

## Astma ve Nazal Polip

---

Dane Ediger\*

### ÖZET

Burunda en sık rastlanan kütle lezyonu olan nazal poliplerin (NP) rinit, sinüzit yanında astma, bronş aşırı duyarlılığı ve aspirin intoleransı gibi bazı durumlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir.

NP ile astma arasındaki ilişki 70 yıldan daha uzun bir süredir tanımlanmış olup epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla bu ilişki desteklenmiştir. Poliplerde %: 3-70 arasında astma eşlik etmektedir. Diğer yandan astmalı hasta gruplarında ise polip rastlanma sıklığı % 4-32 oranındadır. Poliple birlikte görülen astım genellikle nonallerjik özellikte olup, daha ciddi bir seyir göstermekte ve steroid tedaviye dirençli olmaktadır. Aspirin intoleransı olan astmalılarda polip insidansı % 49-71'e çıkmaktadır ve bu üçlü Samter triadı olarak adlandırılmaktadır. Asemptomatik bronş aşırı duyarlılığı (BHR) da poliplerde % 44-57 oranında bildirilmiştir ve bu olguların uzun süreli takibinde % 25-30 oranında astma gelişmektedir.

Polip dokusunun en tipik bulgusu astmada olduğu gibi kronik eozinofilik inflamasyondur. Nazal mukoza ile bronş mukozasında ortaya çıkan patolojik değişikliklerin benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir ve son yıllarda allerjik rinit, nazal polip ve astma gibi üst ve alt solunum yollarının inflamatuvar hastalıklarının sık birlikteliği göz önüne alınarak ortak bir patogeneze sahip olabilecekleri düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Astma, nazal polip

### SUMMARY

#### Asthma and Nasal Polyps

It was known that incidence of nasal polyps (NP) which are most frequently seen mass lesions in nose is higher in rhinitis, sinusitis. Besides these, in situations such as asthma, bronchial hyperreactivity and aspirin intolerance the incidence of nasal polyps are higher as well.

The relation between asthma and NP was identified before 70 years. This relation has been supported by epidemiological and clinical studies. In the cases with polyps, the rate of asthma changes between 3% to 70%. At the other hand, in the groups of asthmatic patients the incidence of polyps is 4% to 32%. Commonly, asthma that is seen with polyps, shows non-allergic features. This kind of asthma progresses seriously and it is resistant to the treatment with steroids. In asthmatic patients with aspirin intolerance, polyp incidence increases up to 47%-71%. This case is called Samter triad. Also in the patients with polyps symptomatic bronchial hyperreactivity (BHR) was reported as 44% to 57%. In the long-term following up these cases the rate of asthma development is between 25% to 30%.

Like asthma, most typical histopathological findings of the polyp tissue is chronic eosinophilic inflammation. In nasal polyps and asthma pathological changes of nasal and bronchial mucosa are similar. Recently, high frequency of togetherness of upper and lower respiratory airways inflammatory diseases such as allergic rhinitis, nasal polyp and asthma has been caused to considering a common pathogenesis for these diseases.

---

### GİRİŞ

Nazal polipler (NP) burunda en sık rastlanan kütle lezyonlardır. Nazal mukozanın dışı doğru büyümesini andıran görünüşleri vardır ve düz jelatinöz, yarı saydam, yuvarlak, soluk renkli yapılardır. Burnun lateral duvarında genellikle orta meatusa yerleşmiş olup, çoğunluğu etmoid sinüsten, bazıları da

maksiller veya sfenoid sinüsten köken alırlar. Nazal polipler 3000 yıldır bilinmelerine rağmen insidans, patogenezi ve tedavileri hakkında yanıtlanamamış sorular vardır (1,2).

Poliplerin genel toplumdaki insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte % 2-2.2 arasında bildiren yayınlar mevcuttur. Çocuklarda çok nadir olup genellikle 40 yaş üzerinde görülmektedir. Nazal semptomu olmayan kişilerde bilgisayarlı tomografide % 10.9-28 oranında etmoid sinüslerde opasite saptanmıştır. Otopsi yapılan 270 olguda ise % 1.5 oranında polip saptanmıştır. İncelenen topluluğun yaş grubu 40 yaş ve üzerinde alındığında ise polip insidansının % 12'ye yükseldiği dikkati çekmektedir (3,4). Erkeklerde kadınlara göre 2-4:1 gibi oranda drah sık rastlanmaktadır (1,2).

