır. Alt hava yollarına gen transferinde kullanılabilen vektörler rekombinan adenovirüsler, adeno-ilişkili virüs, lipofection ve retrovirüstür. Rekombinan adenovirüsler klinik çalışmalarda en sık kullanılan vektörlerdir. Adeno-ilişkili virüs patojen olmayan bir parvovirüstür. 19 kromozom üzerinde sabit bir noktaya yerleştiğinden malign dönüşüm olasılığı düşüktür. DNA'nın lipozomlara eklenerek taşınması (lipofection) ile ilgili klinik çalışmalar sürmektedir. Retrovirüslerin kullanımında malign değişim oluşturması olası olduğu için vektör olarak kullanılması olası değildir.¹⁸⁰

(3) Gastrointestinal bozukluğun tedavisi

Pankreas enzimlerinin, yağda çözünen vitaminlerin ve yüksek kalorili diyetin eklenmesini içerir. Beslenme tedavisine rağmen kilosu normal olmayan hastalara gastrostomi, nazogastrik tüp veya jejunostomi yoluyla enteral besleme yapılabilir.¹⁸⁰

(4) Genitoüriner sistem hastalığının tedavisi

Erkek KF hastalarında infertilite tedavisi mikrocerrahi ile epididimden sperm aspirasyonu ve in vitro fertilizasyon ile gerçekleştirilmektedir.¹⁶⁶

viii) Prognoz

Sosyoekonomik, çevresel, genetik ve mikrobiyolojik özellikler KF gidişatını etkileyen faktörlerdir. Sosyoekonomik düzeyin önemini gösteren çalışmalarda ortalama ev geliri ile

mortalite oranı arasında açık bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.^{119,142} Bu çalışmalara göre eve giren toplam yıllık gelir <20.000 olan hastalarda, >50.000 dolar olanlara göre mortalite %44 oranında artmaktadır.

Kronik olarak kirli havayla temasın KF alevlenmeleri ve akciğer fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma yapılmıştır.⁵¹ Bu çalışmada partiküllü hava kirliliği ve ozon miktarının artışı ile pulmoner alevlenme riski artışı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir.

KF genotipinin KS fenotipine ve hastalığın sonucuna etkisi McKone ve ark. tarafından incelenmiştir.¹⁰¹ KF genotipini ΔF508 homozigot, heterozigot ve diğer olarak sınıflamak yerine fonksiyonel mutasyon sınıflarına ayırarak sınıflamışlardır. Standart mortalite hızlarını kullanarak sınıf I,II ve III mutasyonları bulunan hastaların en yüksek mortalite hızına; sınıf IV ve V hastaların ise en düşük mortalite hızına sahip oldukları belirlenmiştir. Klinik özellikler de fonksiyonel mutasyon sınıfına göre değişiklik göstermektedir. Tip IV ve V mutasyonlu hastalarda yüksek FEV₁ yüzdesi ve vücut ağırlığı ile daha az *Pseudomonas* kolonizasyonu ve pankreas yetmezliği görülmektedir. Başka bir çalışmada ise başvuru anındaki belirtiler ile klinik sonuç arasındaki ilişki gösterilmiştir. Başvuruda solunum yolu ve gastrointestinal belirtileri birlikte gösteren hastalarda kısalmış sağkalım, daha kötü akciğer fonksiyonları ve daha yüksek oranda *Pseudomonas aeruginosa* edinilmesi söz konusudur.⁸⁵

III – GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2002-Eylül 2004 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Kulak burun boğaz hastalıkları polikliniğine başvuran ve nazal polipozis saptanan tüm hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri yaygın nazal polipozis bulunması (BT skoru ≥ 10) ya da endoskopik sinüs cerrahisi sonrası hastalık nüksü görülmesi; KF hastalığı bulgularının bulunmaması olarak belirlenmiştir.

Hastaların burun tıkanıklığı, koku alma bozukluğu, geniz akıntısı, burun akıntısı, hapşırma, gözlerde kaşıntı ve baş ağrısı şikayetleri sorgulanmış, kendilerinden bunları vizüel analog skala'ya (VAS) göre (skorlar 0–10 arası, 0-şikayet yok 10-şikayet en üst seviyede) skorlamaları istenmiştir. Sonrasında yapılan muayene ile nazal poliplerin yaygınlığı Lildholdt ve arkadaşlarının yöntemiyle evrelendirilmiştir.⁹² Muayene sonrasında poliklinik şartlarında hastaların orta meatus çevresinden kültür alınmış, histopatolojik inceleme için polip biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi materyali formol içerisine konularak fiks edilmiş, sonrasında incelemeye gönderilmiştir. Sonrasında paranasal sinüsleri değerlendirerek ve evreleme yapmak amacıyla hastalara paranasal sinüs BT çektirilmiştir. BT evrelemesi Lund ve Makay tarafından önerilen BT skarlama sistemine göre yapılmıştır.⁹⁷

Histopatolojik inceleme hematoksilen-eozin boyaması sonrası ışık mikroskobu ile yapılmıştır.

Sonuçlara göre kriterlere uyan, yakın zamanda medikal tedavi almamış 30 hasta ile kontrollerden sözlü ya da yazılı onay alınmıştır. Hasta grubundan genetik değerlendirme için

3 ml venöz kan alınmış, Kalsiyum EDTA bulunan tüplerde -20°C 'de saklanmıştır. Ayrıca bu hastalara ter klorür testi yaptırmaları önerilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterlerine uymayan hastalara gerekli medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri sunulurak uygun tedaviyi almaları sağlanmıştır.

Kontrol grubunun seçiminde herhangi bir nazal patolojinin bulunmaması esas alınmış, buna uyan 30 kişi belirlenmiştir. Bu grupta genetik değerlendirme için 3 ml venöz kan alınmış, Kalsiyum EDTA bulunan tüplerde -20°C 'de saklanmıştır. Ayrıca orta meatus bölgesinden poliklinik şartlarında sürüntü yoluyla kültür alınmıştır. Ardından hastalardan ter klorür testi yaptırmaları istenmiştir.

a) Moleküler Genetik Analiz

a. DNA eldesi:

30 hasta ve 30 kontrolden EDTA'lı tüpler içinde periferik kan alındı ve DNA eldesine kadar -20°C 'de saklandı. BioBasic firmasına ait EZ-10 spin kolon genomik DNA kiti ile DNA eldesi yapıldı.

b. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Hasta ve kontroller için ikişer grup halinde steril 0,2 ml.lik tüpler hazırlandı. 1.grup tüp içine, 24.15 μl steril distile su, 10 μl amplifikasyon tamponu, 10 μl primer solüsyon, 0,85 μl Taq polimeraz enzimi ve 5 μl (0,1-1,5 μg) DNA eklendi. 2.grup tüp içine ise 24.15 μl steril distile su, 10 μl amplifikasyon tamponu, 10 μl sekonder solüsyon, 0,85 μl Taq polimeraz enzimi ve 5 μl (0,1-1,5 μg) DNA eklendi. Bu karışımlar, PCR cihazı (Apollo Cyclyer ATC 201; Seri No:000420) (Şekil II) içine yerleştirildi ve aşağıdaki döngüler uygulandı:

95°C'de 15 dakikalık denatürasyon döngüsü; 95°C'de 1 dakika, 57°C'de 1 dakika ve 68°C'de 1 dakikalık 30 döngüyü takiben 68 °C'de 10 dakikalık uzama uygulandı. Elde edilen amplifikasyon ürünleri %2'lik agaroz jelde kontrol edildi (Şekil III):

1.grup tüp sonuçlarına ait bantlar:

491 bç (baz çifti),473 bç, 460 bç,425 bç,379 bç,331bç,304bç ve 144 bç

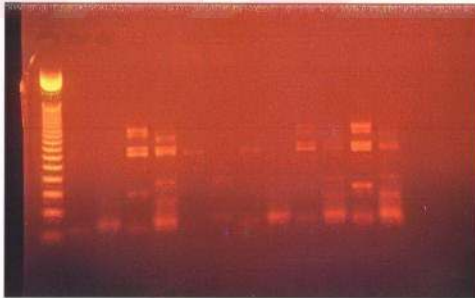
2.grup tüp sonuçlarına ait bantlar:

495bç, 473bç, 425bç, 411bç, 395bç, 341bç, 328bç, 320bç, 311bç ve 181 bç

(Innogenetics firmasının Inno-Lipa CFTR12 ve CFTR19 amplifikasyon kitleri kullanıldı)



Şekil II. DNA amplifikasyonunun gerçekleştirildiği PCR cihazı



Şekil III. DNA amplifikasyonu sonrasında kalite ve kantitenin değerlendirildiği agaroz jel elektroforez aşamasının görünümü

c. Strip Assay yöntemi:

Stripler numaralandırılarak hazırlandı.

Auto-LiPA cihazında aşağıdaki işlemler uygulandı:

Kuyular içine 40 µl denatürasyon solüsyonu ve 1. ve 2. grup PZR reaksiyonundan 20şer µl eklendi, 5 dakika inkübe edildi. Ardından, 45°C'de hibridizasyon solüsyonu ile 90 dakika inkübasyon yapıldı, daha sonra stringent solüsyonu ile 36 dakikalık yıkama ve inkübasyon aşamaları uygulandı. Konjugat solüsyonu ve substrat solüsyonu ile ayrı ayrı 30 dakika inkübe edildi (Şekil IV ve V).

Stripler firmanın (Innogenetics firmasının Inno-LiPa CFTR12 ve CFTR19 amplikasyon kiti) cetvelleriyle değerlendirildi (Şekil VI).



Şekil IV. DNA mutasyonlarının incelendiği Auto-LiPA cihazı



Şekil V. PCR ile amplifiye edilmiş DNA'nın Auto-LiPA cihazı ile mutasyon yönünden incelenmesi

Inno-Lipa CFTR12 amplifikasyon kiti ile incelenen mutasyonlar $\Delta F508$, G542X, N1303K, 1717-1G $\rightarrow$ A, W1282X, G551D, R553X, S1251N, R560T, 3905insT, Q552X, $\Delta I507$ mutasyonlarıdır. Inno-Lipa CFTR19 amplifikasyon kiti ile incelenen mutasyonlar ise $\Delta F508$, G542X, N1303K, W1282X, G551D, 1717-1G $\rightarrow$ A, R553X, CFTRdele2,3(21 kb), $\Delta I507$, 711+1G $\rightarrow$ T, 3272-26A $\rightarrow$ G, 3905insT, R560T, 1898+1G $\rightarrow$ A, S1251N, I148T, 3199del6, 3120+G $\rightarrow$ A, Q552X mutasyonlarıdır.

IV – BULGULAR

a) Hasta Grubu:

Hasta grubunun yaşları 16 ile 70 arasında olup yaş ortalaması 46,3'tür. 16'sı kadın (% 53,3), 14'si erkeklerden (% 46,7) oluşmaktadır.

Hastalarda görülen şikayetlerin dağılımı tabloda verilmiştir (Tablo V). En sık şikayet burundan nefes alma güçlüğü (%93,3)'dür.

Tablo V. NP hastalarında görülen şikayetler

Şikayetler	Hasta sayısı	(%)	VAS ortalaması
Burun tıkanıklığı	28	%93,3	6,1
Koku alma bozukluğu	27	%90	7,1
Geniz akıntısı	18	%60	3,1
Burun akıntısı	16	%53,3	2,1
Hapşırma	14	%46,6	2,2
Gözlerde kaşıntı	14	%46,6	1,0
Baş ağrısı	12	%40	0,7

NP'e eşlik eden hastalıklar tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo VI. NP hastalarında yandaş hastalıklar

Yandaş Hastalık	Hasta sayısı	(%)
Allerjik rinit	10	%33,3
Astım	6	%20
ASA triadı	4	%13,3

Hastaların sadece 1'inde (%3,3) ailede NP hikayesi saptanmıştır. Polip nedeniyle geçirilmiş operasyon hikayesi 12 hastada mevcuttur. Ortalama operasyon sayısı 1,42'dir.

Hastaların polip skorlarının ortalaması muayene ile sağ nazal kavite için 2.06, sol nazal kavite için 2.13; BT ile sağ taraf 10.97, sol taraf 10.67 olarak bulunmuştur (Tablo VII).