Çoğu NP hastasının uzun bir perennial (yıl boyu süren) rinit öyküsü bulunur. Burun tıkanıklığı, koku alamama, burun akıntısı, akırma, geniz akıntısı gibi yakınmalar ısı değişimi, duman, kokular, toz ve kimyasal maddeler gibi iritanlarla artış göstermektedir (1). Polipektomi operasyonu sonrası rekürrens görülmesi poliplerin genel bir özelliğidir (5).

Patogenezi tam olarak bilinmeyen NP'lerin oluşumundan sorumlu birçok mekanizma öne sürülmüştür (1,2). Polip etyopatogenezinde öne sürülen başlıca mekanizmalar şunlardır (2):

- Allerji
- İnfeksiyon
- İlaç duyarlılığı
- Otonomik dengesizlik
- Kistik glandüler mutasyon
- Mukopolisakkarit anormalliği
- Enzim anormalliği
- Mekanik obstrüksiyon
- Histamin

Polip gelişiminden tek bir etyolojik faktör sorumlu olmasa da sonuçta ortak bir yol ortaya çıkmaktadır. Allerjik, inflamatuvar veya iritanlar abağlı gelişen ödem nazal mukozanın şişmesine neden olmakta ve sonuçta yer çekiminin etkisiyle dışa doğru uzanmaktadır. Nazal mukozadaki değişiklikler sinüs drenajını bozmakta ve siliyer aktivasyonunun azalması kronik sinüzit tablosuna neden olmaktadır. NP mikroçevresinde bulunan yapısal hücreler ve inflamatuvar hücrelerin etkileşimi sonucu tetiklenen olaylar, NPY'deki kronik inflamasyonda rol alan inflamatuvar hücrelerin toplanmaları, farklılaşmaları, aktivasyonları ve otokrin/parakrin uyarılmalarına yol açmaktadır (6).

Bazı hastalıklarda nazal polip insidansının arttığı bilinmektedir. Tablo 1'de görülen kistik fibrozis, siliyer diskineziler gibi nadir durumlara ek olarak kronik sinüzit, astma, aspirin allerjisi, kronik rinit gibi hastalıklarda NP insidansı yüksektir (1,4,7,8).

## **POLİP-ASTMA İLİŞKİSİ**

Alt solunum yolunun bir uzantısı olarak kabul edilen burun mukozası, solunum sisteminin havada bulunan partiküllere ve iritanlara karşı ilk korunma kapısı özelliği yanında solunum havasının ısı değişimini de düzenlemektedir. Buna bağılı olarak üst ve alt solunum yoluna ait patolojiler sıklıkla bir arada bulunmaktadır. Kronik sinüzit, allerjik rinit ve NP gibi üst solunum yollarının kronik

inflamasyonu ile karakterize durumlarda bazen yalnızca alt solunum yolu hiperreaktivitesi bazen de klinik olarak astma eşlik edebilmektedir (9,10,11).

NP ile astma arasındaki ilişki 70 yıldan daha uzun bir süredir bilinmekte olup epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla bu ilişki desteklenmiştir (12).

Poliplerde % 3-70 arasında değişen oranlarda astma eşlik etmektedir. Diğer yandan astmalı hasta gruplarında ise polip rastlanma sıklığı % 4-32 oranında. NP'e eşlik eden astmanın genellikle nonallerjik özellikte olduğu bildirilmektedir. Bu hasta grubunda astma daha ciddi bir seyir göstermekte ve steroid tedaviye dirençli olabilmektedir. Polipler erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, polip ve astması olanlarda kadın/erkek oranının eşitlendiği dikkat çekmektedir (1,7,13,14).

Astmanın polip gelişiminden daha önce ortaya çıktığı görüşüne ek olarak geniş bir seride yapılan incelemede nazal polip ve astma saptanan olgularda polip ve astma gelişme yaşları göz önünde tutulduğunda, astma kilinğinin eşit şekilde daha önce veya daha sonra polip tamlosuna eklenebildiği belirtilmiştir (14).

### **SAMTER TRİADI**

Polip ve astma yanında Asetil salisilik asit (ASA) intoleransının da bulunduğu ve Samter triadı olarak adlandırılan klinik bir tablo tanımlanmıştır. ASA intoleransı olan astmalılarda polip görülme sıklığı % 49-71 gibi yüksek oranlardadır ve bu olgularda önce vazomotor rinit gelişmekte ve bunu polip oluşumu izlemektedir, daha sonra astma semptomları ve son olarak da ASA intoleransı ortaya çıkmaktadır (1,7).

Polipli olguların % 8-36'sında ASA intoleransı bulunurken, ASA ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara intoleransı olanların da % 60 kadarında polip bulunduğunu belirten yayınlar vardır (3).

### **POLİP-BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE İLİŞKİSİ**

Asemptomatik bronş aşırı duyarlılığı (BHR) da poliplerde genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu olguların uzun süreli takibinde % 25-30 oranında daha sonra astma gelişme riski olduğu bildirilmiştir (13).

Miles-Lawrence (7) ve Jacobs (15) kendi polip serilerinde sırasıyla % 44 ve % 57 oranında BHR saptamıştır. Marin, 34 poliplide % 53 oranında BHR saptamıştır. Olguların 5-7 yıl süreyle izlenmesinde tümü BHR olan gruptan olmak üzere % 41 oranında astma gelişimi saptamış ve BHR olan polipliterde astma gelişme riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir (16). Kordash 10 yıl süreyle izlediği 92 NP'li olguda % 16 oranında astma geliştiğini saptamıştır (17).

### **POLİP-ATOPI İLİŞKİSİ**

Burun akıntısı, kaşıntı ve aksırık gibi allerjik rinit semptomlarının polipliterde de bulunması allerjinin polip etyolojisinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Polip dokusunda degranüle mast hücreleri, eozinofil, yüksek histamin ve IgE düzeyi bulunması da bu görüşü desteklemektedir (1,2).

NP'li olguların allerjik cilt testi (prick test) pozitifliği % 45 ile % 50 arasında saptanmıştır (7). Sistemik allerjisi olmayan yani cilt testleri negatif olan ve serum spesifik IgE saptanmayan NP'lilerin % 21'inde nazal yıkantıda veya polip homojenatında spesifik IgE saptanarak lokal mukozal allerji gösterilmiştir (18).

Ancak Coplin'in 1971'de yayınladığı araştırma polipte allerjinin rolü hakkında büyük şüpheler oluşturmuştur. Bu çalışmada 3000 atopik hastanın yalnızca % 0.5'inde nazal polip saptanmıştır (19). Drake-Lee ve Pitcher-Wilmott 200 ardışık polipektomi olgusunda allerjik hastalık insidansında herhangi bir artış saptamamışlardır. Hatta nonallerjik astma ve rinitlerde polip insidansı biraz daha yüksek bulunmuştur (1).

Atopik ve nonatopik NP'lerin doku histamin düzeyleri arasında fark saptanamamıştır. NP olgularında ilk bakışta allerjik etyolojiyi düşündüren doku eozinofilisi, mast hücre degranülasyonu ve histamin düzeyinin yüksek oluşu gibi bulguların IgE aracılığı dışında başka mekanizmalarla da ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (1,2).

### **POLİP-HLA GRUBU İLİŞKİSİ**

Polip varlığı ve doku tipleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Flaherty NP ve astmalı hastaların doku tiplendirmesine sağlıklı kontrollere göre HLA antijenleri yönünden anlamlı bir fark saptanamamıştır (7). Moloney ve NP'li olgularda HLA doku antijenlerini tiplendirmiş ve NP, astma ve ASA intoleransı bulunan Samterli grupta 3/4 oranında HLA-A1 ve B8 antijeni saptamıştır. Polip ve astması olan grupta da yine HLA-A1 ve B8 varlığını anlamlı derecede sık olarak saptarken, yalnız polibi olanlarda ise herhangi bir doku tipi ile ilişki saptanamamıştır. Doku tiplemesinin hem nazal polip hem astmanın patogenezinde rolü olan immün yanıt anormalliğinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (1,2).

### **BİRLEŞİK HAVAYOLLARI MODELİ**

Nazal polipler allerjik rinit ile karşılaştırıldığında daha kronik seyirli olup epitel harabiyetinin eşlik etmesi yönünden daha çok astmatik havayolu değişikliklerine benzer histopatolojik bulgular göstermektedir. Gerçekte üst solunum yolunda kronik inflamasyon bulunan nazal polipli kişilerde aynı anda veya daha sonraki bir dönemde sıklıkla astma eşlik edebilmektedir. Bu iki klinik tablonun sıklıkla birlikte görülmesi son yıllarda üst ve alt solunum yollarının tek bir bütün olarak algılandığı "birleşik havayolları modeli" ile açıklanmaktadır. Özellikle allerjik riniti olanlarda bronş aşırı duyarlılığı varlığı ve klinik astmanın tabloya eklenebilmesi nedeniyle allerjik rinit ve astma birlikteliği üzerine geliştirilen bu model, kistik fibrozis ve siliyer diskinezilerin tüm solunum yollarını etkilemesi, kronik sinüzit ve nazal polipte bronş aşırıduyarlılığı ve/veya astma eşlik etmesi gibi örneklerle genişletilebilir (20,21).