Tablo VII. NP hastalarında polip evrelemesi

Evreleme şekli	Polip skoru	
	Sağ	Sol
Muayene (Endoskopi) ⁹²	2,06	2,13
Paranasal Sinüs BT ⁹⁷	10.93	10.63

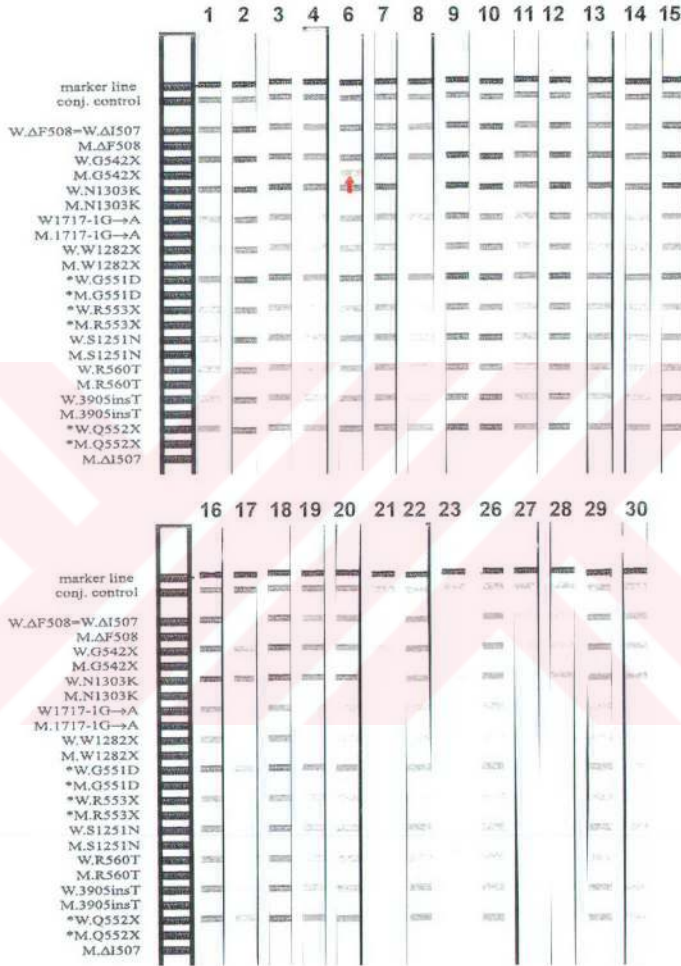
Ter klorür testi toplam 19 hastada yapılmış, bu hastaların üçünde test sırasında terleme olmaması nedeniyle sonuç alınamamıştır. Alınan 16 sonuç 25–47 mmol/L arasında, ortalaması ise 31,9 mmol/L'dir.

Nazal kavite orta meatustan sürüntü kültürü 17 hastadan alınmıştır. Bu kültürlerden 6 tanesinde (% 35,3) Koagülaz negatif Staphylococcus aureus üremesi olmuş; kalan 11 hastada ise üreme olmamıştır.

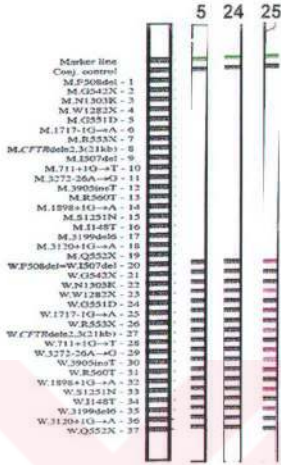
Poliplerin hematoksilen-eozin boyaması sonrası histolojik incelemesinde hastalardan alınan tüm örneklerin eozinofillerden zengin olduğu görülmüştür.

Genetik inceleme hasta grubundaki 30 hastanın Inno-Lipa CFTR12 ve CFTR19 amplifikasyon kiti ile yapılan değerlendirmesi sonucunda sadece 6 numaralı hastada G542X mutasyonu (%3,3) belirlenmiştir (Şekil VI, kırmızı ok). Diğer hastalarda mutasyon belirlenememiştir (Şekil VI, VII).





Şekil VII. Inno-Lipa CFTR12 amplifikasyon kiti ile incelenen hasta grubunun sonuçları



Şekil VIII. Inno-Lipa CFTR19 amplifikasyon kiti ile incelenen hasta grubunun sonuçları

G542X mutasyonu belirlenen hasta 63 yaşında kadın hastadır. Geçirilmiş operasyon ve aile hikayesi ile ek hastalığı bulunmamaktadır. Şikayet olarak burundan nefes alamama (10/10), koku alma bozukluğu (8/10) mevcuttur. Muayenede endoskopik olarak sağ nazal kavite evre 3/3, sol nazal kavite evre 3/3; bilgisayarlı tomografi ile sağ taraf 10/12, sol taraf 10/12 bulunmuştur. Ter klorür testi sonucu 47 mmol/L olup normal sınırlar içindedir. Orta meatus kültüründe bakteri üremesi olmamıştır.

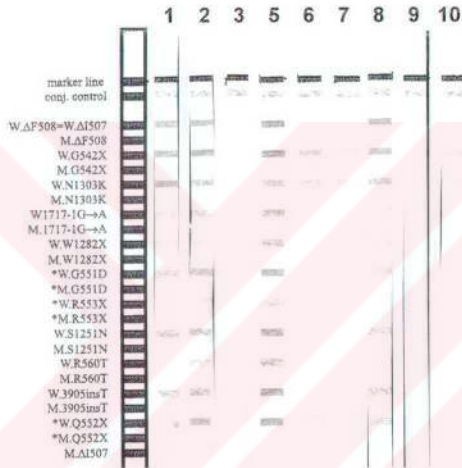
b) Kontrol grubu

Kontrol grubundaki 30 hastanın yaşları 18-65 arasında olup ortalaması 33,8'dir. Hastaların 18'i erkek (% 60), 12'si kadın (% 40)'dir.

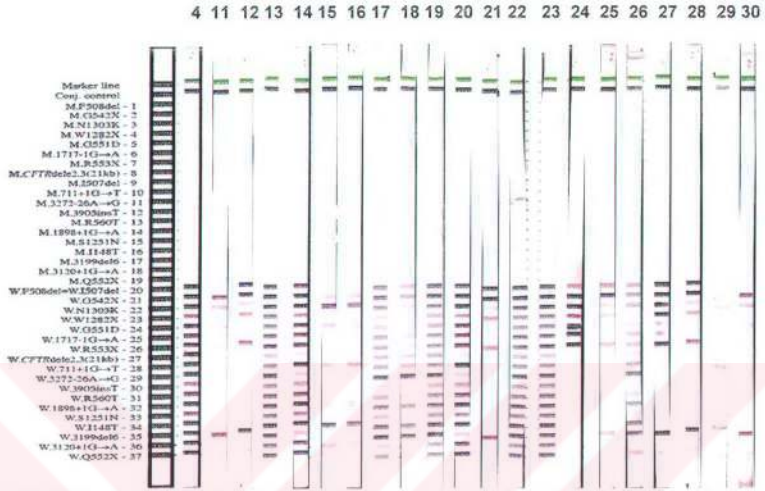
Ter klorür testi 17 kişiye uygulanmış, hastaların ikisinde terleme olmamıştır. Ter klorür testi sonuçları 27-92 mmol/L arası olup ortalaması 54 mmol/L'dir.

Orta meatus bölgesinden kültür 16 hastada alınmıştır. Hastaların 4'ünde Koagülaz negatif *Staphylococcus aureus* üremesi olmuş, 12'sinde üreme olmamıştır.