Nazal polip ile allerjik rinit, sinüzit gibi diğer üst solunum yolu patolojilerinin astma ve/veya BHR patogenezinde naksil rol oynadıkları tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda bazı görüşler öne sürülmektedir.

1- Sinobronşiyal refleksi: Burun, nazofarinks ve sinüslerde bulunan reseptörlerin uyarılması refleksi bronkospazma sonuçlanmaktadır. İlk kez 1870 yılında nazal mukozanın iritanlarla uyarılmasının bronkospazm oluşturduğu saptanmıştır. Sonraki çalışmalar da bu bulguyu desteklemiştir (13,9). Burun ve sinüslerde bulunan nöral reseptörler trigeminal afferent lifleri uyararak vagal afferentler yoluyla bronkospazma neden olabilirler.

2- Postnazal hücrelerin dağılması: İnfekte sinüsten farinks yoluyla trakea ve bronş müköz membranlarına yayılan mukopürülan materyal astma gelişiminde rol oynayabilir (13).

3- b -Adrenerjik blokajın artışı: Astmalı hastalarda parsiyel bir b-reseptör blokajı bulunduğu bilinmektedir. Solunum sistemi infeksiyonları ve sinüzit bu blokajı arttırarak BHR ile sonuçlanmaktadır (13).

### **NAZAL POLİP VE ASTMADA HİSTOPATOLOJİK BULGULAR**

Normal kişilerde burun ve bronşları kaplayan solunum yolu mukozası yapısal olarak benzerlikler göstermektedir. Her ikisi de bazal membran üzerine dizilmiş olan yalancı-çokkatlı, silindirik ve titrek tüylü epitel hücreleriyle kaplıdır. Epitel altındaki submukozada ise mukus bezler, damar yapılar, fibroblastlar gibi bazı yapısal hücreler ve inflamatuvar hücreler bulunur. İki bölge arasında farklılıklar da vardır. Burunda subepitelyal alanda kapiller, arterler ve venöz kavernöz sinüsoidlerden oluşan zengin bir damarlanma göze çarpmaktadır ve bu yapılarıdaki değişiklikler nazal obstrüksiyonla sonuçlanmaktadır. Bronş sisteminde ise düz kas yapıları bulunur ve astma atağında bronkonstriksiyonla ortaya çıkarılır (12). Nazal polipoziste nazal mukozanın yapısı histopatolojik ve histokimyasal olarak normale yakın görünümde olup bazal membranda kalınlaşma ve müköz glandlarda hafif bir artış saptanmaktadır. Polip kitlesi ise seyrek fibröz hücre ve birkaç müköz gland içeren ödem sıvısından

oluşmaktadır. Polibin yüzey epiteli siliyalı kolumnar epitel olup psödostrafiye skuamöz epitel örneği de görülebilmektedir ve sıklıkla epitel hasarı göze çarpar (22,23).

Polip dokusunun en tipik bulgusu kronik eozinofilik inflamasyondur (24). Histopatolojik çalışmalarda poliplerin % 80-90'ında aktif halde (EG2+) yoğun eozinfil birikimi gösterilmesi NP patogenezinde rol oynadıkları düşündürmektedir (25). Astması olan polip olgularında astması olmayanlara göre eozinofiller daha yüksek düzeyde saptanmıştır (26,27).

Polip dokusunda eozinofillere T lenfositleri, plazma hücreleri, mast hücreleri eşlik etmektedir. Yine polip dokusunda rastlanan stromal ödem, epitel metaplazisi, subepitelyal fibrozis (bazal membran kalınlaşması) ve lokal fibrozis gibi hiperplastik özelliklerin kronik astmada görülen havayolu yeniden yapılanmasına (remodelling) benzer olduğu dikkati çekmektedir. Eozinofil sitoplazmasında bulunan majör temel protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP) gibi epitel hücreleri için toksik proteinler NP yüzeyindeki epitel hasarından sorumludur. Aynı durum astma hastalarının bronş epitelinde de görülmektedir (1).