Genetik inceleme, kontrol grubundaki 9 kişide Inno-Lipa CFTR12 amplifikasyon kiti (Şekil VIII) ile yapılmış, kalan 21 kişide ise Inno-Lipa CFTR19 amplifikasyon kiti ile incelenen 3 hastada mutasyon belirlenmemiştir (Şekil IX).



Şekil IX. Inno-Lipa CFTR12 amplifikasyon kiti ile incelenen kontrol grubunun sonuçları



Şekil X. Inno-Lipa CFTR19 amplifikasyon kiti ile incelenen kontrol grubunun sonuçları

Hasta grubu ile kontrol grubundaki mutasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Kikare testi ile $p>0.05$)

Hasta grubunda ve kontrol grubundaki ter klorür testi sonuçlarının hiçbirisinde KF tanısı için gerekli olan 95 mmol/L değeri aşılmamıştır. Ter klorür testi ortalaması kontrol grubunda hasta grubundan daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta orta meatustan steril şartlarda alınarak muhafaza edilen kültürlerde görülen Koagülaz negatif *S. aureus* üremesi ekim sırasındaki kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Bu durum, bakteri ekimi sırasında bir kontaminasyon ihtimalini akla getirmektedir. Bunun dışında patojen bakteri üremesi olmamıştır.

V – TARTIŞMA VE SONUÇ

Erişkinlerde görülen yaygın NP, medikal tedaviye yanıtı sınırlı olan; başarılı medikal ve cerrahi tedavi sonrasında sıklıkla nüks etmesi nedeniyle hasta ve hekim için sıkıntı oluşturan bir durumdur. NP'in birçok farklı nedene bağlı olarak mukoza hasarlanması sonucu geliştiği olası görülse de patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak sinonazal mukozadaki kronik enflamatuvar sürecin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, NP'de genetik yatkınlıktan söz edilmektedir. Ailesinde NP olanlarda NP görülme sıklığının (%52.6) normal popülasyona göre (% 0.2–4.3) belirgin olarak fazla olduğu gösterilmiştir.¹¹ Ayrıca çeşitli HLA alellerinin bulunması ile NP sıklığında artış olduğu da belirtilmektedir.^{96,106,107}

Samter triadı, kistik fibrozis, Churg-Strauss sendromu, primer silier diskinezi sendromu, Young sendromu ve eozinofilik allerjik olmayan rinit sendromu (NARES) gibi hastalıkların NP ile ilişkili olduğu bilinmektedir. KF hastalarında NP prevalansı %6–48 arasında değişmekte olup, hastaların %4'ünde tanı anında semptomatik nazal polipozis mevcuttur.^{34,132}

KF, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) geni'ndeki mutasyon sonucunda olduğu gösterilen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Günümüze kadar CFTR geninde 900'den fazla mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen, bunlardan yalnızca 5 tanesi %1'in üzerinde yaygınlığa sahiptir.²⁷ En sık görülen $\Delta F508$ mutasyonunun insidansı dünya çapında büyük varyasyon gösterir ve etnik yapı ve coğrafi bölgeye göre % 17.9-% 87 arasında değişir.^{104,144} % 1–3 arasında yaygınlığa sahip diğer mutasyonlar G542X, G551D, R553X, W1282X ve N1303K mutasyonlarıdır.¹² Mutasyonların sıklığı toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Çeşitli Avrupa topluluklarındaki 200'den

fazla mutasyonun coğrafik dağılımının incelenmesinde en fazla mutasyon heterojenitesinin Akdeniz bölgesinde olduğunu göstermiştir.⁴⁵

Son 10 yıl içindeki moleküler genetik çalışmalar tipik KF'den farklı bozuklukları olan birçok hastada CFTR gen mutasyonlarında artış olduğunu göstermiştir.¹⁶¹ Bu çalışmalardan yola çıkılarak günümüzde bazı bozukluklar KF hastalığının atipik veya monosemptomatik formu olarak değerlendirilmektedir.¹⁶¹ En sık görülen atipik KF formunun bilateral konjenital vaz deferens yokluğu olabileceği öne sürülmektedir. Bu durum erkek infertilitesinin % 1-2'sinden sorumludur. Erkek infertilitesine neden olan diğer atipik formlar bilateral ejakülatuar kanal tıkanıklığı ve epididimis içinde bilateral tıkanıklıklardır.¹⁶¹

Erkek infertilitesi (tıkayıcı azospermi) dışında CFTR mutasyonları ile ilişkili diğer atipik KF formları kronik pankreatit, koyu servikal mukusa bağlı dişi hipofertilitesi, kronik bronş hipersekresyonu, yaygın bronşiektazi, allerjik bronkopulmoner aspergillosis, izole hipotonik dehidrasyon ve yenidoğanın geçici hipetripsinojenemisidir.¹⁶¹ Bu araştırmalar KF hastalığının spektrumu içinde bulunan otolaringolojik hastalıklarda benzer bir durumun mevcut olabileceğini akla getirmektedir. Zira otolaringolojik problemlerde CFTR mutasyonlarının etkisini araştıran bazı çalışmalar mevcuttur.^{21,30,69,132,175}

Son yıllardaki yayınlarda özellikle kronik sinüziti olan hastalarda KF mutasyonu prevalansının daha fazla olduğu belirtilmektedir.^{30,132,175} Raman ve arkadaşlarının çalışmasında KF tanı ölçütlerini karşılamayan 58 çocuk kronik sinüzit hastasından 7'sinde (%12,1) CFTR mutasyonu taşıyıcılığı belirlenmiştir. Bu oran, toplumda beklenen mutasyon sıklığı olan %3-4'den fazla olması nedeniyle CFTR gen mutasyonlarının kronik sinüzit gelişiminde bir rol oynayabileceğini belirtilmiştir.¹³²

Yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, atipik NP ve kronik pürülan ve diffüz sinüzit hastaları atipik kronik sinüzit (AKS) hastaları olarak belirlenmiş ve bu hastalarda CFTR gen mutasyonları incelenmiştir. 42 hastanın 16'sında (%38) en az bir CFTR geninde mutasyon saptanmış ve bu hastaların üçünde KF tanısı konulmuştur. Sonuç olarak, AKS hasta grubunda heterozigot CFTR gen mutasyonlarının genel popülasyondan daha sık görülmesi nedeniyle bunun sinüzit yapıcı bir durum olabileceğini belirtilmiştir.³⁰

Yetişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise, 147 kronik sinüzit hastasının 11'inde CFTR mutasyonu belirlenmiş, bu hastaların birinde KF tanısı konulmuştur. Kontrol grubunda ise 123 hastanın 2'sinde mutasyon belirlenmiştir. Hasta grubundaki mutasyon oranının (%7), kontrol grubundan (%2) anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak CFTR mutasyonlarının kronik rinosinüzit gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.¹⁷⁵

Bütün bu çalışmalar, izole NP'in de atipik KF formlarından birisi olabileceği ve NP hastalığının etiopatogenezinde CFTR mutasyonlarının rol oynayabileceğini akla getirmektedir.

NP hastalığında CFTR gen mutasyonlarının çalışıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri, Burger ve arkadaşlarının KF hastalığı bulgusu bulunmayan yetişkin NP hastalarında KF taşıyıcılığının ve özellikle G551D mutasyonunun NP ile ilişkili olabileceğini gösterdikleri çalışmadır.²¹ Irving ve ark. ise yaptıkları çalışmada, 55 şiddetli NP hastasında yapılan CFTR gen mutasyonu incelemesinde hastaların 3'ünde (%5,4) mutasyon saptamışlar, bu oranın toplumdaki taşıyıcılık oranı olan %5'den farklı olmadığını belirtmişlerdir.⁶⁹ Ancak her iki çalışmada da kontrol grubu alınmamıştır. Bizim çalışmamızda KF hastalığı bulguları bulunmayan yaygın NP hastaları ile kontrol grubunda CFTR gen

mutasyonları incelenmiştir. Sonuç olarak, hasta grubunda sadece bir hastada (%3,3) CFTR gen mutasyonu saptanmış; kontrol grubunda ise herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Mutasyon belirlenen hastanın klinik özellikleri diğer hastalardan farklılık göstermemektedir. Diğer iki çalışmadan farklı olarak, hasta grubunda belirlenen bu mutasyon G542X mutasyonudur ve Türkiye'de KF hastalarında görülen mutasyonların sadece % 3,6-4,1'ini oluşturmaktadır. G542X mutasyonu ΔF508 (% 23,5-25) ve 1677delTA (%5,3-7,2) ve 2183AA→G (%3,5-4,2) mutasyonları ile birlikte Türkiye'de en sık görülen 4 mutasyondan biridir.^{76,122} Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda mutasyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Diğer taraftan, bu sonuç Irving ve ark. çalışması ile benzerlik göstermektedir. Ancak hasta grubunda bulunan G542X mutasyonunun toplumdaki düşük prevalansı göz önüne alındığında bu CFTR mutasyonunun NP ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bunun durumun ortaya çıkarılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışılması yararlı olabilir.

Sonuç olarak örneklem sayısının az olması, ayrıca CFTR mutasyonlarının çok sayıda olması ve bunların ancak %35-40'lık bölümünün incelenebilmesi kısıtlılıklarıdır. Bu nedenlerden dolayı elde edilen sonuçların beklenen mutasyon oranının altında olabileceği kanısına varılmıştır. Buradan yola çıkılarak, ileri çalışmalarda ülkemizdeki mutasyon çeşitliliğinin değerlendirilmesi için daha geniş örneklemelerde çalışılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları göz ardı edilirse, bu çalışmanın sonucu NP gelişiminde CFTR mutasyonlarının rolü bulunmadığını göstermektedir.

VI – ÖZET

Nazal polipozis nazal mukozanın yoğun enflamasyonu sonucu gelişen, sık karşılaşılan sorunlardan birisidir. Çeşitli hastalıklarla birliktelik gösteren nazal polipozis kistik fibrozis hastalığının da belirgin özelliklerinden birisidir. Kistik fibrozis 7. kromozomda kalıtılan otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır. Günümüzde hastalığa neden olan 900'den fazla mutasyon olup en sık görüleni $\Delta F508$ mutasyonudur. Bu çalışmada yaygın veya nüks nazal polipozis hastalarında kistik fibrozis gen mutasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yaygın veya nüks nazal polipozis dışında kistik fibrozis belirtisi bulunmayan 30 nazal polipozis hastasında şikayetler sorgulanmış, CFTR gen mutasyonları araştırılmış, ter klorür testi yaptırılmış ve polip biyopsisi histopatolojik olarak incelenmiştir. Ayrıca nazal patolojisi olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak seçilmiş, bu gruba genetik inceleme, ter klorür testi ve orta meatus kültürü yapılmıştır.

Hasta grubunda sadece bir hastada G542X mutasyonu saptanmış, diğer hastalarda ve kontrol grubunda mutasyon saptanmamıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ter klorür testi sonuçlarının tümü normal sınırlarda olup ortalamaları hasta grubunda 31,9 mmol/L, kontrol grubunda ise 54 mmol/L'dir. Steril şartlarda alınan orta meatus kültürlerinde hasta grubunda 6 hastada, kontrol grubunda ise 4 kişide Koagülaz negatif *Staphylococcus aureus* üremiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen belirlenen G542X mutasyonunun Türk toplumundaki düşük prevalansı (% 3,6-4,1) bu mutasyonunun NP ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları göz ardı edilirse, bu çalışmanın sonucu nazal polipozis gelişiminde CFTR mutasyonlarının rolü bulunmadığını göstermektedir.

VIII – KAYNAKLAR

1. Aitken ML, Fiel SB. Cystic fibrosis. *Dis Mon* 39(1): 1–52, 1993
2. Alam R, Stafford S, Forsythe P, Harrison R, Faubion D, Lett-Brown MA, Grant JA. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 150: 3442–7, 1993
3. Allen JS, Eisma R, Lafreniere D, Leonard G, Kreutzer D. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 416–20, 1998
4. Alsarraf R, Goldman ND, Kuntz C, Stanley RB Jr. Isolated intracranial mucocoele. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 1023–1024, 1999
5. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 344–399, 1938
6. Anderson DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 72: 62–80, 1946
7. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837–42, 1997
8. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 107: 607–14, 2001
9. Badia L, Lund V. Topical Corticosteroids in Nasal Polyposis. *Drugs* 61 (5): 573–578, 2001
10. Bateman ND, Fahy C, Woolford TJ. Nasal polyps: Still more questions than answers. *J Laryngol Otol* 117(1): 1–9, 2003

11. Baudoin T, Kalogjera L, Hat J. Capsaicin Significantly Reduces Sinonasal Polyps. *Acta Otolaryngol* 120: 307–11, 2000
12. Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Ped Clin Nort Am* 39(2): 213–228, 1992
13. Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, Baroody F, Bochner BS, Schleimer RP. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 98: 766–80, 1996
14. Belussi L, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Passali D. Prevention of relapsing rhino-sinusal polyposis: efficacy of intranasal flosemide in 104 patients *Clin Exp All Rev* 3: 58–60, 2003
15. Bernstein JM, Cropp GJ. Nasal polyposis and cystic fibrosis. *CF Club Abstr* 27:55, 1986
16. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 724–732, 1995
17. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yanskakas JR. Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol* 99: 165–175, 1997
18. Bikhazi NB. Contemporary management of nasal polyps. *Otolaryngol Clin N Am.* 37: 327-337, 2004
19. Boesiger J, Tsai M, Maurer M, Yamaguchi M, Brown L, Claffey K, Dvorak H, Galli S. Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of Fc Σ receptor I expression. *J Exp Med* 188(6): 1135–45, 1998