Astmada da solunum yolu mukozasında görülen başlıca iki önemli bulgunun inflamasyon ve remodelling olduğu bilinmektedir. İnflamasyon komponenti semptomsuz dönemlerde de devam eden bir durumdur. Astmadik eozinofilik ve lenfositik inflamasyon da kendini devam ettirici özelliindedir. Akut dönemi takiben kronik formda devam eden inflamasyon süreci havayollarının hasara karşı oluşturduğu onarım süreci olan remodelling ile sonuçlanır. Epitel hasarı ve matrikste kollajen depolanmasıyla ortaya çıkan remodelling, bronş duvarında kalıcı değişiklikler ile karakterizedir ve akciğer fonksiyonlarında irreversible azalmaya neden olmaktadır (28). Astmalı olgularda gerek BAL gerekse bronş biyopsilerinden elde edilen bulgulara göre solunum yolu epitelinde inflamatuvar hücreler araştırıldığında eozinofiller, T lenfositleri, mast hücreleri ve makrofajların yoğun şekilde yer aldığı saptanmıştır.

Hem intrinsek hem ekstrinsek astmalıların bronş biyopsilerinde total ve aktive eozinofil sayısı normal kontrollere göre artmış olarak bulunmuştur. Astmada eozinofil artışı bronş aşırıduyarlılığı ve semptom skorları ile korelasyon göstermektedir (29,30).

Nazal mukoza ile bronş mukozasında ortaya çıkan patolojik değişikliklerin benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Tablo 2'de nazal polip dokusunda ve astmada bronş mukozasında görülen değişiklikler özetlenmiştir (6).

Eozinofillerin polip oluşumu ve doku hasarı yapma mekanizmaları oldukça iyi bilinmektedir. Eozinofiller ECP, MBP gibi vazoaktif, nörotoksik ve sitotoksik mediyatörler, reaktif oksijen radikalleri ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinler salgırlar. Bu mediyatörlerin etkileşimleri sonucunda bronkokonstriksiyon, aşırıduyarlılık, siliyer aktivite azalması, innervasyonun bozulması, endotel proliferasyonu, matriks üretimi, subepitelyal fibrozis, bazal membran kalınlaşması, yeni damar oluşumları, düz kas hipertrofisi, müköz bezlerde hiperplazi, kollajen yapımı, doku hasarı, doku remodelling'i ve stromal fibrozis gelişir (24). İnflamasyon bir kez başladıktan sonra antijenik tetikleyici olmasa da hücre ve sitokinlerin kompleks etkileşimleri ile devam etmektedir (6).

NP'lerde inflamatuvar hücreleri saptamak amacıyla yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda hafıza T lenfositleri, aktif eozinofiller ve mast hücrelerinin sayısında komşu normal nazal mukozaya göre artış olduğu gösterilmiştir. Astmalı olgularda hem allerjik hem de nonallerjik durumda saptanabilen CD4+ lenfositlerin yalnızca allerjik NP'lilerde artmış olduğu saptanmıştır (31). NP dokusunda ve astmada bronş mukozasında eozinofil adhezyonundan sorumlu vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), RANTES, monosit kemotaktik faktörler (MCP-2 ve -3), makrofaj inflamatuvar protein-1a (MIP-1a) ve Eotaksin gibi spesifik adhezyon molekülleri saptanmıştır (6,24,25,32).

NP dokusunda IL-5, IL-3 ve GM-CSF gibi eozinofillerle ilişkili sitokinlerin dikkat çekici şekilde arttığı saptanırken allerjik ve nonallerjik poliplerde eozinofil yoğunluğu yönünden herhangi bir fark bulunmamıştır. Eozinofili, allerjik hastalıkların tipik bir bulgusu olmakla beraber spesifik bir durum değildir. Allerjik NP'lerde eozinofil artışı TH2 tip sitokin üretimine bağlanırken (GM-CSF, IL-3, IL-4 ve

IL-5) nonallerjik alanlarda TH1 sitokin üretiminin (GM-CSF, IL-3 ve IFN-g) sorumlu olduğu öne sürülmüştür (5,25,33).