20. 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, s. 7–15.
21. Burger J, Macek M, Stuhmann M, Reis A, Krawczak M, Schmidtke J. Genetic influences in the formation of nasal polyps. *Lancet* 20; 337:974, 1991
22. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 29: 631–4, 1971
23. Cauna N, Hinderer KH, Manzetti GW, Swansson EW. Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81: 41–58, 1972
24. Chalton R, Mackay I, Wilson R, Cole P. Double blind placebo controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. *Brit Med J* 291:788, 1985
25. Chao J, Turner AP, Sturgess JM. Genetic heterogeneity of dynein-deficiency in cilia from patients with respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 126: 302–5, 1982
26. Chillon M, Casals T, Gimenez, Giansily M, Culard JF, Razakatsara G, Demaille J. Analysis of the CFTR gene confirms the high genetic heterogeneity of the Spanish population: 43 mutations accounting for only %78 of CF chromosomes. *Hum Genet* 93: 447–451, 1994
27. Chini AB. Update on cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 10: 431–434, 2002
28. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Path* 27: 277–301, 1951
29. Claustres M, Laussel M, Desgeorges M, Giansily M, Culard JF, Razakatsara G, Demaille J. Analysis of the 27 exons of the CF gene: 40 different mutations account

- for 91,2% of the mutant alleles in southern France. *Hum Mol Genet* 8: 1209–1213, 1993
30. Coste A, Girodon E, Louis S, Prulière-Escabasse V, Goossens M, Peynégre R, Eseudier E. Atypical Sinusitis in Adults Must Lead to Looking for Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia. *Laryngoscope* 114: 837–843, 2004
 31. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1: 472–474, 1979
 32. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB. Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 113:111–121, 1981
 33. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause C, Schuller DE (eds.). *Mosby-Year Book, Inc*, 1993, s. 713–722.
 34. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1994 Annual Data Report. Bethesda, Md: Cystic Fibrosis Foundation; August 1995
 35. Davidsson A, Hellquist HB. The so-called "allergic" nasal polyp. *ORL* 55: 30–35, 1993
 36. Davidson T, Murphy C, Mitchel M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 105: 354–358, 1995
 37. Deane PMG, Schwartz RH. Nasal polyps in cystic fibrosis. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds.). Providence, RI: OceanSide Publications, 1997, s. 137–46.
 38. Di Sant'Agnese PA, Davis PB. Cystic fibrosis in adults: 75 cases and a review of 232 cases in literature. *Am J Med* 66: 121–32, 1979

39. Dillard JP, Carson CL, Bernard CJ, et al. An analysis of communication following newborn screening for cystic fibrosis. *Health Commun* 16: 197–205, 2004
40. Drake-Lee A, McLaughlan P. Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyps. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 69: 268–271, 1982
41. Drake-Lee A, Barker T, Thurley K. Nasal polyps. II. Fine structure of mast cells. *J laryngol Otol* 98: 285–292, 1984
42. Drake-Lee AB. Nasal polyps. In: Scott-Brown's Otolaryngology. Kerr AG, Groves J (eds.). London: Butterworths, 1987, s. 147–53.
43. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol* 106: 1084–5, 1992
44. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characteristerization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta radiologica* 42: 482–493, 2001
45. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. *Hum Mutat* 10: 135–154, 1997
46. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. *J Mich Med Soc* 44: 587–594, 1945
47. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves longterm growth. *Pediatrics* 107:1–13, 2001
48. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18: 4–25, 1997

49. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Surgery of the paranasal sinuses. Blitzer A, Lawson W, Friedman WH (eds.). Philadelphia. WB Saunders, 1991, s. 41–9.
50. Friedmann I, Osborn DA. Tumours of mucosal glands. In: Pathology of Granulomas and Neoplasms of the Nose and Paranasal Sinuses. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, s. 133–161.
51. Goss CH, Newsom SA, Schilderout JS, Sheppard L, Kaufman JD. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 169(7):816–21, 2004
52. Graham SM, Launspach RN, Welsh M, Zarnier J. Sequential magnetic resonance imaging analysis of the maxillary sinuses: implications for a model of gene therapy in cystic fibrosis. *J Otol Laryngol* 113: 329–35, 1999
53. Grützkau A, Krüger-Krasagakes S, Baumeister H, Schwarz C, Kögel H, Welker P, Lippert U, Henz BM, Möller A. Synthesis, storage, and release of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) by human mast cells: implications for the biological significance of VEGF₂₀₆. *Mol Biol Cell* 9(4): 875–84, 1998
54. Guilloud-Bataille M, De Crozes D, Rault G, Degioanni A, Feingold J. Cystic fibrosis mutations: report from the French Registry. The Clinical Centers of the CF. *Hum Hered.* 50(2): 142–5, 2000
55. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis. A literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 4–15, 1997

56. Gysin C, Alotman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Pulmonol* 30: 481–489, 2000
57. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 38: 63–65, 2000
58. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrue Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 96: 537–44, 1995
59. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, Hamid Q. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15: 443–50, 1996
60. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy. *J Laryngol Otol* 102: 148–51, 1988
61. Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 17(5): 237–242, 1996
62. Henriksson G, Westrin KM, Kumlien J, Stierna P. A 13-year report on childhood sinusitis: clinical presentations, predisposing factors and possible means of prevention. *Rhinology* 34: 171–5, 1996
63. Hirschman A. Über Endoskopie der Nase und deren Nebenhöhlen. Eine neue Untersuchungsmethode. *Arch Laryngol*; 143: 195–202, 1903
64. Holmsröm M, Holmberg K, Lundblad L, Norlander T, Stierna P. Current Perspectives on the Treatment of Nasal Polyposis: A Swedish Opinion Report *Acta Otolaryngol* 122: 736–744, 2002

65. Huber MA, Gall H, Gethoffer K, Mulmeier G, Maier H, Peter RU. Successful prevention of recurrent nasal polyposis by means of systemic low-dose IFN- α 2A. *J Allerg Clin Immunol* 108:141, 2001
66. Hui Y, Gaffney R, Crysdale W. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252: 191–196, 1995
67. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 23: 48–56, 1996
68. Inamura K, Ohta N, Fukase S, Kasajima N, Aoyagi M. The effects of erythromycin on human peripheral neutrophil apoptosis. *Rhinology* 38: 124–129, 2000
69. Irving RM, McMahon R, Clark R, Jones NS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in severe nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 22: 519–522, 1997
70. Ito A, Hirota S, Mizuno H, Kawasaki Y, Takemura T, Nishiura T, Kanakura Y, Katayama Y, Nomura S, Kitamura Y. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) messenger RNA by plasma cells: Possible involvement in the development of edema in chronic inflammation. *Pathol Int* 45: 715–20, 1995
71. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with nasal eosinophilia: Clinical characterization of 52 patients (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 63: 202–208, 1979
72. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12: 624–632, 1995

73. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 163: 1545–1551, 1999
74. Jankovski R. Eozinophils in the Pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 116: 160–163, 1996
75. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of Methods for Endoscopic Staging of Nasal Polyposis *Acta Otolaryngol* 120: 72–76, 2000
76. Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M. Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 63(5): 400–409, 2003
77. Katzenstein A, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 72: 89–93, 1983
78. 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* 245: 1073–80, 1989
79. Kern R, Schenk H. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 4: 485–97, 1933
80. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Özkınay F, Arıkan Z, Çoğulu Ö, Hüner G, Karakoç F, Tolun A. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 113: 250–257, 2002
81. Kingdom TT, Lee KC, Cropp GJ. Chronic sinusitis and negative sweat test in a patient with cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 4: 225–228, 1995

82. Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hittch DA, Rossman CM. Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridisation. *J Otolaryngol* 20: 404–407, 1991
83. Kulczycki IL, Schauf V. Cystic fibrosis in Blacks in Washington, DC. *Am J Dis Child* 127: 64, 1974
84. Küttling B, Nieschalk M, Brehler R. A new concept for treatment of sinonasal polyposis. *Allergy* 55: 1091–1092, 2000
85. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, et al. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 159: 537–546, 2004
86. Larocca LM, Maggiano N, Capelli A, Bevilacqua P, Ruscito P, Maurizi M, Bellioni P. Immunopathology of nasal polyps: an immunohistochemical approach. *Ann Allergy* 63: 508–512, 1989
87. Larsen PL, Tos M. Nasal polyps; epithelium and goblet cell density. *Laryngoscope* 99: 310–315, 1989
88. Larsen K, Tos M. A long term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Oto-Rhino-laryngol* 1: S85–88, 1997
89. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 114(4): 710–719, 2004
90. Lee AB, Pitcher-Wilmott RW. The clinical and laboratory correlates of nasal polyps in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 4: 209–214, 1982
91. Lildholdt T, Forstrup J, Kotholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical management of nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 105: 140–143, 1988

92. Lildholdt T, Runderantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 595–600, 1997
93. Liu Y, Hamaguchi Y, Taya M, Sakakura Y. Quantification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250: 123–125, 1993
94. Lund VJ, MacKay I. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med* 87: 70–72, 1994
95. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 31: 183–184, 1993
96. Luxenburger W, Posch U, Berghold A, Hofman T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *European Arch Oto-Rhino-Laryngol* 257: 137–139, 2000
97. Mackay IS, Lund VJ. Imaging and staging In: Mygind N, Lindholdt T. Editors. *Nasal polyps: an inflammatory disease and its treatment*. Copenhagen: Muksgaard 1997, s.137–144.
98. Maran AGD, Lund VJ. Infections and nonneoplastic disease. In: *Clinical rhinology*. New York, Thieme Medical Publishers 1990, s. 94–8.
99. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery. Analysis of 2108 patients - incidence and prevention. *Laryngoscope* 104: 1080–1083, 1994
100. McCarthy DS, Pepys J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. *Clin Allergy* 1(4): 261–86, 1971

101. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML: Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 361:1671–1676, 2003
102. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, Mitchell DQ, Selner JC, Shapiro GG, Van Bavel JH. Intranasal flunisonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 92: 812–823, 1993
103. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich J, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 106: 630–637, 2000
104. Messaoud T, Verlingue C, Denamur E, Pascaud O, Quere I, Fattoum S, Elion J, Ferec C. Distribution of CFTR mutations in CF patients of Tunisian origin: Identification of two novel mutations. *Eur J Hum Genet* 4: 20–24, 1996
105. Migita M, Yamaguchi N, Mita S, Higuchi S, Hitoshi Y, Yoshida Y, Tomonaga M, Matsuda I, Tominga A, Takatsu K. Characterization of the human IL-5 receptors on eosinophils. *Cell Immunol* 133: 484–497, 1991
106. Molnar-Gabor E, Endfrey E, Rozassi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 110: 422–425, 2000
107. Moloney JR, Oliver RTD. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 5: 183–189, 1980
108. Monoret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990; 64: 513–518, 1990

109. Mullarkey M, Hills J, Webb D. Eozinophilic non allergic rhinitis. Prevalence and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 63:201-206, 1979
110. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, Greenstone MA, Hendry WF, Cole PJ. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 49: 684-687, 1994
111. Mygind N, Lund VJ. Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin Immunother* 5: 122-136, 1996
112. Mygind N. Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy* 54: 12-16, 1999
113. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 55 (Suppl 2):S79-S83, 2000
114. Nakano T, Ohashi Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Nakai Y. Roxithromycin reinforces epithelial defence function in rabbit trachea. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 538: 34-38, 1998
115. Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, Grandoni F, Lo Cicero S, Ferraro A, Matarazzo P, Delaroche I, Quattrucci S, Strom R, Antonelli M. Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 62(3): 245-249, 2002
116. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama S, Yagi T. A macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol* 13: 267-272, 1999
117. Nores JM, Avan P, Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology* 41(2); 224-228, 2003

118. Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsöö B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109: 522–529, 1993
119. O'Connor GT, Quinton HB, Kneeland T, et al. Median household income and mortality rate in cystic fibrosis. *Pediatrics* 111:e333–e339, 2003
120. Ohtoshi T, Vancheri C, Cox C, Gauldie J, Dolovich J, Denburg JA, Jordana M. Monocyte-macrophage differentiation induced by human upper airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 4: 255–263, 1991
121. 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. Mc Donald TJ. Manifestations of systemic disease. In: *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1.
122. Onay T, Zielenski J, Topaloğlu Ö, Gokgoz N, Kayserili H, Apak MY, Camcioğlu Y, Cokugras H, Akcakaya N, Tsui L-C, Cystic Fibrosis Mutations and Associated Haplotypes in Turkish Cystic Fibrosis Patients. *Hum Biol* 72(2): 191–203, 2001
123. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest* 40: 445–449, 1979
124. Pahor AL, Kimura A. History of removal of nasal polyps. *A Folha Medica (Brazil)* 102: 183–186, 1991
125. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, Schiavino D, Papa G, Schino G, Fais G, Pirota LR. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy* 67: 588–591, 1991

126. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *Clin Otolaryngol* 7: 373–380, 1982
127. Perkins JA, Blakeslee DB, Andrade P: Nasal polyps: a manifestation of allergy? *Otolaryngol Head Neck Surg* 101: 641–645, 1989
128. Petruson B, Hansson H-A, Petruson K. Insulinlike growth factor I immunoreactivity in nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 1272–1275, 1988
129. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proc* 74(9): 877–884, 1999
130. Puhakka T, Heikkinen T, Mäkelä MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Suonpää J, Ruuskanen O. Validity of ultrasonography in diagnosis of acute maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 1482–1486, 2000
131. Pyykkö I, Ishizaki H, Van Setten G. Expression of basic fibroblast growth factor in nasal polyps (scientific session). *Otolaryngol Head Neck Surg* 119(2): 121, 1998
132. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 109(1):E13, 2002
133. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 90(3 pt 2): 547–551, 1992
134. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245(4925): 1066–1073, 1989

135. Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245(4922): 1059–1065, 1989
136. Rott HD. Genetics of Kartagener's syndrome. *Eur J Respir Dis* 64 (Suppl 127): 1–4, 1983
137. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, Perrahia M, Rouvier P, Peynegre R. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France: the ORLI group experience. *Rhinology* 40: 211–216, 2002
138. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, Anderson M, Hitch D, Lapp P, Vanzielegheem M, Dolovich J. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J Allerg Clin Immunol* 86: 946–953, 1990
139. Scadding G, Lund V, Darby Y. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*;109: 24–26, 1995
140. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 20(6): 561–563, 1995
141. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz SM. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 49: 235–250, 1995
142. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1331–1337, 2001
143. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 37: 301–326, 2004

144. Schwartz M, Johansen HK, Koch C, Brandt NJ. Frequency of the $\Delta F508$ mutation on the CF chromosomes in Denmark. *Hum Genet* 85: 427–428, 1990
145. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983–985, 1983
146. Senior B, Kennedy D, Tanaboddee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 108: 151–7, 1998
147. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 17: 231–236, 1996
148. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, eds. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence, Rhode Island: The New England and Regional Allergy Proceedings, 1997.
149. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New Engl J Med* 339(10): 645–652, 1998
150. Sherris DA, Ponikau JU, Kern EB. First results of antifungal therapy in CRS patients. European Rhinologic Society, Barcelona, 2000: Abstract 478.
151. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000, 110: 1353–1357.
152. Simon HU. Dysregulierte Apoptose bei chronisch-eosinophilen Erkrankungen–Neue Therapiesstrategien für Allergien und Asthma bronchiale. *Pneumologie* 50: 790–796, 1996

153. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, de Brackeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 35: 342–349, 2003
154. Southern KW, Littlewood JM. Newborn screening programmes for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 4: 299–305, 2003
155. Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery. The Messeklinger Technique. Toronto: BC Decker, 1991
156. Stammberger H. Rhinoscopic surgery. In: Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (eds.). Providence, RI: OceanSide Publications, 1997, s. 165–176.
157. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present and future. *Allergy* 54 (Suppl): 7–11, 1999
158. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *AJDC* 136: 1067–1070, 1982
159. Stern RC. Cystic fibrosis: recent developments in diagnosis and treatment. *Pediatr Rev.* 276–286, 1986
160. Stierna PL. Nasal polyps: relationship to infection and inflammation. *Allergy Asthma Proc* 17: 251–257, 1996
161. Stuhmann M, Dörk T. CFTR gene mutations and male infertility *andrologia* 32, 71–83 2000

162. Symon FA. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin- dependent. *J Exp Med* 180: 371–366, 1994
163. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 3: 588–593, 1990
164. Tait J, Gibson RL, Marshall SG, Cheng E, stern DL, Cutting GR. Cystic fibrosis. Seattle: University of Washington; 2001. Bethesda: US Department of Health, Education, and Welfare, Publication NIH 3–26–2001
165. Tanackovic G, Barisic I, Gjergja-Matejic R, Hecimovic S, Pavelic J. The incidence of cystic fibrosis (CF) mutations among patients from Croatia. *Clin Genet*;58(4): 333–5, 2000
166. Tandon R, Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 11: 41–44, 2003
167. Tiedjen KU, Becker E, Heimann K-D, Knorz S, Hildmann H. B-mode ultrasonography of the paranasal sinuses in comparison to computed tomography. *Laryngo-Rhino-Otol* 77(10): 541–546, 1998
168. Tos M, Mogensen C, Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis. *J Laryngol Otol* 91: 827–835, 1977
169. Tsui L-C, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, Eiberg H, Mohr J, Kennedy D, Plavsic N. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 230: 1054–1057, 1985
170. Van Camp C, Clement PAR. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 32: 5–9, 1994

171. Vanchieri C, Ohtoshi T, Cox G, Xaubet A, Abrams JS, Gauldie J, Dolovich J, Denburg J, Jordana M. Neutrophilic differentiation induced by human upper airway fibroblast-derived granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). *Am J Respir Cell Mol Biol* 4: 11–17, 1991
172. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 79(3): 435–445, 1969
173. Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 10: 500–504, 2004
174. Wang SS, O'Leary LA, FitzSimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 141: 804–810, 2002
175. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, Proud D, Zeitlin PL, Cutting GR. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 284: 1814–1819, 2000
176. Weber R, Draf W, Keerl R, Schick B, Saha A. Endonasal microscopic pansinus operation in chronic sinusitis. II. Results and complications. *Am J Otolaryngol* 18: 247–253, 1997
177. Weille FL. Further experiments in the viral theory of nasal polyp etiology. *Ann Allergy* 24: 549–551, 1966
178. Welsh MJ, Tsui L, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7. baski. New York: McGraw-Hill; 1995 s. 3799–3876.
179. Widal MF, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 30: 189–193, 1922

180. Wilmott RW, Fiedler MA. Recent advances in the treatment of cystic fibrosis. *Ped Clin Nort Am* 41(3): 431–451, 1994
181. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, Durie PR. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 127: 705–710, 1995
182. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 14: 143–148, 2000
183. Young D. Surgical treatment of male infertility. *Reprod Fertil* 23: 541–542, 1970
184. Zeitlin PL. Advances in the diagnosis of cystic fibrosis in infants. *J Pediatr* 139:345–346, 2001
185. Zinreich S. Paranasal sinus imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 103 (5/2): 863–868, 1990
186. Zinreich S. Imaging of chronic sinusitis in adults: X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Allergy Clin Immunol* 90 (3/2): 445–451, 1992