Polibin erken döneminde IL-5'in esas kaynağının T lenfositleri olduğu düşünülmektedir. Ancak polip yaşı arttıkça IL-5'in bizzat eozinofiller tarafından da yoğun olarak üretildiğine dair bulgular mevcuttur. Polip yaşı arttıkça eozinofiller kendi aktivasyonlarını devam ettirmek ve dokudaki yaşam sürelerini uzatmak amacıyla otokrin mekanizma ile IL-5 sentezini yapmaktadır (6,8) (Şekil 1).

Nonallerjik polip ve intrinsek astma birlikteliğini araştıran birçok histopatolojik çalışma mevcuttur. NP epitelinin hiperplastik görünümü ve submukozal yapılar kronik astmada görülenlere benzer havayolu remodelling bulgularıdır (8). Her iki durumda da dokuda yoğun eozinofil birikimi gibi önemli bir ortak bulgu saptanmaktadır. Ancak astmada bronş mukozasında CD4+ hücre ve IL-5 lokal üretiminde artış görülmesine rağmen polip dokusunda aşırı bir T lenfosit infiltrasyonu olmaması ortamdaki eozinofil birikiminin T lenfositleri dışında bir mekanizmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Astma eşlik eden poliplilerde yalnız polipi olanlara kıyaslandığında polip dokusunda daha yüksek IL-5 düzeyi bildiren çalışmalar mevcuttur (34).

Lamblin polipli olgularda bronş mukozasında çeşitli hücrelerin ve sitokinlerin immünreaktivitelerini çalışmıştır. Polip olgularını asemptomatik BHR'li, astma semptomları olan BHR'li ve BHR bulunmayan olmak üzere üç gruba ayırmıştır. Astmatik grupta ve asemptomatik BHR olangu rupta bronş mukozasında aktif eozinofillerin ve lenfositlerin BHR olmayan poliplilere göre daha yoğun olduğu saptanmıştır. Yine asemptomatik BHR olanlarda IL-3, IL-5 ve GM-CSF pozitif hücre sayısının astmalı gruptaki gibi yoğun olması bu gruptaki olgularda da astmada görülen eozinofilik bronş inflamasyonunun varlığını göstermektedir (35).

Bu bulgular ışığında son yıllarda allerjik rinit, nazal polip ve astma gibi üst ve alt solunum yollarının inflamatuvar hastalıklarının sık birlikteliği göz önüne alınarak ortak bir patogeneze sahip olabilecekleri düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar nazal polipli olguların astma gelişimi yönünden yüksek risk taşıdıklarını göstermektedir. Buna bağlı olarak nazal polipli hastaların uzun süreli takibinde alt solunum yolu fonksiyonları ve astma yönünden de incelenmesi uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Slavin RG. Nasal Polyps and Sinusitis. Allergic Diseases. IN: Kaplan AP (ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 448-459.
2. Slavin RG. Nasal Polyposis and Sinusitis. IN: Middleton EJ, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW, (eds). Allergy Principle and Practice. Baltimore: Mosby Company, 1998: 1204-1035.
3. Kramer MF, Rasp G. Nasal Polyposis: Eosinophils and Interleukin-5. Allergy 1999; 54: 669-680.
4. Hosemann W, Göde U, Wagner W. Epidemiology, Pathophysiology of Nasal Polyposis and Spectrum of Endonasal Sinus Surgery. Am Jour Otol 1994; 15: 85-98.
5. Sanchez A, Brieve J, Rodriguez C. T Lymphocytes That Infiltrate Nasal Polyps Have a Specialized Phenotype and Produce a Mixed TH1/TH2 Pattern of Cytokines. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 954-960.
6. Denburg JA. Cytokines and Inflammatory Cells. Nasal Polyposis. An Inflammatory Disease and Its Treatment. IN: Mygind N, Lildholdt T (eds). Munksgaard 1997: 78-87.
7. Jacobs R, Freda A, Culver W. Primary Nasal Polyposis. Ann Allergy 1983; 51: 500-505.
8. Homilos DL. Immunoinflammatory Upper Airway Disease. 55th. AAAA1 annual Meeting (Orlando). Interest Section Symposia Syllabus 1999; 3-14.
9. McFadden ER. Nasal-Sinus-Pulmonary Reflexes and Bronchial Asthma Editorial. Aylergy Clin Immunol 1986; 78: 1-3.
10. Jamal A, Maran GD. Atopy and Nasal Polyposis. J Laryngolog Otol 1987; 101: 355-358.
11. Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Honor J, Irvin CG. Increased Lower Airways Responsiveness Associated with Sinusitis in a Rabbit Model. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 314-320.
12. Vinola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationship Between Rhinitis and Asthma. Allergy 1998; 53: 833-839.
13. Slavin R. Relationship of Nasal Disease and Sinusitis to Bronchial Asthma. Ann Allergy 1982; 49: 76-80.
14. Moloney JR. Nasal Polyps, Nasal Polypectomy, Asthma and Aspirin Sensitivity. J Laringol 1977; 91: 837-46.
15. Miles-Lawrence R, Kaplan M, Chang K. Methacolin Sensitivity in Nasal Polyposis and the Effects of Polypectomy. J Allergy Clin Immunol 1982; 102 (Abs): 69.
16. Marin JM, Vicente E, Gallego B, Galleog MC, Corrizo SJ. Nasal Polyposis without Asthma. Long-Term Clinical and Functional Follow-up. Official Journal of ERS 1998; 12 (22s): p075.
17. Kordash TR, Gleich GJ, Kern EB- O'Fallon WM, Minn. Evidence for Increased Risk Development of Asthma in Patients with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol 1975; 61: 138.
18. Shatkin J, Delsupepe K, Thisted R, Corey J. Mucosal Allergy in the Absence of Sistemic Allergy in Nasal Polyposis and Rhinitis: A Meta-Analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 553-556.
19. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are Nasal Polyps an Allergic Phenomenon? Ann Allergy 1971; 29: 631-644.
20. Estelle F, Simons R, Allergic Rhinobronchitis. The Asthma-Allergic Rhinitis Link. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 534-540.
21. Togias A. Mechanism of Nose-Lung Interaction. Allergy 1999; (Suppl 54): 94-105.
22. Taylor M. Histochemical Studies on Nasal Polyps. J Laryngol Otol 1963; 77: 326-341.

23. Bachert C, Gevaert P, Couwenberge P. Nasal Polyposis-A New Concept on the Formation of Polyps. *ACI International*, 1999; 11/4: 30-5.
24. Teran LM, Park H, Djukanovic R, Roberts K, Holgate S. Allergens, IgE, Mediators, Inflammatory Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 499-504.
25. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Höpken K, Hillebrandt M, Wang D, van Cauwenberge. The Role of Cytokines in Infectious Sinusitis and Nasal Polyposis. *Review Article. Allergy* 1998; 53: 2-13.
26. Baumgarten C, Kunkel G, Rudolph R, Staud RD, Sperner I. Histopathological Examination of Nasal Polyps of Different Etiology. *Arch Otorhinolaryngol* 1980; 226: 187-197.
27. Bachert C. Cytokines: Comparison Between Polyp Tissue, Diseased Sinus Mucosa and Normal Nasal Tissue. *Nasal Polyposis. An Inflammatory Disease and Its Treatment*. In: Mygind N, Lildholdt T (eds). Munksgaard, 1997: 98-104.
28. Busse W, Horwitz R, Reed C. Asthma, Definition and Pathogenesis. In: Middleton EJ, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (eds). *Allergy. Principle and Practice*. Baltimore: Mosby Company, 1998: 838-858.
29. Beasley R, Roche W, Roberts A, Holgate S. Cellular Events in the Bronchi in Mild Asthma and after Bronchial Provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-817.
30. Bentley AM, Menz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Identification of T Lymphocytes, Macrophages and Activated Eosinophils in the Bronchial Mucosa in Intrinsic Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 500-6.
31. Kavanaugh A. *Immunology Course Part 1*. 54th. AAAAI Annual Meeting. 1998.
32. Jahnsen FL, Haraldsen G, Haye R, Brandzaeg P. Adhesion Molecules and Recruitment of Eosinophils Nasal Polyposis. *An Inflammatory Disease and Its Treatment*. In: Mygind N, Lildholdt T (eds). Munksgaard, 1997: 88-97.
33. Miller C, Pudis D, Hatem F, Looney R. Accumulation of Interferon-gamma Producing TH1 Helper T Cells in Nasal Polyps. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994; 111: 51-8.
34. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruei Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for Distinct Cytokine Expression in Allergic Versus Nonallergic Chronic Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 537-44.
35. Lamblin C, Gosset P, Salez F, Vandezande L, Perez T, Darras J, Janin A et al. Eosinophilic Airway Inflammation in Nasal Polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; (104): 85-92.